

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08216

研究課題名(和文) 極性転換反応を駆使した光学活性化合物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic study of chiral compounds by taking advantage of an umpolung approach

研究代表者

宮田 興子 (Miyata, Okiko)

大阪市立大学・大学院理学研究科・客員教授

研究者番号：90102110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：カルボニル化合物の極性転換型反応の新展開として、窒素-酸素間結合の開裂を駆動力とする新反応の開発と光学活性化合物の合成研究を実施した。これまでに、不飽和アミドの 位選択的炭素-炭素結合形成反応および、光学活性イソキサゾールのジアステレオ面選択的アリール化による光学活性化合物の合成法を開発した。これにより、極性転換型反応の新たな一面を開拓できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究内容は査読付き国際学術雑誌に掲載されており、学術的な評価を受けている。医薬品開発研究において、光学活性体を作り分ける方法論の開発は重要な研究課題の一つである。本研究成果は健康社会の基盤となる医薬品開発に貢献する成果として、社会的意義を有している。

研究成果の概要(英文)：Development of new synthetic reactions triggered by nitrogen-oxygen bond cleavage is attempted. We found several new transformations represented by (i) the nucleophilic -phenylation and -alkylation of , -unsaturated amides, and (ii) -phenylation of ketones with triphenylaluminum in the presence of (+)-benzopyranoisoxazolidine. These new methods would be a useful synthetic tool for the preparation of optically active drug candidates and biologically active molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-炭素結合形成反応 カルボニル化合物 極性転換

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ケトン、アルデヒド、エステルなどのカルボニル化合物は有機合成化学における重要な合成中間体として、炭素-炭素結合形成反応に幅広く利用されている。カルボニル基の反応性はカルボニル基の酸素原子と炭素原子間の π 電子の分極 (電荷の偏り) に起因している (図1)。

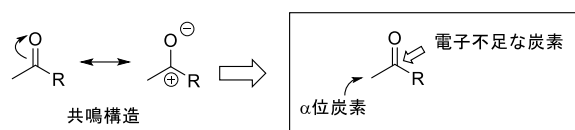


図1 カルボニル化合物の分極が及ぼす電子の偏り

カルボニル化合物の電子の偏りに従った多くの有機合成反応が開発されている (図2)。それらは主に2つのパターンに分けられる。一つは、炭素求核試薬が電子不足なカルボニル炭素への付加し、アルコール **2** が得られる反応である (図2 (a))。もう一つは、エノラートを利用する方法である (図2 (b))。電子求引基であるカルボニル基はカルボニル基の α 炭素上のカルボアニオンをエノラート **3** として安定化することができる。エノラート **3** に対し、アルデヒドやアルキル化試薬などの求電子試薬 (E^+) を作用させると、 α 位に E が導入した生成物 **4** が得られる。

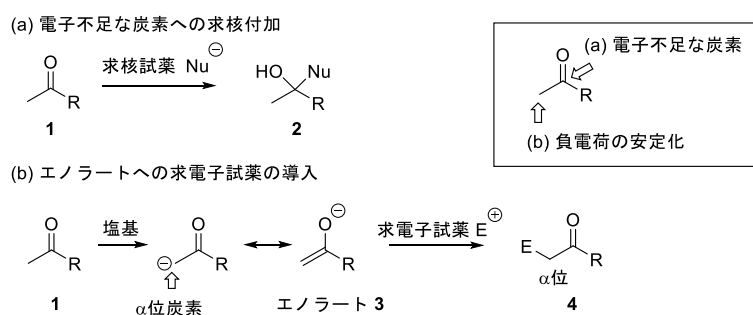


図2 カルボニル化合物と求核試薬/求電子試薬との反応

上述の反応例に相対するものとして極性転換型の反応が知られている。具体的には、(a)カルボニル基の電子不足炭素に求電子試薬を導入するものや、(b)エノラートの α 位に求核試薬を導入するものである。最近になり、我々はエノラートの等価体であるエナミンに着目し、イソキサゾリジンの窒素-酸素結合の開裂を駆動力とした極性転換反応を見出している。具体的には、ケトン **1** とイソキサゾリジンから調製可能な N -アルコキシエナミン **5** を基質とし、トリフェニルアルミニウム (Ph_3Al) を反応させると、窒素-酸素結合の開裂の後、**6** のオレフィンに Ph^- が求核攻撃し、イミン **7** を与えるものである。生成したイミンは後処理の間、加水分解を受けてケトン **8** となる (図3)。

