

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02708

研究課題名(和文) 不斉の発現・制御・増幅法の開発

研究課題名(英文) Development of new methods for expression, control, and amplification of chirality

研究代表者

坂本 昌巳 (Sakamoto, Masami)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：00178576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：プロキラルな基質を溶液中で反応させるだけで、高い光学純度の光学活性化合物が得られてくる現象を見出した。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の反応によりキラルな生成物が生じることと、さらに生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が同時に系内で起こることで達成できることを解明した。この手法の適用範囲を拡張し、アミノ酸や医薬品中間体となる複素環化合物の絶対不斉合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界の医薬品市場では、抗がん剤や免疫抑制剤などの光学活性医薬品の需要が急増しており、光学活性体を簡便に効率良く得ることができる手法の開発が熱望されている。本研究では、有機結晶の特性を活かした新しい光学活性化合物の創出方法の開発を目的として独創的な研究を行った。本研究による不斉発現と増幅の手法は、有機化学者だけでなく国内外の多くの科学者に大きなインパクトを与える独創的な手法であり、不斉有機合成分野のブレークスルーとなる。さらに本研究により開発された新しい絶対合成の手法は、自然界の高度なホモキラリティー発現にも関連し、学術的に大きな意義を有している。

研究成果の概要(英文)：We found a phenomenon in which optically active compounds with high optical purity were obtained only by reacting prochiral substrates in solution. In this asymmetric expression amplification phenomenon, the reaction of an achiral compound generates a chiral product, and the racemization and preferential crystallization (dynamic preferential crystallization) of the generated asymmetric center occur simultaneously in the system. The scope of application of this method was extended to achieve absolute asymmetric synthesis of amino acids and heterocyclic compounds as pharmaceutical intermediates.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 有機結晶 動的優先晶出 絶対不斉合成 不斉発現 不斉増幅 ラセミ化反応 生命の起源

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界の医薬品市場では、抗がん剤や免疫抑制剤などの光学活性医薬品の需要が急増しており、光学活性体を簡便に効率良く得ることができる手法の開発が熱望されていた。光学活性体を得る多くの手法の中で有機結晶の特異な性質を利用した優先晶出による光学分割法や不斉合成法は、触媒的不斉反応とともに実用化されていた。本研究では、有機結晶の特性を活かした新しい光学活性化合物の創出方法の開発を目的として独創的な研究を推進した。この本研究で推進する不斉合成法は、申請者がメソ体からのdl体への可逆的立体選択的異性化反応と結晶化を組み合わせた研究により初めて実現した実用的な手法である。プロキラルな前駆体からのキラルな生成物を生じる反応と可逆反応によるラセミ化を伴う動的エナンチオ選択的結晶化による不斉増幅であり、2つの必須条件がある。1つはラセミ体からのcongromerate形成であり、他方は、ラセミ化を伴う結晶化である。congromerate形成(キラル結晶化)の解明は、パスツールが酒石酸結晶を分割して以来、結晶化学者の長年に亘る学術的な課題であり、結晶構造解析を駆使して解決すべきテーマである。また、動的結晶化は、結晶の溶解と結晶化を繰り返しながら結晶が成長し、一方、母液ではラセミ化の進行する現象が協働して不斉増幅が実現する。有効な手法であるが実例が少なく、物理化学的解明が必要とされる現象である。申請者は、これらの課題の解決に取り組みながら、本手法の適用範囲を拡大し、付加価値の高い物質群の創成を達成した。本研究は、実用的な不斉合成法を提供するだけでなく、原始地球における僅かな不斉の偏りの発現から自然界の高度なホモキラリティーにまで進化した不斉増幅機構を解明する重要な成果が得られる学術的な研究でもある。

さらに、軌道角運動量を有するキラル渦レーザー光を用いて化学分子のキラリティー制御を試みた。キラル渦レーザー光は、円偏光とは異なり、電場のベクトルが進行方向に対して捻れており、照射された物体に捻れを誘起するトルク力を有する光である。キラル渦光をキラル結晶核形成と成長に用いることで化学分子のキラリティーに転写する初めての試みを行った。キラル渦光がどのように作用し影響するのか、レーザー強度や波長や巻き数、円偏光の有無等、学術的に解決しなければならない課題がある。これらを解明し、一般性を明らかにすることは非常に大きな学術的意義を有する。

