

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05480

研究課題名(和文) デザイン型キラルスルフィド触媒によるアルケンの直截的精密物質変換

研究課題名(英文) Design of Chiral Sulfide Catalysts for Direct Precise Transformations of Alkenes

研究代表者

白川 誠司 (SHIRAKAWA, Seiji)

長崎大学・水産・環境科学総合研究科(環境)・准教授

研究者番号：60459865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高立体選択的不斉合成への適用が未だ限られている、活性化されていない単純なアルケンを出発原料とし、より直截的な有用化合物の立体選択的合成手法の確立を目指し研究を実施した。本目的を実現するため、分子認識部位を有する独自のキラル二官能性スルフィド触媒を新たに創製し、これを用いた立体選択的アルケン変換反応を検討した。その結果、独自に開発したキラル二官能性スルフィド触媒が、アルケンの分子内プロモ環化反応に極めて有効であることを明らかにし、本触媒反応系を利用することで、さまざまな有用光学活性複素環式化合物の効率的合成を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、独自の概念に基づいた触媒設計により、既存の触媒では達成困難な新たな立体選択的反応の開発を実現しており、学術的意義のある研究成果である。また、本触媒手法を活用することで、医薬品開発のシーズとなる化合物群のライブラリー構築を実現しており、生命科学へも貢献しうる研究内容である。

研究成果の概要(英文)：Catalytic asymmetric reactions with unactivated alkene substrates are still limited despite the reactions create straightforward methods for the preparation of important chiral molecules in enantioenriched forms. Thus, developments of new catalytic asymmetric strategies for the enantioselective transformations of unactivated alkenes are highly desired. In this project, we have developed new chiral bifunctional sulfide catalysts to achieve the catalytic asymmetric transformations of unactivated alkenes. The newly developed chiral bifunctional sulfides promoted enantioselective bromocyclization reactions to provide important chiral heterocyclic products in optically active forms.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 有機分子触媒 グリーンケミストリー 複素環式化合物 ハロゲン化反応

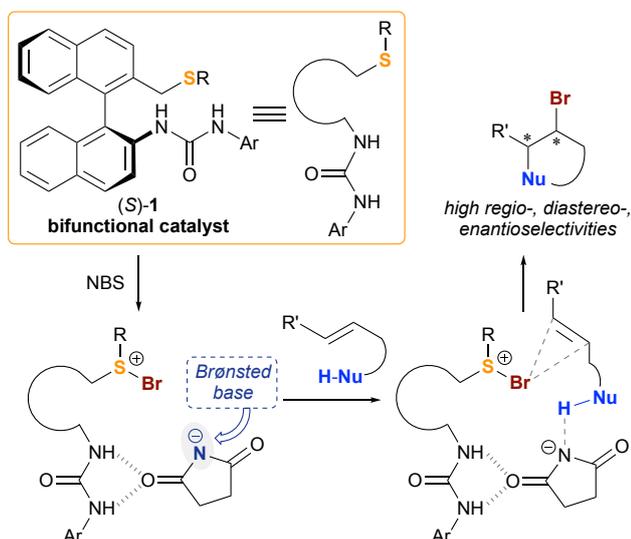
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品や機能性材料の設計では、分子の三次元構造を精密にデザインすることが重要である。このため、有機化合物の立体選択的合成手法の確立は、重要な研究課題として位置づけられてきた。中でも、触媒的不斉合成法は、実用的手法が医薬品等の製造に利用され、確立された方法となりつつある。触媒的不斉合成に利用される代表的な基質として、アルケンがあげられる。しかし、通常アルケンには必ずしも反応性が不高いため、電子吸引基や電子供与基をアルケン近傍に導入することで活性化させたアルケン基質が多用されてきた。すなわち、活性化されていない単純なアルケンを用いた反応基質とした効率的な触媒的不斉合成法の開発は、未だ挑戦的な研究テーマであると位置づけることができる。

