

平成 31 年 4 月 18 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08178

研究課題名(和文) プッシュ・プル-エチレン型新規有機分子触媒の開発と医薬品合成への応用

研究課題名(英文) Development of novel push-pull ethylene organocatalysts and their application to synthesis of medicines

研究代表者

三浦 剛 (Miura, Tsuyoshi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40297023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機分子触媒を用いた立体選択的な反応は、環境に優しい合成法として近年注目を集め、医薬品合成への応用が期待されている。しかし、その触媒効率(高用量、長時間の反応時間)は必ずしも満足できるものではなく、より効率的な有機分子触媒の開発が待ち望まれている。そこで、これまで報告例の無いプッシュ・プル-エチレン型の有機分子触媒を開発し、種々の立体選択的不斉反応への応用に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境負荷の大きい金属試薬や金属触媒を使用せずに、有機分子触媒を用いて、光学活性な中間体を合成する化学技術は、今後の医薬品合成に必要不可欠な方法論となりえます。また、医薬品中への金属の混入も起こりえないことから、安心安全に臨床現場に医薬品を届ける化学技術です。近い将来、この度の研究助成金で開発された有機分子触媒および不斉反応によって得られた光学活性合成中間体から、医薬品が製造されることが大いに期待されます。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric reactions using organocatalysts have attracted a great deal attention in green chemistry and are expected their application to synthesis of medicines. However, development of efficient organocatalysts is highly desirable due to low of catalytic activity. Therefore, we developed novel push-pull ethylene organocatalysts and achieved their application to various stereoselective reactions.

研究分野：有機化学

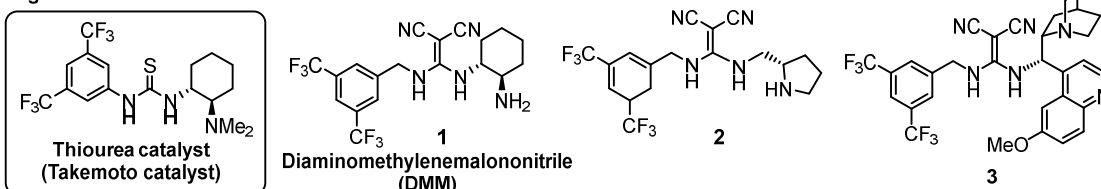
キーワード：有機触媒 不斉反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環境に優しい化学技術の開発が求められる現在、有機分子触媒は低毒性で環境負荷が少ないため、環境に優しい触媒として注目を集めている。また、有機分子触媒は水や酸素に対して安定なために取扱い容易で、穏やかな反応条件下で種々の立体選択的炭素-炭素結合形成反応を促進し、高い光学純度の有機分子を合成できる。さらに、有機分子触媒を用いた合成反応では、製品中へ金属の混入が起こらないため、医薬品製造等のプロセスにおいて実用化が期待される。また、世界的に問題となっているレア金属の不足・高騰を解決するための元素戦略技術としても期待されている。有機分子触媒は、以上の優れた特徴をもつものの、大半の報告例において、高用量の触媒 (10 mol% 以上) と長い反応時間 (数日) を必要とする。従って、より触媒効率が高く、幅広い不斉反応に応用可能な新規有機分子触媒の開発は、グリーンケミストリー、医薬品合成、工業化の観点からも極めて重要な研究課題の一つである。竹本触媒に代表されるチオウレア型有機分子触媒 (Figure 1) は、種々の不斉反応を促進できる優れた触媒であり、その活性発現にチオウレア基の二つの酸性プロトンが重要な役割を果たしている。しかしながら、チオウレア基の酸性度をコントロールすることは原理的に困難である。近年、チオウレアの代替ユニットとしてスクアラミド骨格を利用する有機分子触媒反応が報告され、その優れた触媒活性に注目が集まっている (H. Rawal, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 14416 (2008)). 一方で、申請者は近年、チオウレア基の代替ユニットとして、ジアミノメチレンマロノニトリル (DMM) 骨格を導入した新規な有機分子触媒 **1** を用いたビニルスルホンと分岐アルデヒドとの不斉共役付加反応 (*Tetrahedron Lett.*, **54**, 4896 (2013); 特願 2013-034582), およびマロネートとエノンとの不斉マイケル付加反応 (*Tetrahedron Lett.*, **55**, 4334 (2014)) を報告した。さらに、L-プロリンを不斉源とした DMM 型有機分子触媒 **2** を用いたケトンとニトロアルケンの不斉共役付加 (*Tetrahedron Lett.*, **55**, 2703 (2014)), および DMM 型有機分子触媒 **3** を用いたジケトンのニトロアルケンへの不斉マイケル付加 (*Tetrahedron Lett.*, **55**, 2703 (2014)) を報告し、DMM 骨格の優れた触媒能を実証してきた。DMM 型有機分子触媒は、種々のキラルソースを導入できるだけでなく、シアノ基以外の電子求引性基を導入することも原理的に可能である。そこで、電子求引性基の選択によって、二つのアミノ基の酸性度を個々の不斉反応に合わせてコントロール可能なプッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒の創生に着手した。

