

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05479

研究課題名(和文)多成分タンデムカップリング反応による機能性分子の効率的合成及びフロー合成への展開

研究課題名(英文)Efficient synthesis of functional molecules by multicomponent tandem coupling reaction and application for flow synthesis

研究代表者

上野 雅晴 (UENO, Masaharu)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・准教授

研究者番号：80361509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：反応系中で菌頭カップリング反応及び鈴木-宮浦カップリング反応をワンポットで行うタンデムカップリング反応を駆使し、複数のユニットからなる多置換ポリアリール化合物の効率的合成手法を開発した。本手法を応用し新規CERT阻害剤HPCB-5の開発や生物活性を有する天然化合物riccardin Cの短工程合成法を開発した。また、有機溶媒フリーの合成プロセスを目指して反応溶媒として水のみを用いたワンポットタンデムカップリング反応の開発を行い、反応終了後に反応系を直接昇華精製する事により精製過程も含めた有機溶媒フリーの合成法開発に成功した。更に本系のフロー合成への適用も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリアリール化合物は医薬品や機能性材料において重要な基本骨格の1つであるが、複数のユニットを結合する事になるためその合成には反応・精製を含めた多段階の操作が必要となる。本手法は原料を逐次投入する事なく全ての基質を加え、望みの位置でカップリング反応を行うことができるので、ポットエコノミーとして優れている。また、カップリング反応で用いる触媒はパラジウムを始めとする高価な遷移金属触媒が繁用されるため、省資源の観点からも意義深い研究と言える。精製過程も含め有機溶媒を用いる必要が無いのであれば、真に環境に配慮した有機合成手法であり社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：We have developed an efficient synthetic method for the synthesis of polysubstituted polyaryl compounds consisting of multiple units by utilizing tandem coupling reactions in which the Sonogashira and Suzuki-Miyaura coupling reactions are carried out in a one-pot reaction system. By applying this method, we developed a new CERT inhibitor, HPCB-5, and a short-step synthesis of a biologically active natural compound, riccardin C. We also developed a one-pot tandem coupling reaction using only water as a reaction solvent for an organic solvent-free synthetic process. We succeeded in developing an organic solvent-free synthetic method, including the purification process by sublimation purification of the reaction system directly after the reaction. We also applied this system to flow synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：グリーンケミストリー ワンポット反応 タンデム反応 カップリング反応 ポットエコノミー Riccardin C ポリアリール化合物 水溶媒

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

多置換ポリアリール化合物は、医薬品中間体をはじめ高分子前駆体や液晶といった機能性材料として用いられている化合物群であり、これまでに様々な類縁体が合成されてきた。研究室レベルでこの多置換ポリアリール化合物を合成する手法として、遷移金属触媒を用いるカップリング反応を組み合わせる方法が最も一般的であり、その殆どを占めているが、触媒として主にパラジウム触媒といった高価な触媒を必要とするなど課題となる点も多い。例えば、図1に示した化合物の合成は、ユニットA、B、Cの組み合わせで達成できるが、適切な組み合わせや反応条件の設定が必要であり、通常はそれぞれの反応を最適化させて合成している。そのためには各反応で触媒が必要となる上、反応終了後に分液・精製の操作を行なう必要がある。

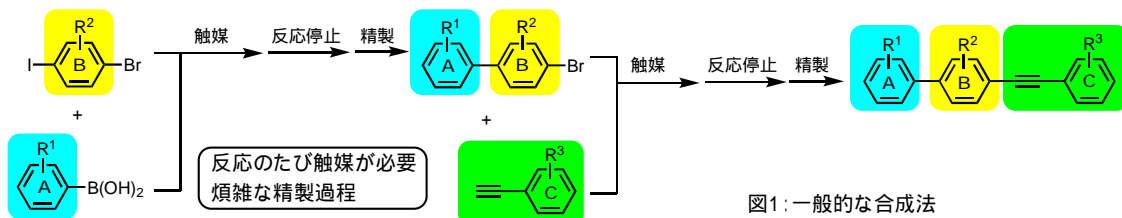


図1: 一般的な合成法

ヘテロ化合物を含めると、多置換ポリアリール化合物は多くの医薬品や機能性材料に見られる構造のため、その合成例は膨大な数に及んでいる。省資源の観点からタンデムカップリングによる骨格合成の例は多いと思われるが、意外にもこのようなアプローチは世界的にも行われていない。例えば菌頭/鈴木-宮浦タンデムカップリング反応を例にすると、研究開始当初以前では2例しか報告されていなかった^[1,2]。しかもこれらは反応例の応用として一例を示したものであり、収率も中程度、かつ一般的な反応として様々な基質に適用したものではない、など、全くの未開拓の分野であった。