2. 研究の目的

有機化合物の結晶の中で、優先晶出に用いられるcongromerate(ラセミ混合物)結晶は、それぞれの鏡像異性体が別々に結晶化する。その性質を利用することで、これまでもアミノ酸や医薬品等の多くの光学活性化合物の光学分割に利用されてきた。私たちはこの性質を巧みに利用して、ラセミ体の動的光学分割やアキラルな化合物の形成する不斉結晶(結晶中でのみ不斉を示し溶解すると不斉環境を失う)を用いて光学活性体を合成する絶対不斉合成について、果敢に挑戦し成果を上げてきた。さらに、アキラルな化合物を用いて、溶液中での反応に続いて、そのまま生成物を結晶化させるだけで、外的不斉源を用いることなく、高い光学純度の生成物が定量的に得られてくる現象を見出した。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の化学反応によりキラルな構造の化合物が生成すること、さらに、生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が同時に系内で起こることで達成できることを解明した。本研究ではこれまでの成果をさらに大きく展開し、新たな絶対不斉合成反応系の開発と不斉の選択性の高度制御、大スケール合成を視野に入れた反応と手法の開発を目的として研究を推進した。

3. 研究の方法

アキラルな化合物やラセミ体混合物が結晶化する際に発現し記録される不斉情報を活用して、さらに高効率な絶対不斉合成法を開発した。具体的には、アキラルな化合物を用いて、溶液中での反応に続いて、そのまま生成物を結晶化させるだけで、外的不斉源を用いることなく、高い光学純度の生成物が定量的に得られてくる反応を開発した。

これらの成果をさらに展開し、生命のホモキラリティー発現にも密接に関連するアミノ酸や糖類、天然物の絶対不斉合成、また、付加価値の高い医薬品などの光学活性体の創成を実現し、不斉の選択性の高度制御と大量合成を視野に入れた手法を確立した。また、この研究の中で、学術的な「問い」であるラセミ化合物のコングロメレート結晶化によるキラリティー発現や動的結晶化の機構の解明に取り組んだ。

上述の動的結晶化において、自然晶出により得られる結晶のキラリティーを決めることはできない(一般には種晶を加えることで制御する方法がとられる)。本研究では、物理的な光のキラリティー(キラル渦光レーザー)を用いて、結晶のキラリティーを制御し、動的な不斉増幅と融合することで、物理的なキラリティーを化学分子のキラリティーへと高度転写を検討した。本研究では、外的不斉源を用いずにプロキラルの反応と結晶化の融合により、光学活性体を簡便に効率良く創出できる手法を開発した。工業的スケールでの不斉合成にも展開でき、さらに、自然界のホモキラリティーの発現にも密接に関連する学術性と創造性に優れた波及効果の高い研究を推進した。

4. 研究成果

本研究での不斉発現増幅現象は、①アキラルな化合物の反応により不斉中心を有する生成物が選択的に生じること、②生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が系内で協働することにより達成できる。したがって、条件を満たす反応と基質の探索が最も重要である。そこで、本手法により高い光学純度の生成物を得る反応系を広く展開するとともに、結晶化条件を確立し、さらに系統的な研究により一般性と有用性の拡大を目指した。本研究期間内に、種々の可逆反応やラセミ化過程と動的結晶化により、 α -アミノ酸、アミノ酸前駆体、フラボノイド、糖、及び複素環類の絶対不斉合成を達成した。さらに、物理的なキラル光を化合物のキラリティーに高度に転写する手法の開発や、僅かな不斉源により結晶化のキラリティーが制御できる反応系を開発にも成功した。

本研究による不斉発現と増幅の手法は、有機化学者だけでなく国内外の多くの科学者に大きなインパクトを与えた。本研究による独創的な手法による不斉発現と増幅は不斉有機合成分野のブレークスルーとなった。

(1) スピロピランおよびスピロオキサジンの動的結晶化による対称性の破れ

スピロピランやスピロオキサジンはフォトクロミズム化合物としての機能性を有している物質であり、それらのスピロ炭素は不斉中心である。光照射や熱的にスピロ環が開環し、逆反応により閉環することでラセミ化が起こる。これらの物質は、極性溶媒中では、速やかな開閉環反応が進行することを見いだした。ラセミ体を溶媒蒸発法やViedma熟成法を適用することで、光学活性スピロピラン類を初めて高純度で創製することに成功した。