Figure 1



2. 研究の目的

有機分子触媒 **1** の活性発現には 2 つのアミノ基の酸性度が密接に関与している。この酸性度をコントロールすることによって、触媒活性の向上や種々の不斉反応に適合した触媒設計に展開できる。有機分子触媒 **1** は、エチレンユニットを介して電子求引性の 2 つのシアノ基によってアミノ基の酸性度をコントロールしており、プッシュ・プル-エチレン型構造がその特徴である。そこで、シアノ基以外の様々な電子求引性基 (ケトン, エステル, スルホン基) を導入した新規プッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒を調製し、有機分子触媒ライブラリーを構築することによって、多岐にわたる不斉反応へ適用可能とする。また、プッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒にフルオラス (C_8F_{17}) 基を導入することによって、回収リサイクル使用可能な有機分子触媒を開発する。さらに、得られた光学活性化合物を鍵中間体として用い、生理活性化合物の合成へと展開する。

3. 研究の方法

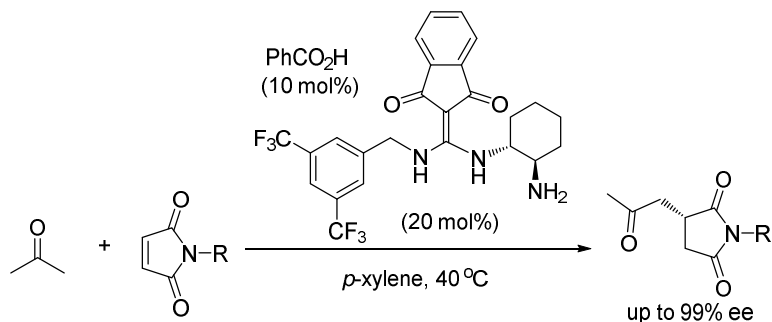
まず、シアノ基以外の電子求引性基を導入したプッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒を十数種類調製し、種々の不斉反応 (主に不斉四級炭素中心構築) への適用を検討する。また、他の不斉源として、天然アミノ酸やシコナアルカロイド類より誘導できる有機分子触媒もさらに調製し、個々の不斉反応に適した有機分子触媒を開発する。次に、不斉四級炭素中心にさらに不斉炭素が隣接した複雑な分子骨格の構築に挑戦する。また、これと並行して、プッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒にフルオラス基 ($-C_8F_{17}$) を導入する

