

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06997

研究課題名(和文) 無保護カルボン酸の直截的かつ触媒的不斉反応の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Asymmetric Reactions of Unprotected Carboxylic Acids

研究代表者

小谷 俊介 (Kotani, Shunsuke)

熊本大学・大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター・教授

研究者番号：50551280

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)：カルボン酸は、生体構成成分や生物活性物質などに認められる薬学研究において不可欠な官能基であるが、カルボニル基を基盤とする有機合成化学の中において直截的かつ触媒的不斉官能基化に関する検討が敬遠されてきた官能基でもある。筆者らは、安価なケイ素試薬とホスフィンオキシド触媒を利用することで無保護カルボン酸およびカルボン酸誘導体の官能基化を目指し種々の検討を実施し、アルドール反応や Michael 反応などの触媒的不斉反応を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルボン酸は、最も重要な官能基の1つであるが、カルボン酸の直截的な立体選択的変換法は他のカルボニル化合物と比較して著しく少ない。その一方、カルボン酸の創薬研究における有用性および重要性を考慮した場合、その直截的な分子変換が有効な方法論となることは明らかである。本研究課題では、ホスフィンオキシドと塩化ケイ素試薬によるカルボン酸の活性化を基軸として無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の開発に成功し、有機合成化学におけるカルボン酸の直截分子変換の基盤を開拓することができた。これらの研究成果は、医薬品開発における創薬モダリティを拡張し、創薬研究における新たなツールを提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Carboxylic acids are essential functional groups found in a variety of biomaterials and bioactive substances. On the other hand, carboxylic acids have been avoided in attempts at direct and catalytic asymmetric reactions in synthetic organic chemistry. The author has successfully developed highly stereoselective aldol and Michael reactions to realize stereoselective transformations of unprotected carboxylic acids and their derivatives by combining inexpensive silicon reagents and phosphine oxide catalyts.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 触媒化学 不斉反応 アルドール反応 創薬化学 カルボン酸 アミド

### 1. 研究開始当初の背景

カルボン酸は、アミノ酸や脂肪酸などの生体構成成分に含まれる最も重要な官能基の一つであるが、カルボン酸の直截的な立体選択的変換法は他のカルボニル化合物と比較して著しく少ない。しかしながら、カルボン酸の創薬研究における有用性および重要性を考慮した場合、その触媒的不斉官能基化反応が有効な方法論となることは明らかである。

本研究課題では、塩化ケイ素試薬によるカルボン酸の活性化を基軸として無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の開発を主目的とし、カルボン酸から生じるエンジオラート等価体を反応活性種としたホスフィンオキシド触媒による新規不斉反応の開発を目指した。さらに、有機合成化学におけるカルボン酸の直截利用の一般化と不斉触媒化を同時に実現し、カルボン酸の直截的かつ触媒的不斉官能基化に関する基盤研究の確立を図った。

筆者は、ホスフィンオキシド触媒と塩化ケイ素試薬を駆使することにより様々な触媒的不斉反応の開発を行ってきた。独自に設計したホスフィンオキシド触媒と四塩化ケイ素を組み合わせることで、カルボン酸を基質とするアルドール反応が良好な化学収率および高い立体選択性にて進行することを明らかとした(図1)。トリクロロシリル基の強力な電子求引性が、キラルホスフィンオキシド触媒存在下ビスシリルエンジオラートへの変換を可能にし、初めてカルボン酸を基質とする高立体選択的触媒的不斉アルドール反応を実現した。