(2) マレイン酸へのピリジンの共役付加反応と動的分割による光学活性アスパラギン酸誘導体の絶対不斉合成

アキラルなマレイン酸にピリジンを反応させると、定量的に Aza-Michael 反応が進行し、結晶性の良いスクシノピリジンが生成した。この基質は不斉中心を有し、この付加反応ではラセミ体が生じる。このスクシノピリジンはコングロメレートを形成し、酸性条件下でエノール化によるラセミ化が進行するため、優先晶出を促すことにより、系全体を鏡像異性体のどちらかに傾けることが可能となった。高い光学純度のアスパラギン酸誘導体の結晶を得ることができた。

(3) 軸不斉ニコチンアミドの動的結晶化による対称性の破れ

ビタミンB3のニコチンアミドは薬理活性の高い化合物である。ピリジン環の2位と4位、アミド窒素原子上に置換基を導入すると、ピリジン環とアミド基間に軸不斉が発現する。種々の誘導体を合成しコングロメレートを形成する基質を発見した。加熱しながらViedma熟成を適用し、高い光学純度での対称性の破れを実現した。

上記の手法は液体の化合物には適用できない、そこで、液体のニコチンアミドと光学活性ジベンゾイル酒石酸とのジアステレオマー塩を形成した。その塩の混合物を溶液中で懸濁攪拌を続けると、単一のジアステレオマー塩へと収束した。その後塩基処理して、液体の光学活性軸不斉ニコチンアミドの簡便な光学分割に成功した。

(4) 抗てんかん薬の3-フェニルコハク酸イミドの結晶化誘起動的光学分割。

3-フェニルコハク酸イミドは抗てんかん薬として利用されるなど薬理活性の高い化合物群である。その不斉中心には酸性度の高いプロトンを持つため、塩基性条件下では、エノラトイオン経路によるラセミ化が進行することを明らかにした。さらにコングロメレート形成する複数の基質を見だし、動的結晶化によるデラセミ化に成功した。

(5) 動的結晶化を経由する動的なDiels-Alder反応の開発

Diels-Alder 反応は可逆反応である。この基本的多環合成反応に動的結晶化法を適用した。2-メチルフランとマレイミドの Diels-Alder 反応では exo 体が主生成物として得られる。マレイミドの窒素原子上の置換基を種々変えて付加体を合成し、X 線結晶構造解析により分析すると、5 つの基質がコングロメレートを形成することを発見した。コングロメレート形成する反応系に於いて、プロキラルな 2-メチルフランとマレイミド、触媒として TFA、ガラスビーズを封管中で加熱すると、直ぐに exo 体の結晶が析出し、そのまま密閉系で懸濁・攪拌を続けると 90% ee の光学活性体結晶へと不斉増幅が進行し、絶対不斉 Diels-Alder 反応の開発に成功した。

(6) アキラルなチオ尿素のアシル化と環化反応と動的結晶化の協働による光学活性複素環の合成

アキラルなチオ尿素を出発原料としてベンゾイルギ酸クロリドを用いてアシル化した化合物は、速やかに環化してキラルな環状アミナル構造を有するチオヒダントインを生成する。この基質がコングロメレートを形成する場合には優先晶出が起こり、開閉環によるラセミ化を伴いながらの動的結晶化を促すことで、外的不斉源を用いない不斉合成が可能となる。置換基を種々変えた化合物を合成し、単結晶X線構造解析により分析したところ、4 種の基質がコングロメレートを形成するを見出した。これらに対し、DBU をラセミ化の触媒として用いて、Viedma 熟成法により結晶の粉碎を継続すると 90% ee の結晶へと不

斉増幅させることに成功した。

この手法は、窒素原子上にあらかじめ光学活性な置換基を導入することにより、新たな不斉中心に不斉を導入することが可能であり、動的な結晶化によりジアステレオ選択的不斉合成へも展開した。

(7) ベンゾイン縮合によるアニソインの絶対不斉合成

シアニドイオンやNHC触媒を用いたベンゾイン縮合は、アルデヒドからヒドロキシケトンを合成する歴史的な反応である。P-アニソインがコングロメレートを形成することを見だし、絶対不斉反応への展開を研究した。アキラルなNHC触媒であるビタミンB1を触媒として用いp-アニソールの縮合を行うと、ラセミ体のアニソイン結晶が得られる。そのまま塩基性条件下で懸濁攪拌を行うと数日後には100%eeのエナンチオマーの結晶を得ることに成功した。