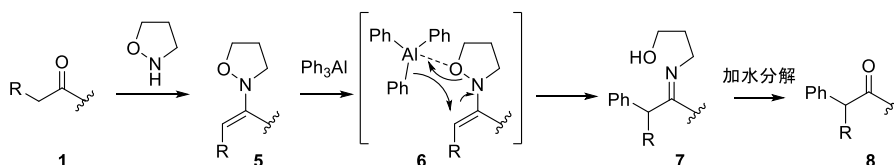


図3 アルコキシエナミンを用いた極性転換反応

2. 研究の目的

N -アルコキシエナミンを用いた極性転換型反応を光学活性体の合成法に展開することを目標とした。目標達成に向け、(あ) 基盤となる新規極性転換反応の開発、(い) ジアステレオ面区別型反応による光学活性化化合物の合成、および (う) 触媒的不斉合成を課題として設定した。ここでは (あ) および (い) の研究成果について報告する。なお、挑戦的課題と位置付けた (う) については引き続き検討中である。光学活性医薬品の合成に資する研究を推し進めることに、本研究の社会的意義を見出すことができる。

3. 研究の方法

(あ) 新規極性転換反応の開発

図4~6に示す方法にてビニルケテンアセタールの極性転換反応を検討した。

(い) ジアステレオ選択的光学活性ケトン類の合成

図7~10に示す方法にて、ジアステレオ選択的光学活性ケトン類の合成を検討した。

4. 研究成果

(あ) 新規極性転換反応の開発

α 、 β -不飽和アミド **9** を塩基で処理して得られるジェノラート **10** に対して、種々の求電子試薬 (E^+) を作用させると、その γ 位に E^+ が付加した生成物 **11** が得られる (図4)。本反応の極性転換型として、アルコキシアミド **12** を基質とする合成法を立案した (図5)。すなわち、アミド **12** を塩基存在下シリル化剤と反応させると *O*-シリルービニルケテン *N,O*-アセタール **13** が生成する。続いてビニルケテン *N,O*-アセタール **13** に有機アルミニウム試薬を作用させることで、中間体 **14** を経て、 γ 位に求核試薬 (Nu^-) が付加した **15** が得られると期待した。

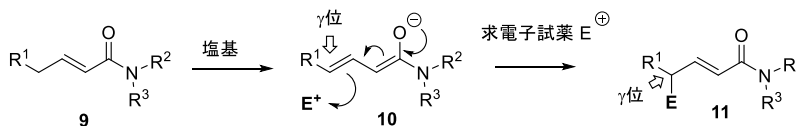


図4 ジェノラートに対する求電子試薬の反応

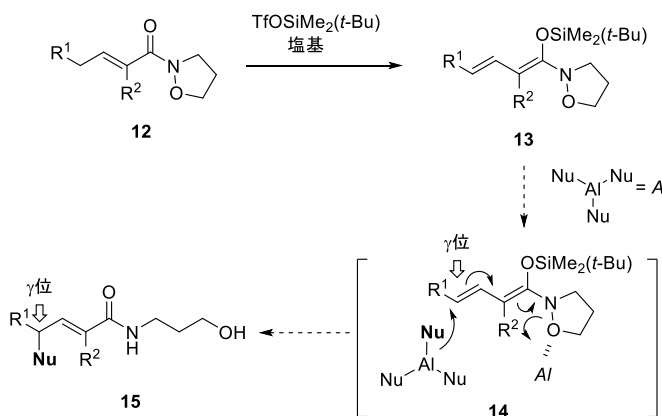


図5 ビニルケテン *N,O*-アセタールの極性転換反応

検討の結果、アミド **16** に対し塩基およびシリル化剤の存在下、 Ph_3Al を作用させると、求核種である Ph^- が γ 位に付加した **17** が得られることを見出した (図6)。本生成物は、図5に示す経路を経て得られたものと推定している。なお収率は、分離精製の都合上、シリルエーテル体 **18** へと変換することで算出した。予備的検討結果を踏まえて、基質適用範囲について調査した。その結果、アルキル基、アリル基、フェニル基、ベンゼン環上のクロロ基、フルオロ基、およびトリフルオロメチル基が本反応条件下共存可能であり、中程度の収率で γ -フェニル- α 、 β -不飽和アミド類 **18** を与えた。