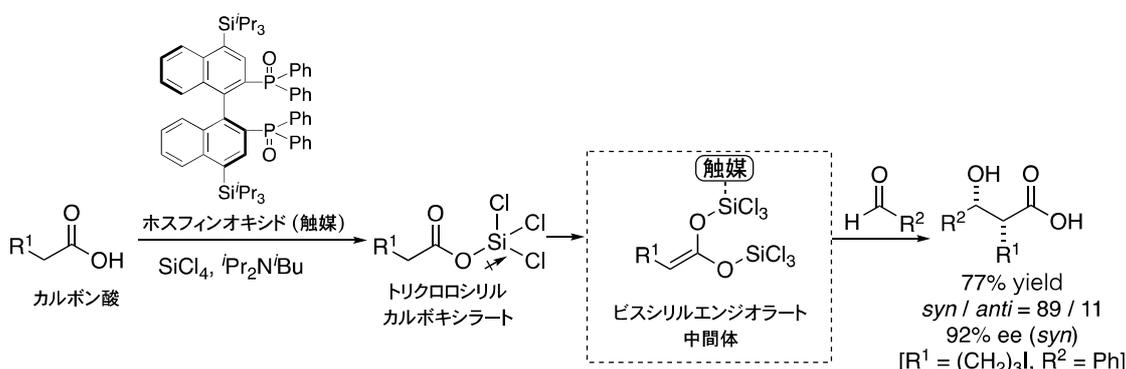


図1. 本研究の学術的背景: 四塩化ケイ素を利用したカルボン酸の触媒的不斉アルドール反応

エノラートおよびその等価体は有機合成化学において最も汎用されてきた反応活性種の一つであり、これらを援用した触媒的不斉反応の数は計り知れない。一方、上述のカルボン酸の触媒的不斉アルドール反応がこれまで未踏であったことからわかるように、無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の開発は未だ発展途上にある。近年、エステルやアミド、ニトリルなどのカルボン酸等価体を利用した不斉反応に関する報告が増加傾向にあるが、無保護カルボン酸を基質とする有効な手法は、依然として少ない。

### 2. 研究の目的

以上を研究背景として、本課題では、独自に開発した塩化ケイ素試薬とホスフィンオキシド触媒を組み合わせることによるカルボン酸の直截的かつ触媒的不斉官能基化の実現を、研究目的とした(図2)。カルボン酸は、主要な生体構成成分に認められる代表的な官能基の一つであるだけでなく、NSAIDs や抗生物質などの医薬品にも含まれる薬学研究に不可欠な官能基であり、カルボン酸の直截的官能基化は、創薬モダリティとして大きな価値の創出に繋がる。さらに、キラルなホスフィンオキシド触媒による立体制御を目指す本研究課題では、高効率の分子合成とともに、創薬モダリティ技術への応用も期待できるものである。

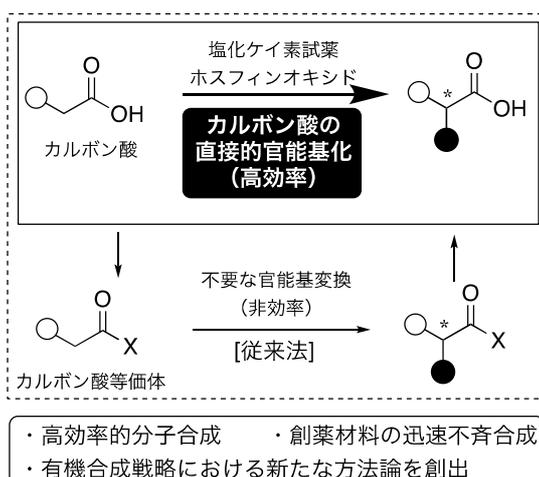


図2. 研究目的: カルボン酸の触媒的不斉官能基化

### 3. 研究の方法

本研究では、筆者が最近報告した無保護カルボン酸の触媒的不斉アルドール反応を基軸として、カルボン酸の活性化に関する基礎的かつ網羅的検討と無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の開発に関する検討を行い、カルボン酸の活性化に関する基盤的技術の開発と、これを利用した触媒的不斉反応および新規分子骨格構築法への展開を図り、無保護カルボン酸を基質とする触媒的不斉反応の有機合成化学における有用性を明確にする。具体的な方法は以下の通りである。

カルボン酸の活性化に関する基礎的かつ網羅的検討

四塩化ケイ素が無保護カルボン酸を効果的に活性化し、ホスフィンオキシド触媒存在下、アルデヒドとの触媒的不斉アルドール反応を高立体選択的に促進することを報告したが、これまでカルボン酸や塩化ケイ素試薬などの基質一般性や特異性に関する詳細な検討は未実施であった。そこで、カルボン酸の触媒的不斉アルドール反応を基軸として、各種カルボン酸ならびにケイ素試薬に関する広範な検討を実施し、ケイ素試薬によるカルボン酸の活性化の有効範囲を明確にすることを旨とした。カルボン酸の求電子剤としての利用や官能基選択性に関する検討も併せて行い、塩化ケイ素試薬によるカルボン酸の活性化に関する基礎的結果を収集した。

無保護カルボン酸の触媒的不斉反応の開発

カルボン酸が四塩化ケイ素と形成するビスシリルエンジオラート中間体を基軸として、無保護カルボン酸を基質とする新規触媒的不斉反応の開発を行い、本研究課題における研究成果を明確にした。カルボン酸から生じるエンジオラート中間体の求核性を利用し、新たな Lewis 塩基触媒反応の開拓を視野に入れた触媒的不斉反応の開発を行った。