2. 研究の目的

多成分からなるカップリング反応を一挙に進行させ、医薬品中間体をはじめ高分子前駆体や液晶といった機能性材料として用いられている多置換ポリアリール化合物を効率的かつ網羅的に合成する新手法を開発することを着想し、最終的には最初から全ての試薬をワンポットで混合し、温度変更のみで反応する位置を制御できるタンデムカップリングを有機溶媒フリーで実現できる反応の開発、及び創薬研究や天然物合成を目的とした。本研究は、一段階毎に反応停止・抽出・精製を行っていたこれまでの多段階合成脱却した新手法の提案であり、フロー合成まで実現できれば大変意義深いものである。また、機能性有機材料ライブラリーを効率的に提供できるものであり、産業界に多大なる波及効果をもたらすことが期待できる。固定化触媒の開発やフローケミストリーへの展開は、グリーンケミストリーの観点からも意義深いものだと考えられる。

3. 研究の方法

筆者は以下の課題に取り組むことで本研究の達成を目指した。

- (1) 効率的ワンポットタンデムカップリング反応の開発と新規 CERT 阻害剤の創成
- (2) 温度のみで制御する有機溶媒を一切用いないワンポットタンデムカップリング反応
- (3) フロー合成への展開
- (4) ワンポットタンデムカップリング反応を利用した Riccardin C の全合成

4. 研究成果

(1) 効率的ワンポットタンデムカップリング反応の開発と新規 CERT 阻害剤の創成

カップリング反応を行なった後、途中で反応を停止させることなく、第三の成分を投入することで多成分カップリング反応を行い、ライブラリー構築への展開を検討した。新規セラミド輸送タンパク (CERT) 阻害剤のライブラリー構築を指向し、「菌頭カップリング反応」と「鈴木-宮浦カップリング反応」をワンポットで

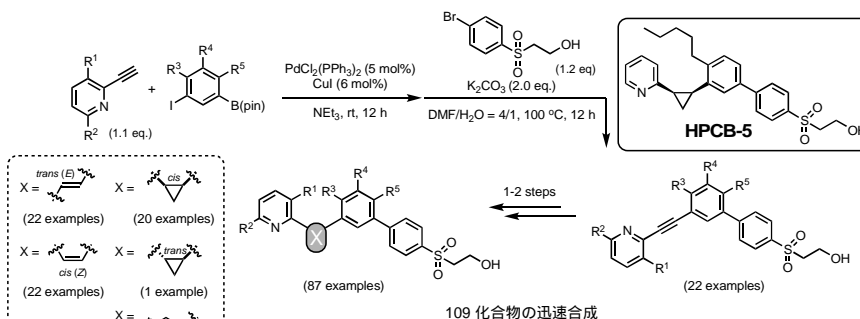


図2: 菌頭-鈴木-宮浦ワンポット-タンデムカップリングを用いたCERT阻害剤の開発

行なってみたところ、高収率で目的とする3成分連結体を得ることに成功した^[3]。その後単純な分子変換により多種類の誘導体を合成し、共同研究者による CERT 阻害活性の評価・及びその結果踏まえた構造最適化の結果、最終的に高活性な誘導体 HPCB-5 を創成することが出来た(図2)^[4]。また、「Heck カップリング反応」と「鈴木-宮浦カップリング反応」のワンポットタンデムカップリング反応への展開を試みた結果、この場合も比較的高収率で目的物を得る事が出来た。

(2) 温度のみで制御する有機溶媒を一切用いないワンポットタンデムカップリング反応

上記の結果を踏まえ、グリーンケミストリーの観点からより実用的な反応例を示すべく、更なるワンポットタンデムカップリング反応の改善を行った。先ずワンポットタンデムカップリング反応に関して、溶媒として水のみを用いることで有機溶媒フリーでの反応が実現できないか検討したところ、中性の界面活性剤である TritonX-100 添加した場合に有機溶媒を用いた場合よりも高収率でタンデムカップリング反応が進行する事を見出した(図3)。また、先述したワンポットタンデムカップリング反応は原料の逐次添加によりタンデム反応を実現していたが、

操作上の簡便さを考慮し、全ての原料を最初から存在させ、反応途中段階での昇温操作のみでカップリング反応の位置制御が可能か検討したところ、反応条件を精査する事により完全な位置制御を達成しつつ杭州立な反応系を確立することが出来た。加えて、単離・精製過程でも有機溶媒を一切用いない反応プロセスの実現を目指し検討を行なった。反応終了後の反応系から直接昇華精製する事により80%以上の回収率で目的物を直接得ることができ、抽出・精製過程で必要であった有機溶媒やシリカゲルを用いないグラムスケールの合成プロセスを実現できた。