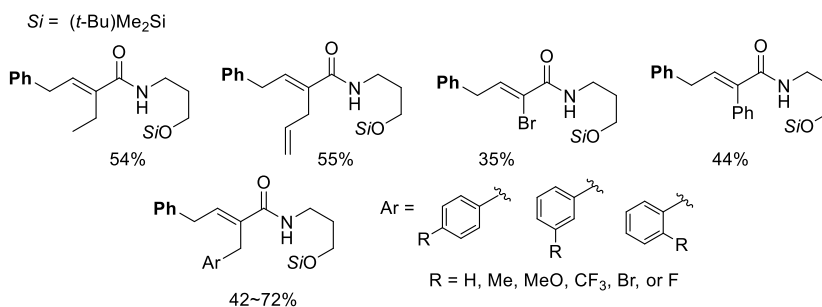
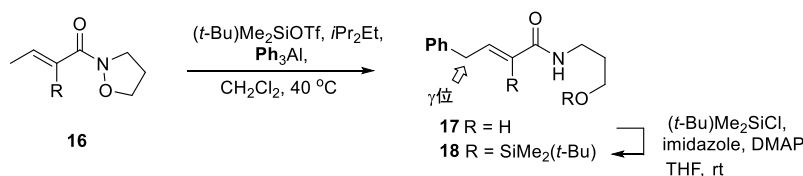


図6 ビニルケテン *N,O*-アセタールの極性転換反応 基質展開

(い) ジアステレオ選択的光学活性ケトン類の合成

光学活性化合物の合成法として、光学活性イソキサゾリジンの利用を考えた (図 7)。具体的には、ケトン **1** と光学活性アルコキシアミン **19** を縮合させることで、光学活性アルコキシエナミン **20** を合成する。次いで、 Ph_3Al を作用させると、窒素-酸素結合の開裂を伴いながらジアステレオ面選択的の求核攻撃が進行し、イミン中間体 **21** から光学活性ケトン **22** が生成すると期待した。

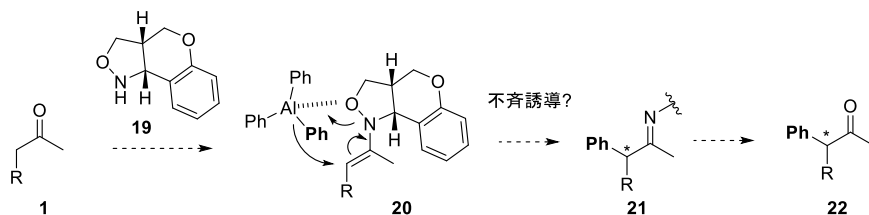


図7 極性転換反応による光学活性化合物の合成計画

ケトン **23** (1 当量) を光学活性アルコキシアミン **19** (2 当量) の存在下、 Ph_3Al (2 当量) と反応させた後、後処理を行うとケトンの α 位にフェニル基が導入された生成物 **24** が 58% 収率で得られた (図 8)。新たに導入された不斉炭素中心の立体化学は、既知化合物との旋光度の比較により *R* 配置であることを確認した。また、生成物の光学純度をキラル HPLC カラムクロマトグラフィーにて算出したところ、鏡像異性体過剰率は 94% ee であった。この結果より、高立体選択的に極性転換反応が進行したことが明らかになった。試薬の当量を変えて検討した結果、アルコキシアミン (2 当量) と Ph_3Al (3 当量) を用いると、立体選択性の低下を伴うことなく収率を 66% に向上できた。

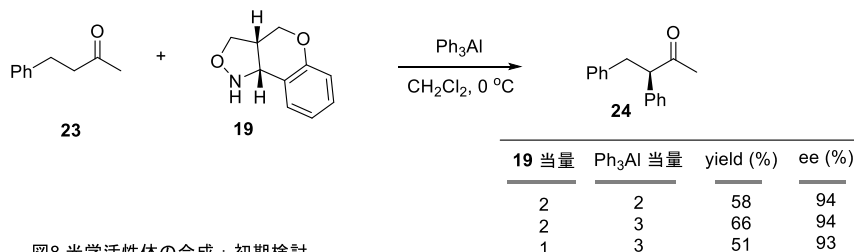


図8 光学活性体の合成：初期検討

上記の結果を踏まえて基質適用範囲を調査した。その結果、エーテル、ハロゲン、ニトリル、カーバメート、トリフルオロメチル、ニトロ、チオフェンなどの官能基を損なうことなく光学活性ケトン類が合成できた (図 9)。