(8) フタルイミドの光照射による不斉発現と動的結晶化によるインドリノンの絶対不斉合成

アキラルなフタルイミドを光照射すると、窒素原子上の置換基から水素引き抜き環化反応によりインドリンが縮重したイソインドリノンが生成した。当然ラセミ体であるが、動的結晶化を連続して行うことでデラセミ化が効率よく進行し、光学活性体の結晶へと変化する反応を開発した。

(9) 動的結晶化を伴うアンヒドロエリスリトールと meso-1,2-ジオールの不斉非対称化反応。

RNAはDNAと比較して非常に不安定である。この違いはそれぞれに用いられている糖に由来する。RNAで用いられるリボースにはリン酸エステルが結合している炭素原子の隣の位置にヒドロキシ基が存在するために分子内での求核反応が進行し分解が起こる。これを利用し、リボースの部分構造を有するメソ体のアンヒドロエリスリトールをモノアシル化してキラルな構造とすると、分子内でのアシル転位により効率よくラセミ化する現象を見いだした。複数の化合物がコングロメレートを形成することを見だし、Viedma熟成を行うことで高い光学純度のデラセミ化に成功した。この手法は、鎖状のメソジオールにも展開し、機能性材料として有用な1,2-ジオールの不斉非対称化反応に成功した。

(10) キラル渦光照射による結晶の掌性制御と有機分子への高度不斉転写

キラル渦は円偏光と異なり照射された物質をねじるトルク力を有する。コングロメレートを形成するラセミ体の物質にキラル渦を照射しながら結晶化を促すと、渦の巻き方向によって、初期に発現する結晶のキラリティーが制御される現象を見いだした。生成した結晶核を元に動的結晶化による不斉増幅が起こり、光学活性物体を得ることができた。物理的なキラリティーを化合物のキラリティーへと高度に転写することに初めて成功した。