ことによって、より高活性で、回収リサイクル使用できるフルオラス有機分子触媒を開発する。

4. 研究成果

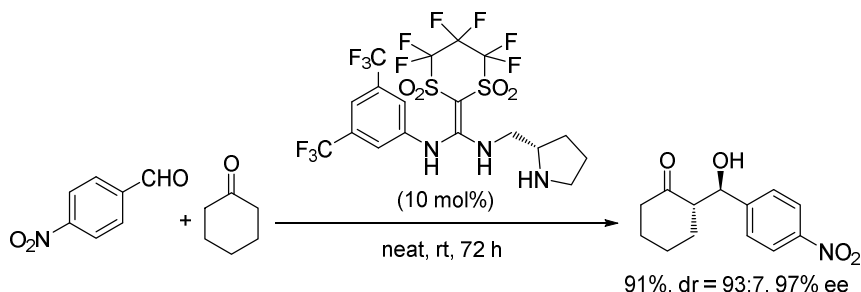
(1) ジアミノメチレンインデンジオン(DMI)型有機分子触媒を用いた不斉反応

ケトン類のマレイミドへの立体選択的共役付加反応に、DMM 型有機分子触媒を適用したところ、高い立体選択性は得られなかったため、異なる電子求引基として、2つのカルボニル基を有する DMI 型有機分子触媒を用いたところ、高い立体選択性で、目的の付加生成物を得た。以上の結果より、プッシュ・プル-エチレン型有機分子触媒の電子求引基選択によって、個々の反応に適した酸性度の触媒設計が可能であると実証できた。



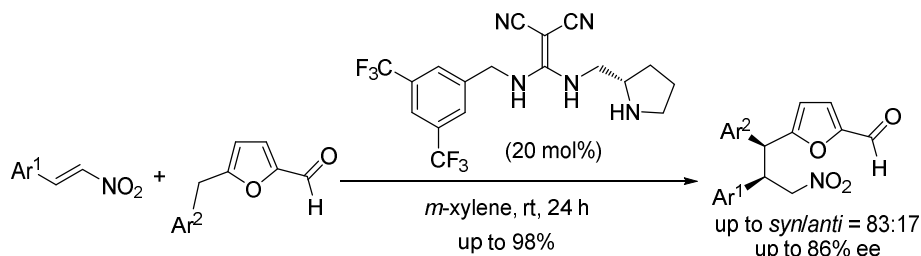
(2) ペルフルオロアルキルスルホン基を有する有機分子触媒を用いた不斉反応

強力な電子求引性官能基を導入したプッシュ・プル-エチレン型の有機分子触媒を開発し、環状ケトンと芳香族アルデヒドとの直接的アルドール反応を指標に、その触媒活性を比較した。DMM 型やチオウレア型の有機分子触媒では、高い立体選択性は観察されなかったが、より強力な電子求引基として知られる環状のペルフルオロアルキルスルホン基を導入した有機分子触媒は、高い立体選択性を示した。



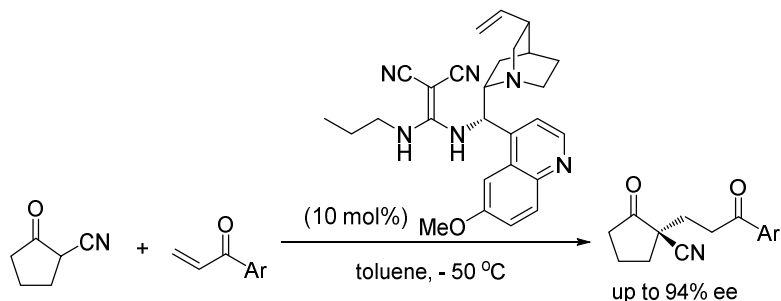
(3) DMM 型有機分子触媒を用いたベンジルフフルールのニトロアルケンへの不斉共役付加反応

DMM 型有機分子触媒を遠隔位不斉誘導反応としての 5-ベンジルフフルール誘導体とニトロアルケンとの不斉共役付加反応に適用したところ、既存の方法よりも高いエナンチオ選択性で付加体を得ることに成功した。以上の結果より、DMM 骨格の水素結合供与基としての優位性が実証された。