#### 4. 研究成果

カルボン酸の活性化に関する基礎的かつ網羅的検討について実施した。カルボン酸誘導体としてニトリル、アミド、エステルなどの様々なカルボン酸誘導体について検討した結果、無保護のカルボン酸の他に、無保護アミドの活性化が可能であることを明らかとした。そこで、無保護アミドについてキラルなホスフィンオキシド触媒を組み合わせた反応開発を行った結果、アルデヒドとのアルドール反応が中程度の化学収率で進行することがわかった(図3)。さらに、基質特異的ではあるが、アミドを基質とした反応において92%のエナントチオ選択性を与える開発にも成功した。現在、本研究結果について論文を執筆中であり、2022年度中に報告予定である。これらの研究成果は、これまで活性化が困難であったカルボン酸誘導体の直截的かつ穏和に活性化ができることを示したものであり、無保護カルボン酸誘導体の触媒的反應開発への端緒となる研究成果である。

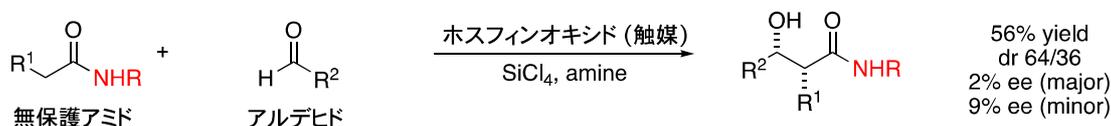
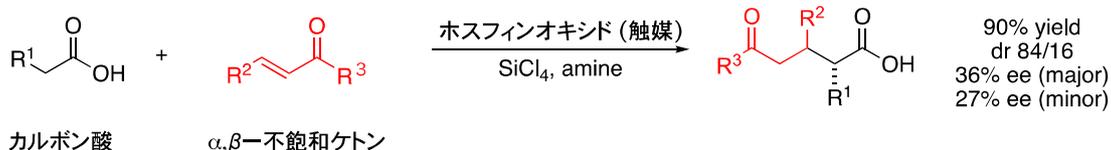


図3.無保護アミドの触媒的不斉アルドール反応

さらに、カルボン酸から生じたエンジオラート誘導体に対して種々の求電子剤を作用させることで、高い立体選択性にて1,4付加反応が円滑に進行することも明らかとした(図4)。



カルボン酸  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン



カルボン酸 イサチン

図4.無保護カルボン酸と求電子剤( $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン、イサチン)との触媒的不斉反応

上記の検討と並行して、塩化ケイ素試薬を用いた新たな基質の活性化方法を探索し、トリクロロシランにLED照射を行うと水素ガスが発生することを見出しました。これを利用することで共役ケトンの還元反応が進行することがわかりました(図5)。現在、この水素ガス発生現象を利用した研究を開始しており、本研究課題を端緒とした新たな研究展開をしています。