## 2. 研究の目的

本研究では、高立体選択的不斉合成への適用が未だ限られている、活性化されていない単純なアルケンを出発原料とし、より直截的な有用化合物の立体選択的合成手法の確立を目指し研究を実施した。本目的を実現するための触媒として、硫黄元素の特徴的な反応性に着目した。キラルスルフィド触媒による試薬の活性化を基盤とし、単純なアルケンの変換反応の開発を実施した。アルケンの不斉面認識は、通常触媒デザインでは困難であることが予想される。本研究では、キラルスルフィド触媒骨格に、アニオン認識部位を組み込んだ二官能性触媒を用いることで、反応中間体の構造および触媒機能を精密に制御し、真に実用的な不斉合成法の確立を目指し研究を実施した。



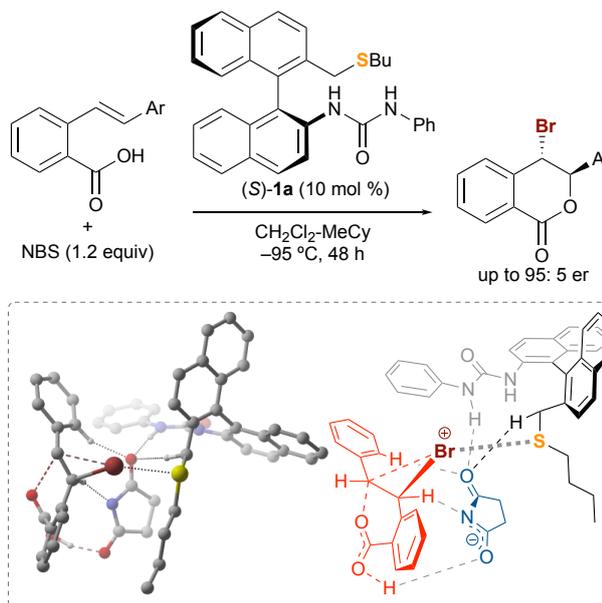
## 3. 研究の方法

当研究室で独自に開発した、キラル第三級スルホニウム塩触媒 (Shirakawa et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4819) の設計を基に、新奇キラルスルフィド触媒を創製し、様々な置換基および骨格を有する触媒ライブラリを構築した。キラル触媒の能力を確かめるため、アルケンの分子内環化をモデル反応とし、検討を開始した。分子内反応は、遷移状態構造がよりリジッドであることから、触媒構造が及ぼす効果の詳細を検討するには適していると考えられる。また、計算化学的手法での遷移状態構造の詳細な考察を行った。本考察で得られた知見を触媒デザインへとフィードバックし、さらに精密な分子設計を施すことで、より効果的なキラル触媒の探索を試みた。

## 4. 研究成果

(1) ウレア型キラル二官能性スルフィド触媒を用いたアルケンの不斉プロモ環化反応

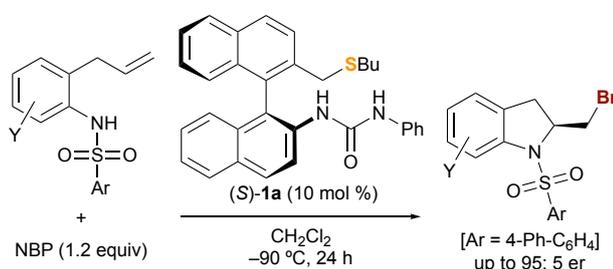
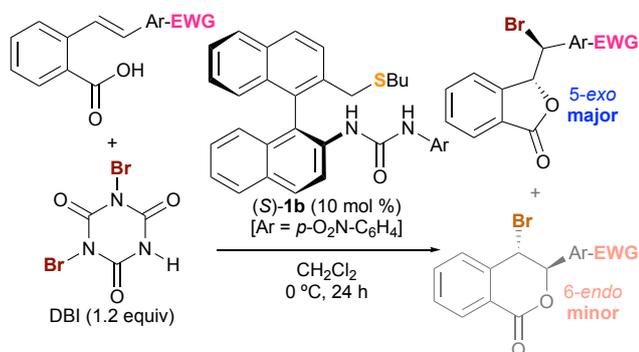
これまでの硫黄触媒合成における知見を生かすことで、独自に設計したキラル二官能性スルフィド触媒の効率的合成法を確立し、触媒ライブラリを構築することができた。その中でまず、基質認識部位としてウレアを導入したキラルスルフィドのアルケン基質に対する不斉触媒能を検討した。ウレア型キラル二官能性スルフィド触媒をアルケンの分子内プロモラクトン化反応に適用し、有用ヘテロ環化化合物の精密合成へと適用した結果、高立体選択的に反応が進行することを明らかにした。また、種々のコントロール実験から、高立体選択的の反応を実現するには、触媒の二官能性設計が極めて重要であることを