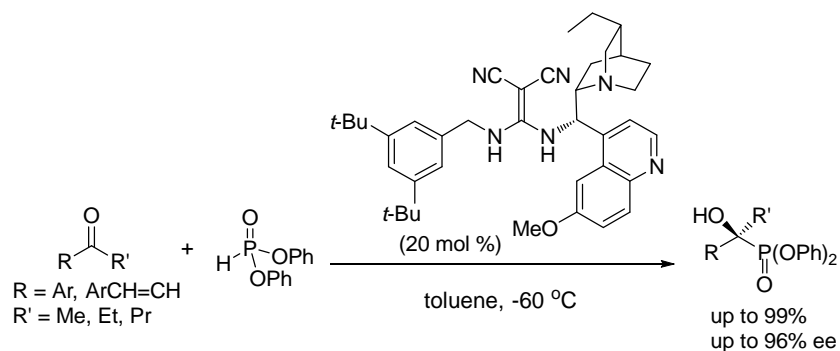
(4) DMM 型有機分子触媒を用いた α -シアノケトンのエノンへの不斉共役付加反応

これまでに金属触媒を用いた報告例しかない、 α -シアノケトンのエノンへの不斉共役付加反応にシンコナアルカロイド-DMM 型有機分子触媒を適用したところ、高い立体選択性で付加体を得ることに成功した。



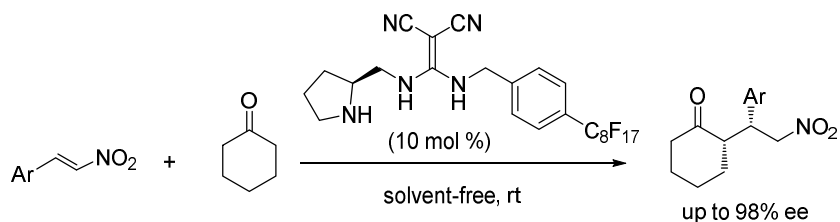
(5) DMM 型有機分子触媒を用いたケトンへの不斉 Pudovik 反応

これまで報告例のないホスホネートの単純ケトンへの立体選択的 Pudovik 反応へ DMM 型有機分子触媒の適用を検討したところ、高い立体選択性で付加生成物が得られた。また、エノンを経由した際も、1,2-付加体のみが立体選択的に得られた。さらに、チオウレア型とスクアラミド型の有機分子触媒と比較しても、DMM 型有機分子触媒がより高い立体選択性を示すことが明らかとなった。



(6) フルオラス DMM 型有機分子触媒を用いたケトンのニトロアルケンへの不斉共役付加反応

ペルフルオロオクチル基を導入したフルオラス DMM 型有機分子触媒を調製し、ケトンのニトロアルケンへの不斉共役付加反応に適用したところ、高い立体選択性で付加生成物を得ることに成功した。さらに、反応後にフルオラスシリカゲルを用いて触媒を回収し、再利用を試みたところ、2 回までリサイクル使用することに成功した。



(7) 今後の展開

今後は、さらに多彩なプッシュ・プル-エチレン型の有機分子触媒ライブラリーを構築し、これまで実現できなかった多種多様な不斉反応に適用し、医薬品合成に役立つキラル分子の合成法開発に展開していく予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

Stereoselective conjugate addition of carbonyl compounds to maleimide using diaminomethylenedione organocatalyst

K. Nakashima, M. Kawada, S. Hirashima, A. Kosugi, M. Kato, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **27** (17-18), 888-895 (2016).

Asymmetric chlorination of β -ketoesters using diaminomethylenemalononitrile organocatalyst

T. Sakai, S. Hirashima, K. Nakashima, C. Maeda, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura*,

Chem. Pharm. Bull., **64** (12), 1781-1784 (2016).