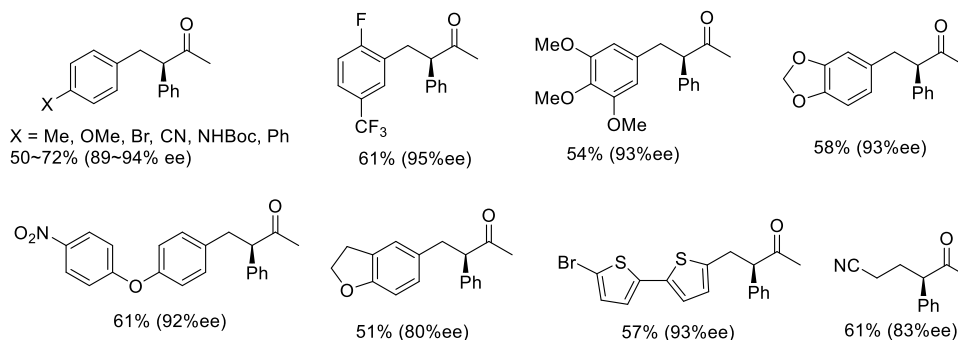


図9 光学活性体の合成：基質展開

本反応の有用性を探るために、医薬品として用いられているケトン類の光学活性ケトンへの誘導を試みた (図 10)。非ステロイド系鎮痛剤であるナブメトンを用い、先に確立した反応条件下、 Ph_3Al を用いて極性転換反応を行うと、望む生成物が収率 67%, 89% ee で得られた。ペントキシフィリンは高度に官能基化されたプリン誘導体である。複雑な構造を有する本基質も光学活性

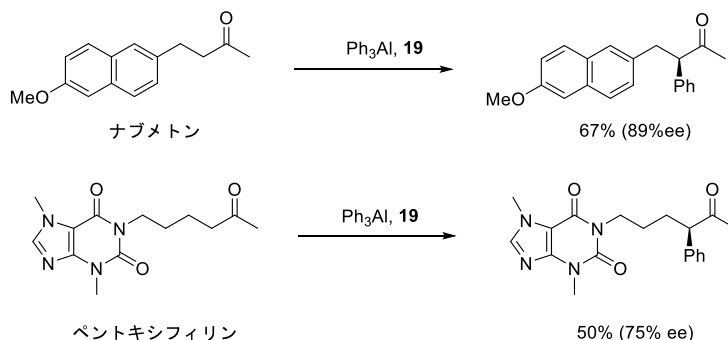


図10 極性転換反応による医薬品の光学活性アナログへの変換

ケトン (収率 50%, 75%ee) へと誘導できた。これらの結果より、今回開発した合成法が、医薬品を光学活性なアナログへと変換する手法として有効に機能することを明らかにした。