明らかにした。さらに、本反応における遷移状態構造の考察を行うためDFT計算を行なった。これらの結果から、設計したスルフィド触媒が当初想定した機能を発現し、高度に分子を認識しながら反応を促進することを示すことができた。

また、アルケン基質に導入した置換基の電子的性質を制御することで、位置選択性のスイッチングが可能になるという興味深い知見を得ることも成功した。この興味深い位置選択性の獲得には、独自に開発したウレア型キラル二官能性スルフィド触媒の利用が必要不可欠であり、新たに開発した触媒ならではの特徴である。

さらに、ウレア型キラル二官能性スルフィド触媒は、アルケン基質の不斉プロモアミノ環化反応にも有効であり、重要な含窒素複素環化合物である光学活性インドリン化合物を効率的に不斉合成できることを明らかにした。

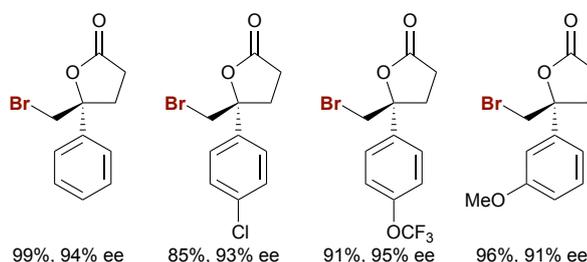
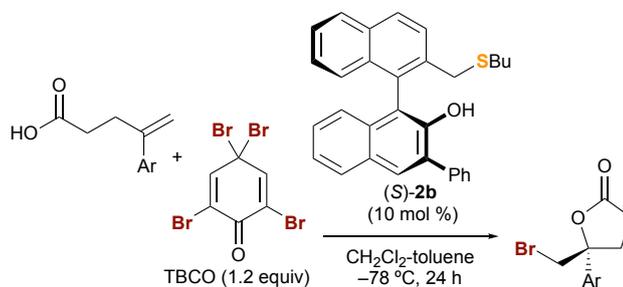
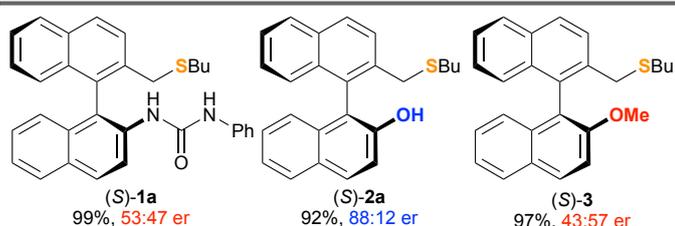
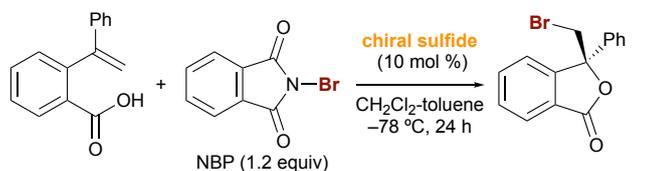


## (2) 水酸基型キラル二官能性スルフィド触媒を用いたアルケンの不斉プロモラクトン化反応

キラル二官能性スルフィド触媒を用いたアルケン基質の不斉変換反応の有用性を高めるため、次に、光学活性フタリド化合物の不斉合成へと適用した。しかし本反応においては、先に開発したウレア型キラル二官能性スルフィド触媒を用い反応を実施した場合、低調な立体選択性の発現に留まることがわかった。そこで、キラル二官能性スルフィド触媒ライブラリーのスクリーニングを実施し、有効な触媒構造の探索を行なった。

その結果、光学活性フタリド化合物の不斉合成においては、水酸基型キラル二官能性スルフィド触媒が有効であることを明らかにした。水酸基型キラル二官能性スルフィド触媒における二官能性分子設計の重要性を明らかにする目的で、水酸基を保護したスルフィド触媒を別途調製し、その効果を検討した。予想通り、水酸基を保護したキラルスルフィド触媒を使用した場合、フタリド生成物の立体選択性が大幅に低下することが明らかになった。これは、水酸基型キラル二官能性スルフィド触媒における二官能性設計の重要性を明確に示す結果である。