Design of Novel Hydrogen-bonding Donor Organocatalysts and Their Application to Asymmetric Direct Aldol Reaction

H. Akutsu, K. Nakashima, H. Yanai, A. Kotani, S. Hirashima, T. Yamamoto, R. Takahashi, A. Yoshida, Y. Koseki, H. Hakamata, T. Matsumoto, T. Miura*,
Synlett, **28** (11), 1363-1367 (2017).

Squaramide-sulfonamide organocatalyst for asymmetric direct vinylogous aldol reactions

T. Sakai, S. Hirashima*, Y. Yamashita, R. Arai, K. Nakashima, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura*,
J. Org. Chem., **82** (9), 4661-4667 (2017).

Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Enones Using a Sulfonamide-thiourea Organocatalyst

M. Kawada, K. Nakashima, S. Hirashima, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura*,
J. Org. Chem., **82** (13), 6986-6991 (2017).

Asymmetric Conjugate Additions of Carbonyl Compounds to Nitroalkenes under Solvent-free Conditions Using Fluorous Diaminomethylenemalononitrile Organocatalyst

S. Hirashima, T. Narushima, M. Kawada, K. Nakashima, K. Hanai, Y. Koseki, T. Miura*,
Chem. Pharm. Bull., **65** (12), 1185-1190 (2017).

Asymmetric conjugate addition of 5-benzylfurfurals to nitroalkenes using a diaminomethylenemalononitrile organocatalyst

H. Akutsu, K. Nakashima, S. Hirashima, M. Kitahara, Y. Koseki, T. Miura*,
Tetrahedron Lett., **58** (51), 4759-4762 (2017).

Asymmetric conjugate addition of α -cyanoketones to enones using diaminomethylenemalononitrile organocatalyst

K. Nakashima, Y. Noda, S. Hirashima, Y. Koseki, T. Miura*,
J. Org. Chem., **83** (4), 2402-2408 (2018).

Cinchona–Diaminomethylenemalononitrile Organocatalyst for the Highly Enantioselective Hydrophosphonylation of Ketones and Enones

R. Arai, S. Hirashima, J. Kondo, K. Nakashima, Y. Koseki, T. Miura*,
Org. Lett., **20** (18), 5569-5572 (2018).

Stereoselective conjugate addition of Ketones to Alkylidene Malonates using Thiourea-Sulfonamide organocatalyst

M. Kawada, K. Nakashima, S. Hirashima, T. Sakagami, Y. Koseki, T. Miura*,
Chirality, **30** (11), 1515-1224 (2018).

Highly efficient asymmetric conjugate addition of 5-benzylfurfurals to nitroalkenes using a thiourea organocatalyst

H. Akutsu, K. Nakashima, S. Hirashima, H. Matsumoto, Y. Koseki, T. Miura*,
Tetrahedron, **75** (16), 2431-2435 (2019).

Synthesis of chiral γ,γ -disubstituted γ -butenolides via direct vinylogous aldol reaction of substituted furanone derivatives with aldehydes

T. Sakai, S. Hirashima*, Y. Matsushima, T. Nakano, D. Ishii, Y. Yamashita, K. Nakashima, Y. Koseki, T. Miura*,
Org. Lett., in press (2019).

「持続社会に応える高機能性水素結合供与型有機分子触媒の開発」

平島真一，中島康介，三浦 剛，

ファルマシア (Farumashia) , 54 (10), 938-942 (2018).

〔学会発表〕(計 2 3 件)

阿久津 裕士、中島 康介、平島 真一、古石 裕治、三浦 剛

「DMM 型有機分子触媒を用いたフルフラール誘導体の不斉 位アルキル化反応」

第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム 2018 年 11 月 熊本

* 他 2 2 件の学会発表

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：平島 真一

ローマ字氏名：Hirashima, Shin-ichi

所属研究機関名：東京薬科大学

部局名：薬学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁): 80642264

(2)研究協力者

該当なし