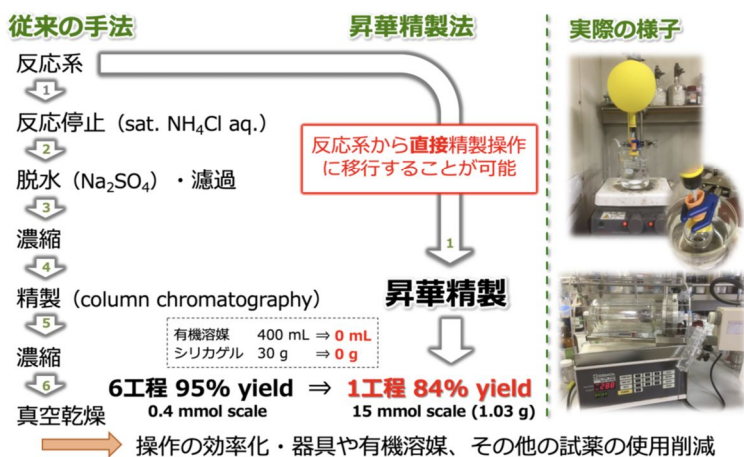
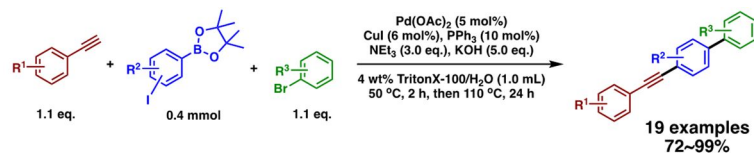


図3: 有機溶媒を用いないタンデムワンポット反応及び昇華精製による単離

(3) フロー合成への展開

タンデムカップリング反応フロー連続合成に適用すべく、新たなパラジウム担持型触媒の開発を行った。鈴木カップリング反応をモデル反応とし、幾つかのタイプの触媒を検討したところ、シリカゲル担持型パラジウム触媒が最適であることが分かり、中程度の収率ながら目的とするカップリング生成物を得る事に成功した。また、本触媒を用いたフロー反応へと展開したところ、改善の余地はあるものの連続生産可能であるという知見が得られた。

(4) ワンポット・タンデムカップリング反応を利用した Riccardin C の全合成

Riccardin C は徳島文理大学の浅川らによりウスバゼニゴケから単離・構造決定された天然物である^[5]。Riccardin C の構造として4つのアリール基を持つ大環状ビス(ビベンジル)型化合物で、種々の薬理作用を示す多能性天然物である。特にメチシリン耐性黄色ブドウ菌(MRSA)を始めとする種々のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示すことが知られており、類縁体合成を含め多くの研究が行われている。Riccardin C の合成例は複数報告されており、全て4つのアリール基のパーツを段階的につなげることで骨格を形成しているが、単離精製を行うという工程を繰り返す必要があるため非常に効率が悪い。また、パラジウムといった金属触媒を用いたカップリング反応を複数回用いる手法が多いため、反応工程数が増えるとそれに伴い使用する金属触媒が増大する。抗腫瘍活性化合物 Riccardin C の短工程骨格合成に関し、対応する4つのユニットを別途合成し順次ワンポットタンデムカップリング反応に付したところ、望まない位置でカップリング反応が進行した副生

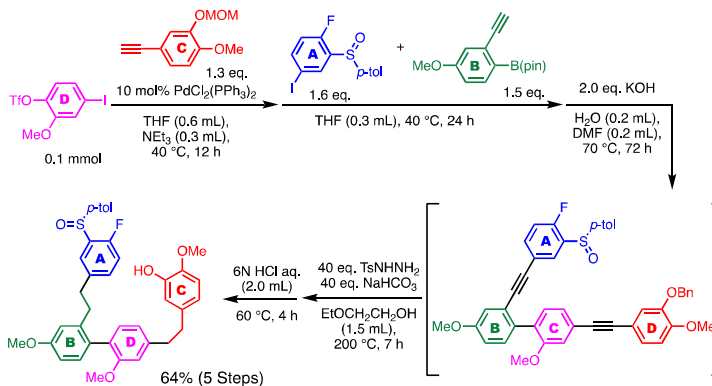


図4: 4成分タンデムカップリング反応を利用したRiccardin C の形式全合成

成物を伴うことなく、目的とする 4 成分連結体が単一の化合物として高収率で得られることを見出した。また、各ステップを最適化する事により 2 回の菌頭カップリング反応、鈴木カップリング反応により 4 つのユニットを一挙に連結させ、更にジイミド還元と酸による脱保護を引き続き行う事により合計 5 ステップの反応をワンポットで効率よく実現する事ができた (図 4)^[6]。さらに、Riccardin C の類縁体合成を志向し、ワンポットタンデムカップリング反応に関わる 4 つのユニットの置換基を種々変更し、網羅的に合成できる適切なユニット設計の指針を示すことができた。ワンポット反応は途中段階での精製を必要としないため溶媒を始めとする試薬の省資源化及び作業工程の短縮化に繋がる。また、各ユニットの類縁体を合成し、それらを組み合わせる事でライブラリーの構築が容易に行えることも本手法のメリットであるため、更なる展開を図ることも可能である。

