

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03371

研究課題名(和文)協奏機能型不斉触媒による効率的有用物質生産

研究課題名(英文)Efficient Asymmetric Synthesis of Significant Compounds by Cooperative Catalysis

研究代表者

柴崎 正勝 (Shibasaki, Masakatsu)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・所長

研究者番号：30112767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、複数の触媒機能を同時発現する協奏機能型触媒による革新的な原子効率100%の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発と、その重要医薬品群の実践的短工程不斉合成への応用を目指した。特にこれまで低反応性ゆえに触媒反応開発において顧みられてこなかったアミドやニトリルといった基質について注力した。多数の効率的触媒的不斉反応の開発により有用化合物の迅速供給が可能となった。協奏機能型触媒を駆使する無駄のない実践的合成法のアドバンテージを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ごく少量の不斉源により大量の目的化合物の分子骨格を化学的かつ光学的に純粋に構築できる触媒的不斉反応は、立体制御が必須な医薬品合成において理想的かつ強力なテクノロジーである。反応促進に注力した試薬援用型の研究スタイルとは一線を画し、本研究では触媒の設計により基質の低反応性を克服するアプローチを徹底することで試薬由来の廃棄物副生を徹底排除した化学合成を実践してきた。本研究で開発した一連の触媒的不斉反応は有用医薬品類の効率的短工程合成へと繋がり得る学術的成果である。

研究成果の概要(英文)：This research aims the development of efficient asymmetric catalysts that serve multiple functions simultaneously to promote carbon-carbon bond-forming reactions with perfect atom economy. It also targets the application of the developed reactions to practical catalytic asymmetric syntheses of biologically significant natural compounds and pharmaceuticals. Due to their latent utility in chemical synthesis, previously intractable amides and nitriles are mainly selected as pronucleophiles. The research project has succeeded in developing several new catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, allowing for expeditious access to the enantioenriched building blocks useful for industrial applications. These results have highlighted an advantage of cooperative asymmetric catalysis for chemical synthesis with low environmental impact.

研究分野：化学系薬学

キーワード：不斉触媒 ニトリル アルドール反応 天然物合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ごく少量の不斉源により大量の目的化合物の分子骨格を化学的かつ光学的に純粋に構築できる触媒的不斉反応は、立体制御が必須な医薬品合成において理想的かつ強力なテクノロジーである。実験室レベルの反応開発においては多種多様な不斉触媒反応が開発されるに至っているが、実際の医薬品の大量合成の現場で使われる例は極めて少ない。これは、これまでの多くの触媒反応の研究例が、原子効率・実践的効率性を重視しない開発スタンスを取っていた事実に起因すると考えられた。申請者の研究グループでは、これまで一貫して活性化試薬の使用を徹底排除した環境調和型実践的不斉触媒反応の開発とその効率的医薬品合成への応用を中心課題としてきた。ケトンを求核種前駆体とした世界初の直接的アルドール反応の開発を皮切りに、チオアミド等のエステル等価体を用いた反応やデザイン型アミドを駆使した数々の不斉触媒反応の開発を実現した。本研究開始時点では、長年取り組んできた研究課題であった、安価で大量入手容易なアセトニトリルを求核種前駆体として触媒的不斉反応へと活用する糸口を見つけた段階であった。

2. 研究の目的

本研究では、複数の触媒機能を同時発現する協奏機能型触媒による革新的な原子効率 100% の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発と、その重要医薬品群の実践的短工程不斉合成への応用を目指した。特にこれまで低反応性ゆえに触媒反応開発において顧みられてこなかったアミドやニトリルといった基質を用いた反応開発を主題とした。本研究により、協奏機能型触媒を駆使する無駄のない実践的合成法の地球環境上・産業上のアドバンテージを示すことを目的とした。