また、水酸基型キラル二官能性スルフィド触媒は、光学活性 $\gamma$ -ブチロラクトン合成にも極めて有効であることを明らかにした。本触媒反応系を利用することで、さまざまな構造を有する光学活性 $\gamma$ -ブチロラクトン化合物を高立体選択的に合成する手法が確立でき、医薬品のビルディングブロックとして期待される光学活性 $\gamma$ -ブチロラクトン化合物ライブラリーの構築を実現した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ryuichi Nishiyori, Ken Okuno, Bun Chan, Seiji Shirakawa   | 4. 巻<br>7                 |
| 2. 論文標題<br>Chiral Bifunctional Selenide Catalysts for Asymmetric Iodolactonizations   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Chemical and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>599-604     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1248/cpb.c22-00049  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>K. Okuno, R. Nishiyori, K. Abe, T. Mori, S. Shirakawa   | 4. 巻<br>34                |
| 2. 論文標題<br>Efficient Methods for the Synthesis of Chiral 2-Oxazolidinones as Pharmaceutical Building Blocks   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Chirality   | 6. 最初と最後の頁<br>915-924     |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/chir.23452   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Mana Hiraki, Ken Okuno, Ryuichi Nishiyori, Ahmed A. Noser, Seiji Shirakawa  | 4. 巻<br>57                |
| 2. 論文標題<br>Efficient Asymmetric Syntheses of $\alpha$ -Quaternary Lactones and Esters through Chiral Bifunctional Sulfide-Catalyzed Desymmetrizing Bromolactonization of $\alpha$ , $\beta$ -Diallyl Carboxylic Acids | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Chemical Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>10907-10910 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1039/D1CC03874E   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Ryuichi Nishiyori, Megumi Okada, John R. J. Maynard, Seiji Shirakawa  | 4. 巻<br>10                |
| 2. 論文標題<br>Chiral Bifunctional Sulfide Catalyzed Highly Enantioselective Bromolactonizations of 4-Pentenoic Acids   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Asian Journal of Organic Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>1444-1448   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/ajoc.202000644   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takumi Nakamura, Ken Okun, Kazuma Kaneko, Masahiro Yamanaka, Seiji Shirakawa | 4. 巻<br>18              |
| 2. 論文標題<br>Chiral bifunctional sulfide-catalyzed asymmetric bromoaminocyclizations     | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Organic & Biomolecular Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>3367-3373 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/D00B00459F   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ken Okuno, Takumi Nakamura, Seiji Shirakawa  | 4. 巻<br>10            |
| 2. 論文標題<br>Asymmetric Catalysis of Chiral Bifunctional Selenides and Selenonium Salts Bearing a Urea Group | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Asian Journal of Organic Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>655-659 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajoc.202100001   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Megumi Okada, Kazuma Kaneko, Masahiro Yamanaka, Seiji Shirakawa   | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>BINOL-derived bifunctional sulfide catalysts for asymmetric synthesis of 3,3-disubstituted phthalides via bromolactonization | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Organic & Biomolecular Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>3747-3751 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/c9ob00417c  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ayano Tsuchihashi, Seiji Shirakawa   | 4. 巻<br>30              |
| 2. 論文標題<br>Catalyst-Controlled Regio- and Stereoselective Bromolactonization with Chiral Bifunctional Sulfides | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Synlett  | 6. 最初と最後の頁<br>1662-1666 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0037-1610716   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ryuichi Nishiyori, John R. J. Maynard, Seiji Shirakawa                    | 4. 巻<br>9             |