<参考文献>

- [1] B. H. Lipshutz, N. A. Isley, J. C. Fennewald, E. D. Slack, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10952–10958.
- [2] C. M. Gothard, S. Soh, N. A. Gothard, Y. Kowalczyk, Y. Wei, B. Baytekin, B. A. Grzybowski, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7922–7927.
- [3] M. Ueno, N. Miyoshi, K. Hanada, S. Kobayashi, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 1660–1664.
- [4] N. Nakao, M. Ueno, S. Sakai, D. Egawa, H. Hanzawa, S. Kawasaki, K. Kumagai, M. Suzuki, S. Kobayashi, K. Hanada, *Commun. Chem.* **2019**, 2, report no. 20.
- [5] Y. Asakawa, R. Matsuda, *Phytochemistry* **1982**, 21, 2143–2144.
- [6] M. Kobatake, N. Miyoshi, M. Ueno, *Chem. Europ. J.* **2023**, 29, e202203805.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kobatake Miho, Miyoshi Norikazu, Ueno Masaharu	4. 巻 29
2. 論文標題 One Pot Tandem Coupling Method for the Short Step Formal Synthesis of Riccardin C	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202203805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202203805	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 Miyoshi Norikazu, Miyoshi Aki, Miyazaki Yasuaki, Kubo Shigeki, Ueno Masaharu	4. 巻 58
2. 論文標題 Practical method for hydroxyl-group protection using strontium metal and readily available silyl chlorides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6312 ~ 6315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC01105K	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 Masaharu Ueno, Norikazu Miyoshi, Hanada Kentaro, Kobayashi Shu	4. 巻 9
2. 論文標題 Three-component, one-pot tandem Sonogashira/Suzuki-Miyaura coupling reactions for the synthesis of a library of ceramide-transport protein inhibitors that were designed in silico	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 267-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc201900689	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 Nakao Naoki, Ueno Masaharu, Sakai Shota, Egawa Daichi, Hanzawa Hiroyuki, Kawasaki Shohei, Kumagai Keigo, Suzuki Makoto, Kobayashi Shu, Hanada Kentaro	4. 巻 2
2. 論文標題 Natural ligand-nonmimetic inhibitors of the lipid-transfer protein CERT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 ArticleNo. 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-019-0118-3	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 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 三好 亜季、谷 和紀、三好 徳和、上野 雅晴
2. 発表標題 ワンポットタンデムカップリング反応によるポリアリール化合物の環境調和型効率的合成
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaharu Ueno
2. 発表標題 Methods of Incorporating Catalysts into Microchannels Based on Structure and Function and Their Application to Organic Synthesis
3. 学会等名 2023 International Workshop on Microfluidic Chemical Plant International University-Industry Collaboration for Innovation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三好 亜季、三好 徳和、上野 雅晴
2. 発表標題 温度制御によるタンデムカップリング反応を用いたワンポット・ポリアリール化合物の環境調和型効率的合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaharu Ueno, Kazuki Tani, Norikazu Miyoshi
2. 発表標題 Development of Multicomponent, One-pot Sonogashira-Suzuki Tandem Coupling Reaction in Water
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miho Kobatake, Norikazu Miyoshi, Masaharu Ueno
2. 発表標題 Total synthesis of Riccardin C using one-pot tandem coupling reactions
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem). (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島 美穂、三好 徳和、上野 雅晴
2. 発表標題 RiccardinCの全合成をモデルとした効率的ワンポットタンデムカップリング反応の研究 - ユニット合成の簡便さを考慮した適切な炭素-炭素切断位置及び組み合わせる官能基の設計 -
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小島 美穂、上野 雅晴、三好 徳和
2. 発表標題 ワンポットタンデムカップリング反応を用いた環境調和型Riccardin Cの全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野 雅晴, 小島 美穂, 大村 聡, 三好 徳和
2. 発表標題 ワンポットタンデムカップリング反応を用いた Riccardin Cの全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

徳島大学研究者総覧－上野雅晴
<http://pub2.db.tokushima-u.ac.jp/ERD/person/292981/profile-ja.html>
研究室を含めた化学講座のHP
<https://www-chem.st.tokushima-u.ac.jp/ac-lab>
オープンアクセス雑誌論文（徳島大学機関リポジトリ）
<https://repo.lib.tokushima-u.ac.jp/ja/117971>
<https://repo.lib.tokushima-u.ac.jp/ja/115072>
<https://repo.lib.tokushima-u.ac.jp/ja/113055>

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

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