(11) キラル標準アミノ酸によるアニソインの掌性制御

ラセミ体からの自然晶出法では、得られる結晶の掌性を制御することができない。光学活性体を共存させることによるキラリティー制御の研究が古くから行われている。共存する物質は結晶表面との立体選択的相互作用や共結晶の形成により制御するため、限られた物質だけが活性となる。我々は、アニソイン結晶の掌性がごく微量な様々な光学活性体によりキラル制御できる現象を見だし、そのメカニズムを明らかにした。原始地球におけるキラル増幅現象を解明する反応系となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroki Ishikawa, Kazuma Ban, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto,	4. 巻 2020
2. 論文標題 Attrition-Enhanced Deracemization of Axially Chiral Nicotinamides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1001-1005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901826	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 Uemura Naohiro, Yoshida Yasushi, Mino Takashi, Sakamoto Masami	4. 巻 76
2. 論文標題 Crystallization-induced diastereomer transformation of thiohydantoin derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131166-131166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131166	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 Uemura, Naohiro; Toyoda, Seiya; Shimizu Waku, Yoshida, Yasushi; Mino, Takashi; Sakamoto, Masami	4. 巻 12
2. 論文標題 Absolute Asymmetric Synthesis Involving Chiral Symmetry Breaking in Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Symmetry	6. 最初と最後の頁 910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sym12060910	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Naohiro Uemura, Momoka Hosaka, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 20
2. 論文標題 Chiral Symmetry Breaking of Thiohydantoins by Attrition-Enhanced Deracemization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 4898-4903
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.0c00829	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 Shimizu, Waku; Uemura, Naohiro; Yoshida, Yasushi; Mino, Takashi; Kasashima, Yoshio; Sakamoto, Masami	4. 巻 20
2. 論文標題 Attrition-Enhanced Deracemization and Absolute Asymmetric Synthesis of Flavanones from Prochiral Precursors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cryst. Growth Des.	6. 最初と最後の頁 5676-5681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.0c00955	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 Yoshida, Yasushi; Ishikawa, Seitaro; Mino, Takashi; Sakamoto, Masami	4. 巻 57
2. 論文標題 Bromonium salts: Diaryl- 3-bromanes as halogen-bonding organocatalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 2519-2522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC07733J	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 Mino, Takashi; Yamaguchi, Daiki; Kumada, Manami; Youda, Junpei; Saito, Hironori; Tanaka, Junya; Yoshida, Yasushi; Sakamoto, Masami	4. 巻 32
2. 論文標題 Chiral P,Olefin Ligands with Rotamers for Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 532-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131166	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 Aoi Washio, Momoka, Hosaka; Yoshida, Yasushi; Mino, Takashi; Kasashima, Yoshio; Sakamoto, Masami	4. 巻 21
2. 論文標題 Asymmetric Anisoin Synthesis Involving Benzoin Condensation Followed by Deracemization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 2423-2428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.1c00036	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 Masami Sakamoto, Naohiro Uemura, Rei Saito, Haruna Shimobayashi; Yasushi Yoshida, Takashi Mino, and Takashige Omatsu	4. 巻 60
2. 論文標題 Chirogenesis and Amplification of Molecular Chirality Using Optical Vortices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew. Chem., Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 12819-12823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202103382	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 Hiroki Ishikawa, Naohiro Uemura, Rei Saito, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, and Masami Sakamoto	4. 巻 25
2. 論文標題 Chiral Symmetry Breaking of Spiropyrane and Spirooxazine via Dynamic Enantioselective Crystallization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 9758-9763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201901889	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 Hiroki Ishikawa, Naohiro Uemura, Ryo Taira, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima and Masami Sakamoto	4. 巻 75
2. 論文標題 A new class of flavonoids bearing macrocyclic polyethers by stereoselective photochemical cycloaddition reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 3911-3916
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.06.007	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 Naohiro Uemura, Kento Sano, Arisa Matsumoto, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Absolute Asymmetric Synthesis of Aspartic Acid Derivative from Prochiral Maleic Acid and Pyridine under Achiral Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 4150-4153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901324	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 Masami Sakamoto	4. 巻 48
2. 論文標題 Total Optical resolution of Spiropyrans via Dynamic Enantioselective Crystallization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 13-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yoshida, Yasushi; Hiroshige, Tomohiko; Omori, Kazuki; Mino, Takashi; Sakamoto, Masami	4. 巻 84
2. 論文標題 Chemo- and Regioselective Asymmetric Synthesis of Cyclic Enamides Through the Catalytic Umpolung Organocascade Reaction of α -Imino Amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7362-7371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01036	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 Yasushi Yoshida; Yuto Kanashima; Takashi Mino; Masami Sakamoto	4. 巻 75
2. 論文標題 Asymmetric syntheses and applications of planar chiral hypervalent iodine(V) reagents with crown ether backbones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 3840-3849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.06.008	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 Yasushi Yoshida; Kazuki Omori; Tomohiko Hiroshige; Takashi Mino; Masami Sakamoto	4. 巻 14