本反応の反応機構については不明な点が多い。R 配置を有するケトン類が優先的に与える実験結果は、光学活性エナミン中間体の Si 面から求核試薬 (Ph^-) が求核付加していることを示唆している。反応経路の詳細を明らかにするためには、計算科学の支援による安定配座の解析や遷移状態のエネルギー計算などを含めたさらなる解析が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okamura Hironori, Yasuno Yoko, Nakayama Atsushi, Takikawa Hiroto, Shinada Tetsuro	4. 巻 2021
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of (2S,6R) Diamino (5R,7) dihydroxy heptanoic Acid (DADH): An Unusual Amino Acid from Streptomyces sp. SANK 60404	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1396 ~ 1401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 宮田 興子	4. 巻 56
2. 論文標題 第5回 有機分子や学生達と過ごした日々を振り返って	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 946 ~ 947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.10_946	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinada Tetsuro, Yasuno Yoko, Sawai Akira, Sekihara Ai	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Optically Active (R)- and (S)- -Arginine from Pyroglutamic Acid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 165 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Futaki Erika, Takeda Norihiko, Yasui Motohiro, Shinada Tetsuro, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 18
2. 論文標題 -C (sp ³)H bond functionalisation of , -unsaturated amides through an umpolung strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1563 ~ 1566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B00125B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Norihiko, Furuishi Mizuki, Nishijima Yuri, Futaki Erika, Ueda Masafumi, Shinada Tetsuro, Miyata Okiko	4. 巻 16
2. 論文標題 Chiral isoxazolidine-mediated stereoselective umpolung -phenylation of methyl ketones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 8940 ~ 8943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB02480D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Yuika, Takeda Norihiko, Matsuno Kenji, Miyata Okiko, Ueda Masafumi	4. 巻 2018
2. 論文標題 Acylation Coupling of Amine and Indole Using Chloroform as a Carbonyl Group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3928 ~ 3935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201800571	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeda Norihiko, Futaki Erika, Kobori Yukiko, Ueda Masafumi, Miyata Okiko	4. 巻 56
2. 論文標題 Nucleophilic Arylation of N,O-Ketene Acetals with Triaryl Aluminum Reagents: Access to -Aryl Amides through an Umpolung Process	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 16342 ~ 16346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201708665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 品田哲郎、熊懷克志、橘和航平、小澤圭太、田村優作、山本悠生、中山淳、岡村仁則、保野陽子
2. 発表標題 重水素化アルデヒドの簡便合成
3. 学会等名 創薬懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 品田 哲郎
2. 発表標題 有機合成化学を基盤とするテルペン系天然物の生合成および生物機能の解明
3. 学会等名 有機合成化学協会 2019年度企業冠賞受賞講演会（オンライン開催）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 品田 哲郎、保野陽子、岡村仁則、中山淳、熊懷克志、橘和航平、小澤圭太、田村優作、山本悠生
2. 発表標題 アルデヒドの簡便な重水素化法の開発と重水素化鎖状テルペン合成への応用
3. 学会等名 日本化学会 第101回春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村 仁則、保野 陽子、滝川 浩郷、品田 哲郎
2. 発表標題 (2S,6R)-ジアミノ-(5R,7)-ジヒドロキシヘプタン酸(DADH)及びその誘導体の立体選択的合成
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 姜法雄、保野陽子、岡村仁則、酒井明日実、佐藤哲也、久世雅樹、品田哲郎
2. 発表標題 N-アシルカルバゾールを用いた選択的アミド化反応の開発
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kohei Yasuda, Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada
2. 発表標題 Synthetic Study of Phomopsin A : Catalytic Asymmetric Synthesis of β -OH-DOPA
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Yasuno, Akito Nishimura, Akira Sawai, Ai Sekihara, Tetsuro Shinada
2. 発表標題 First Total Synthesis of Antrimycin A and D
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦、二木恵里佳、宮田興子、上田昌史
2. 発表標題 アミドの極性転換反応：位および位への求核剤導入法の開発
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦
2. 発表標題 N-アルコキシアミドを用いた新分子変換法
3. 学会等名 第5回関西薬学シンポジウム：化学系の若い力 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦、二木恵里佳、宮田興子、上田昌史
2. 発表標題 極性転換反応を利用した 置換アミド類合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川翔悟、武田紀彦、二木恵里佳、上田昌史
2. 発表標題 連続環化反応を利用した新規ヘテロ環構築法の開発研究
3. 学会等名 第68回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田紀彦、小堀友規子、二木恵里佳、上田昌史、宮田興子
2. 発表標題 極性転換反応を利用した簡便な 置換アミド類合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Erika Futaki, Norihiko Takeda, Yukiko Kobori, Okiko Miyata, Masafumi Ueda
2. 発表標題 Nucleophilic arylation of N,O-ketene acetals with triarylaluminums for the preparation of alfa-arylamides
3. 学会等名 18th Tetrahedron Symposium Asia Edition
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田紀彦、古石瑞希、松野研司、宮田興子、上田昌史
2. 発表標題 メチルケトン類の立体選択的 - フェニル化反応の開発
3. 学会等名 第37回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田紀彦、二木恵里佳、小堀友規子、宮田興子、上田昌史
2. 発表標題 N,O - ケテンアセタールの求核的アリール化反応の開発
3. 学会等名 第34回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川上智広、長尾拓磨、武田紀彦、宮田興子、上田昌史
2. 発表標題 ケトン類の - アルコキシ化反応の開発
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪市立大学大学院理学研究科物質分子系専攻分子変換学研究室
<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/henkan/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	品田 哲郎 (Shinada Tetsuro) (30271513)	大阪市立大学・大学院理学研究科・教授 (24402)	
研究分担者	武田 紀彦 (Takeda Norihiko) (30449871)	神戸薬科大学・薬学部・講師 (34512)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関