| 2. 論文標題<br>Chiral Bifunctional Selenide Catalysts for Asymmetric Bromolactonization | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Asian Journal of Organic Chemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>192-196 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ajoc.201900688                                  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Seiji Shirakawa   |
| 2. 発表標題<br>Design of Chiral Bifunctional Sulfide Catalysts for Asymmetric Halocyclizations |
| 3. 学会等名<br>11th Singapore International Chemical Conference (SICC-11) (招待講演) (国際学会)        |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>白川 誠司                       |
| 2. 発表標題<br>独自に設計したキラルスルフィド触媒の創製        |
| 3. 学会等名<br>第90回 触媒化学融合研究センター講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>森太紀, 白川誠司  |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒を用いた $\alpha$ -アリルカルボン酸の不斉プロモラクトン化反応 |
| 3. 学会等名<br>第38回 有機合成化学セミナー                                    |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>奥野 研, 平木 麻奈, Bun Chan, 白川 誠司                 |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒を用いた 位に不斉四級炭素をもつカルボン酸の速度論的光学分割 |
| 3. 学会等名<br>第38回 有機合成化学セミナー                              |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiji Shirakawa  |
| 2. 発表標題<br>Kinetic Resolution of $\alpha$ -Quaternary Carboxylic Acids via Chiral Bifunctional Sulfide-Catalyzed Bromolactonization |
| 3. 学会等名<br>The 15th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-15) (国際学会)                          |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>西依隆一、白川誠司  |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒を用いた高エナンチオ選択的プロモラクトン化反応による $\gamma$ -ブチロラクトン合成 |
| 3. 学会等名<br>第31回 万有福岡シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平木麻奈、奥野研、西依隆一、白川誠司  |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒を用いたプロモラクトン化反応による不斉四級炭素を有するラクトンおよびエステルの高立体選択的合成 |
| 3. 学会等名<br>第14 回有機触媒シンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>白川誠司                                |
| 2. 発表標題<br>実用的二酸化炭素変換反応の実現に向けた二官能性有機分子触媒の設計と展開 |
| 3. 学会等名<br>第25回農業相模セミナー（招待講演）                  |
| 4. 発表年<br>2022年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中村 巧, 奥野 研, 白川 誠司                             |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒を用いたプロモアミノ化反応によるエナンチオ選択的インドリン合成 |
| 3. 学会等名<br>第30回記念 万有福岡シンポジウム                             |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中村 巧, 奥野 研, 白川 誠司                       |
| 2. 発表標題<br>ウレア型キラル二官能性スルフィド触媒による高エナンチオ選択的プロモアミノ化反応 |
| 3. 学会等名<br>第117回 有機合成シンポジウム                        |
| 4. 発表年<br>2020年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>西依隆一, 白川誠司                        |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性セレニド触媒の創製と不斉プロモラクトン化反応への適用 |
| 3. 学会等名<br>第117回 有機合成シンポジウム                  |
| 4. 発表年<br>2020年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiji Shirakawa                                      |
| 2. 発表標題<br>Design of Chiral Bifunctional Organosulfur Catalysts |
| 3. 学会等名<br>The 18th Asian Chemical Congress (招待講演) (国際学会)       |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>白川 誠司                        |
| 2. 発表標題<br>環境調和型有機合成反応の開発を指向した有機分子触媒の設計 |
| 3. 学会等名<br>第124回触媒討論会 (招待講演)            |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiji Shirakawa, Ayano Tsuchihashi, Takumi Nakamura, Ryuichi Nishiyori, Megumi Okada |
| 2. 発表標題<br>Design of Chiral Bifunctional Sulfide Catalysts for Asymmetric Bromolactonizations   |
| 3. 学会等名<br>27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)                 |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>土橋 彩乃, 白川 誠司                                      |
| 2. 発表標題<br>キラル二官能性スルフィド触媒によるスチルベン型カルボン酸の位置および立体選択的プロモラクトン化反応 |
| 3. 学会等名<br>第29回万有福岡シンポジウム                                    |
| 4. 発表年<br>2019年  |

〔図書〕 計1件

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Seiji Shirakawa  | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>Wiley-VCH  | 5. 総ページ数<br>416 |
| 3. 書名<br>Quaternary Ammonium, Phosphonium, and Tertiary Sulfonium Salts as Hydrogen-Bonding Catalysts (in Anion-Binding Catalysis, Garcia Mancheno, Olga Ed) |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| 長崎大学 白川研究室 ホームページ<br><a href="https://seijishirakawa.wixsite.com/greenchemistry">https://seijishirakawa.wixsite.com/greenchemistry</a> |
|--|

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|