2. 論文標題 Chemoselective Catalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized Aminals Through the Umpolung Organocascade Reaction of α -Imino Amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 2737-2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201900764	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 坂本昌巳	4. 巻 76
2. 論文標題 キラル光渦による有機化合物の不斉制御ー生体分子のホモキラリティーの謎に迫るー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 48-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yasushi Yoshida, Mayu Kukita, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Iminophosphorane-mediated regioselective umpolung alkylation reaction of α -iminoesters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 4551-4564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob00596k	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 Yasushi Yoshida, Reina Kasuya, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Phase-transfer catalysed asymmetric synthesis of α -chiral tetrasubstituted β -aminothioesters	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6402-6406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00829C	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 Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Chiral Hypervalent Bromine(III) (Bromonium Salt): Hydrogen- and Halogen-Bonding Bifunctional Asymmetric Catalysis by Diaryl- β -bromanes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 13028-13033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c04070	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 Yasushi Yoshida, Fujimura Tapei, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 巻 364
2. 論文標題 7.Chiral Binaphthyl-based Iodonium Salt (Hypervalent Iodine(III)) as Hydrogen- and Halogen-bonding Bifunctional Catalyst: Insight into Abnormal Counteranion Effect and Asymmetric Synthesis of N,S-Acetals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 1091-1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202101380	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 Takumi Nakamura, Kazuma Ban, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto	4. 巻 66
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of Isoindolinone by Irradiation of Phthalimide under deracemization conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 16338-16341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103345	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 Kazuya Sanada, Aoi Washio, Kazuki Nishihata, Fumitoshi, Yagishita, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima Shinich Suzuki, Masami Sakamoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Chiral Symmetry Breaking of Racemic 3-Phenylsuccinimides via Crystallization-Induced Dynamic Deracemization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 6051-6055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.1c01010	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 Takumi Nakamura, Hiroki Ishikawa, Kazuma Ban, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto	4. 巻 87
2. 論文標題 Attrition-Enhanced Asymmetric Transformation of Axially Chiral Nicotinamides by Dynamic Chiral Salt Formation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	6. 最初と最後の頁 e202100504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cplu.202100504	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 Kazuya Sanada, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Shinichi Suzuki, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto	4. 巻 61
2. 論文標題 Chiral Symmetry Breaking of Monoacylated Anhydroerythritols and meso-1,2-Diols via Crystallization-Induced Deracemization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 e202201268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202201268	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 Norika Miyazaki, Kazutaka Sanada, Takumi Nakamura, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto	4. 巻 22
2. 論文標題 The Behavior of All Chiral Standard Amino Acids for Chiral Symmetry Breaking of p-Anisoin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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44件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 中村拓海, 吉田泰志, 三野 孝, 笠嶋義夫, 坂本昌巳
2. 発表標題 キラル塩形成を伴う動的晶出法を用いたニコチンアミド誘導体の軸不斉制御
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇, 鷲尾 葵, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴うメソ糖の完全光学分割
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎紀香, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 種々のアミノ酸添加によるアニソインの動的結晶化の不斉制御
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村拓海, 吉田泰志, 三野 孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 光反応と結晶化誘起デラセミ化を利用したインドリンの絶対不斉合成
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇, 石川紘輝, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 結晶のキラリティーを利用したメソ糖の不斉非対称化
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎紀香, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 光学活性アミノ酸により不斉制御されるアニソインの動的結晶化
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masami Sakamoto
2. 発表標題 Asymmetric synthesis using crystal chirality
3. 学会等名 Pacifichem2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Nakamura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Absolute Asymmetric Synthesis of Isoindolinone-fused Indolines by Photocyclization of Phthalimides
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazutaka Sanada, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Chiral Symmetry Breaking of Sugars Involving Crystallization-Induced Dynamic Optical Resolution
3. 学会等名 Pacifichem2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 拓海、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴うフタルイミドの光反応によるインドリンの絶対不斉合成
3. 学会等名 CSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 結晶化誘起動的光学分割法によるメソ糖の不斉非対称化
3. 学会等名 CSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎紀香、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 微少な不斉源存在下でのベンゾイン縮合による不斉の発現と増幅
3. 学会等名 CSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村拓海、吉田泰志、三野 孝、笠嶋義夫、坂本昌巳
2. 発表標題 キラル塩形成を伴う動的晶出法を用いたニコチンアミド誘導体の軸不斉制御
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇、鷲尾 葵、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴うメソ糖の完全光学分割