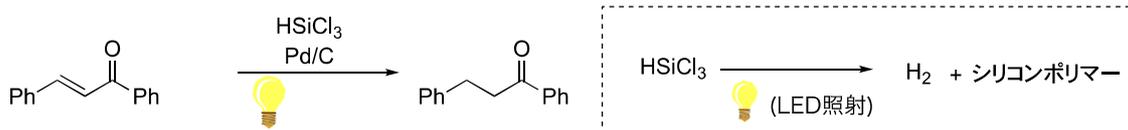


図5.光照射によるトリクロロシランからの水素ガスの発生と還元反応

以上の研究成果は、いずれもカルボン酸およびその誘導体を求核剤とした前例のない触媒不斉反応であり、本研究課題での特筆すべき研究成果である。

## 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 Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto, Tashima Yuka, Tanaka Hiroki, Aoki Shohei	4. 巻 103
2. 論文標題 Chiral Phosphine Oxide-Catalyzed Enantioselective Ring Opening of Oxetanes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)57	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 Kotani Shunsuke, Hanamura Takuya, Mori Yoshiki, Nakajima Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Phosphine oxide catalyzed Enantioselective Cross aldol Reactions of Aldehydes with Trichlorosilane as Lewis Acid Promoter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 4780 ~ 4783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202000914	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 Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto	4. 巻 78
2. 論文標題 Asymmetric cross-Aldol Reactions between Two Carbonyl Compounds Catalyzed by Chiral Phosphine Oxides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaisi.78.1163	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 Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto	4. 巻 61
2. 論文標題 Recent advances in asymmetric phosphine oxide catalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151421 ~ 151421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151421	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 Oniki Kentaro, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Melinjo seed extract increases adiponectin multimerization in physiological and pathological conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61148-2	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 Sugiura Masaharu, Ashikari Yasuhiko, Takahashi Yuka, Yamaguchi Koki, Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto	4. 巻 84
2. 論文標題 Lewis Base-Catalyzed Enantioselective Conjugate Reduction of $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with Trichlorosilane: Isomerization, Regioselectivity, and Synthetic Applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11458 ~ 11473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01298	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 Asano Toshifumi, Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of 2-Fluoro-1,3-Diols via Lithium Binaphtholate-Catalyzed Aldol-Tishchenko Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4192 ~ 4196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01371	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23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 原田 夏帆、浅野 聡文、小谷 俊介、中島 誠
2. 発表標題 キラルなリチウムピナフラートを触媒とするアクリルアミドの不斉 Michael反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 聡文、小谷 俊介、杉浦 正晴、中島 誠
2. 発表標題 キラルなリチウムピナフトラートを触媒とする不斉アルドール-Tishchenko反応の反応機構解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桑島 瑞貴、甲斐 大貴、吉原 勇作、小谷 俊介、中島 誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒によるカルボン酸とイサチンの不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒によるカルボン酸誘導体の不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林田治也, 和田美貴代, 倉内祐樹, 小谷俊介, 数馬恒平
2. 発表標題 地竜の解熱活性成分の探索を志向した酵母投与発熱マウスモデルによる活性評価
3. 学会等名 日本生薬学会年会第67年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野聡文, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島誠
2. 発表標題 リチウムビナフトラートをを用いた $\alpha$ -フルオロケトンの触媒的不斉アルドール-Tishchenko反応と反応機構解析
3. 学会等名 シンポジウム「モレキュラー・キラリティー2021」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 漆原悠人, 松浦ゆうか, 浅野聡文, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 リチウムビナフトラート触媒によるアクリルアミドへの不斉Michael付加反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲斐大貴, 吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒によるカルボン酸とイサチン誘導体の不斉アルドール反応
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 甲斐大貴, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシドによるカルボン酸とイサチン誘導体の触媒的不斉アルドール反応
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒によるカルボン酸誘導体の不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野聡文, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 キラルなリチウムピナフトラート触媒によるアルドールTishchenko反応の開発と反応機構解析
3. 学会等名 第30回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島侑佳, 田中大貴, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒によるオキセタンの不斉開環反応
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野聡文, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 不斉アルドール/Tishchenko反応による含フッ素三連続不斉中心構築法の開発とその反応機構解析
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小谷俊介
2. 発表標題 ホスフィンオキシドとケイ素で実現する触媒的不斉アルドール反応
3. 学会等名 富山大学薬学部薬品製造化学研究室特別講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小谷俊介
2. 発表標題 ホスフィンオキシド触媒が創る高配位ケイ素複合体を活用した不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 令和2年度若手研究者講話（化学系）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅野聡文、小谷俊介、中島 誠
2. 発表標題 キラルなリチウムピナフラートをを用いた有機リチウム試薬の不斉1,2-付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田島侑佳、田中大貴、小谷俊介、中島 誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシドを有機分子触媒とするオキセタンの不斉開環反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小谷俊介、花牟禮匠矢、森 祥輝、中島 誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシドを有機分子触媒、トリクロロシランを反応剤とするアルデヒド間の不斉交差アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小谷俊介、花牟禮匠矢、森 祥輝、中島 誠
2. 発表標題 トリクロロシランを反応剤とするホスフィンオキシド触媒によるアルデヒド間の不斉交差アルドール反応
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田康嗣, 坂本翠, 浅野聡文, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 , 不飽和アミドを求電子剤としたエナンチオ選択的Michael反応の開発
3. 学会等名 モレキュラー・キラリティー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 ホスフィンオキシドを触媒とするカルボン酸の不斉アルドール反応
3. 学会等名 万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原勇作, 小谷俊介, 中島誠
2. 発表標題 リチウムピナフトレート触媒による不斉アルドール Tishchenko反応を利用した含フッ素連続不斉中心構築法の開発
3. 学会等名 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 Shunsuke Kotani
2. 発表標題 Phosphine Oxide-catalyzed Enantioselective Aldol Reaction of Carboxylic Acids
3. 学会等名 第12回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sugiura Masaharu, Kotani Shunsuke, Nakajima Makoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 25
3. 書名 Catalysis with Earth-abundant Elements: CHAPTER 11. Catalysis by Silicon Species	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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