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎紀香, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 種々のアミノ酸添加によるアニソインの動的結晶化の不斉制御
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村拓海, 吉田泰志, 三野 孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 光反応と結晶化誘起デラセミ化を利用したインドリンの絶対不斉合成
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇, 石川紘輝, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 結晶のキラリティーを利用したメソ糖の不斉非対称化
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮崎紀香, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 光学活性アミノ酸により不斉制御されるアニソインの動的結晶化
3. 学会等名 モレキュラーキラリティー2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masami Sakamoto
2. 発表標題 Asymmetric synthesis using crystal chirality
3. 学会等名 Pacifichem2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Nakamura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Absolute Asymmetric Synthesis of Isoindolinone-fused Indolines by Photocyclization of Phthalimides
3. 学会等名 Pacifichem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazutaka Sanada, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Chiral Symmetry Breaking of Sugars Involving Crystallization-Induced Dynamic Optical Resolution
3. 学会等名 Pacifichem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Asymmetric Benzoin Condensation Reaction Involving Crystallization-Induced Dynamic Asymmetric Amplification
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 20120 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazutaka Sanada, Aoi Washio, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Total Optical Resolution of Meso-Sugars Involving Dynamic Crystallization
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 20120 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takumi Nakamura, Momoka Hosaka, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Absolute Asymmetric Synthesis of Indolines by Photoreaction of Phthalimide
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 20120 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 穂坂 桃香・上村 直弘・吉田 泰志・三野 孝・坂本 昌巳
2. 発表標題 チオヒダントイン誘導体の結晶化による自発的キラル対称性の破れ
3. 学会等名 CSJ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷺尾 葵・吉田 泰志・三野 孝・坂本 昌巳
2. 発表標題 自発的不斉増幅を伴うベンゾイン縮合反応
3. 学会等名 CSJ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 拓海・坂 一真・吉田 泰志・三野 孝・坂本 昌巳
2. 発表標題 フタルイミドの光反応によるイソインドリノンの絶対不斉合成
3. 学会等名 CSJ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眞田 和崇・鷺尾 葵・上村 直弘・吉田 泰志・三野 孝・笠島 義夫・坂本 昌巳
2. 発表標題 動的結晶化法を利用したメソ糖の不斉非対称化による完全光学分割
3. 学会等名 CSJ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鷺尾 葵、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴う不斉ベンゾイン縮合反応
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 拓海、坂 一真、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 フタルイミドの光反応と動的結晶化によるインドリンの絶対不斉合成
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 拓海、穂坂 桃香、鶴崎 弘紀、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 キラル塩形成によるニコチンアミド誘導体の動的軸不斉制御
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇、吉田 泰志、三野 孝、笠嶋 義夫、坂本 昌巳
2. 発表標題 メソ糖のモノアシル化と動的結晶化法による対称性の破れ
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 眞田 和崇、西畑 一紀、吉田 泰志、三野 孝、鈴木 真一、坂本 昌巳
2. 発表標題 結晶のキラリティーを利用したスクシンイミド類の完全光学分割
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷺尾 葵、吉田 泰志、三野 孝、笠嶋 義夫、坂本 昌巳
2. 発表標題 動的晶出過程を伴うメソジオール類の対称性の破れ
3. 学会等名 2021年日本化学会年会春期年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鷲尾葵, 上村直弘, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴うメソジオール類の非対称化と絶対不斉合成への展開
3. 学会等名 モレキュラーキラリティーシンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村直弘, 豊田聖耶, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 動的晶出法による不斉Diels-Alder反応
3. 学会等名 モレキュラーキラリティーシンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Chiral symmetry breaking of spiropyrans and spirooxazines via dynamic enantioselective crystallization
3. 学会等名 31st International Symposium on Chirality (Chirality 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uemura Naohiro, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Absolute asymmetric synthesis by diels-alder reaction involving dynamic enantioselective crystallization
3. 学会等名 31st International Symposium on Chirality (Chirality 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Waku Shimizu, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Absolute Asymmetric Flavanone Synthesis involving Dynamic Enantioselective Crystallization Process
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 Kazuma Ban, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Dynamic Enantioselective Crystallization of Axially Chiral Nicotinamides
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 清水和久, 上村直弘, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 可逆的分子内Michael付加反応を伴うフラバノンの絶対不斉合成
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穂坂桃香, 上村直弘, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 ヘミアミナル骨格の開閉環を伴い問ヒダントイン誘導体の完全光学分割
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村直弘, 豊田聖耶, 吉田泰志, 三野孝, 笠嶋義夫, 坂本昌巳
2. 発表標題 動的晶出法を用いた絶対不斉Diels-Alder反応の開発
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鷲尾葵, 上村直弘, 吉田泰志, 三野孝, 笠嶋義夫, 坂本昌巳
2. 発表標題 動的結晶化を伴うメソジオール類の非対称化
3. 学会等名 有機結晶シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Masami Sakamoto	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 538
3. 書名 Advances in Organic Crystal Chemistry, Comprehensive Reviews 2020	

1. 著者名 Naohiro Uemura, Seiya Toyoda, Waku Shimizu, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 MDPI	5. 総ページ数 256
3. 書名 [Symmetry] Special Issue book: Chemical Symmetry Breaking	

1. 著者名 坂本昌巳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216
3. 書名 結晶化誘起動的不斉増幅法を利用した光不斉合成, 有機光反応化学の新展開 (CSJ 43)CSJカレントレビュー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

精密有機化学研究室 http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html 精密有機化学研究室 http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html
--

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	吉田 泰志 (Yoshida Yasushi) (10773963)	千葉大学・大学院工学研究院・助教 (12501)	

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
---------	---------