3. 研究の方法

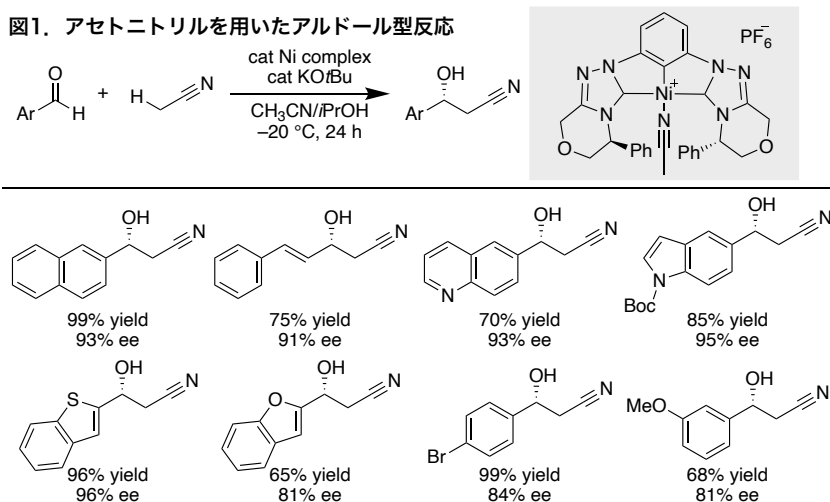
複数の触媒機能を同時発現する協奏機能型不斉触媒をデザインし、低反応性ゆえに敬遠されて続けてきた反応基質を完全原子効率で高付加価値光学活性化合物群に変換する有用反応の実現により研究を推進した。

4. 研究成果

本研究の主な成果は大きく3つに分けられる。すなわち、1) アルキルニトリル類を求核種前駆体とする触媒的不斉反応の開発、2) デザイン型アミドを用いた有用不斉反応の開発、3) クロモン系天然物の短工程触媒的不斉合成、である。

(1) アルキルニトリル類を求核種前駆体とする触媒的不斉反応の開発

独自に設計したピンサー型錯体を用いることでアセトニトリルを用いたアルデヒドへの直接的触媒的アルドール型反応が高収率、高立体選択的に進行することを見出した(図1)。当該反応は数多くの化学者の挑戦を退けてきた高難易度反応の代表例であり、幅広い基質に対して 90% ee を超える選択性を実現したのは本触媒系が世界初である。



また本研究開始時点で予備的な知見を見出していたアセトニトリルを用いた直接的触媒的不斉 Mannich 型反応に関しても、触媒条件の精緻化を進めることでプロピオニトリルやブチロニトリル等のより反応性の低い高級アルキルニトリル類を基質と求核種前駆体とすることが可能となった。チオホスフィノイルイミンの利用、BHT を嵩高いプロトン性添加剤として導入することによる触媒再生の加速および触媒失活の阻止、そして市販ニトリル類の精製による痕跡量含有する不純物除去、の全てが反応の成功には必須であった。得られたアミノニトリル類はβ-アミノ酸類へと容易に誘導可能であった。

(2) デザイン型アミドを用いた有用不斉反応の開発

デザイン型アミドとしてこれまで研究を推進してきた 7-アザインドリンアミドを反応プラットフォームとする触媒的不斉反応に関しさらなる検討を行った。これまでエノラートの化学やニトロンの双極子付加に限定されていた反応系を、硫黄イリドを用いるシクロプロパン環形成反応へと拡張する協奏機能型触媒を見出した。得られた 1,2,3-三置換光学活性シクロプロパンは極めて独自性の高いビルディングブロックであり、本手法は医薬品開発における分子設計を大きく拡張すると期待される。

さらに 2 電子系の反応様式から 1 電子系へと外挿可能であることを示した。すなわち銅キラルホスフィン錯体を協奏機能型触媒として駆使するカチオン・アニオンを反応種とする 2 電子系の化学から、光照射によって発生させた 1 電子系反応種であるラジカルの高立体選択的なアミドへの共役付加へと展開した。本反応は原子効率に課題を残すものの、協奏機能型触媒の新しい方向性を提示する重要な成果である。

(3) クロモン系天然物の短工程触媒的不斉全合成

協奏機能型不斉触媒を活用した実践的な生理活性天然物の短工程合成に関し、クロモン系天然物群の触媒的不斉全合成を達成した。鍵反応は一価銅 Lewis 酸/Brønsted 塩基型協奏機能型触媒系により促進されるクロマノンラク톤を求核剤とするクロモン誘導体への共役付加である。クロモン系天然物はエステルなどカルボニル置換基を六員環上に有するものが多く見られる。これまで無置換型基質に対する触媒的不斉共役付加反応は知られていたが、置換型に対する反応は知られていなかった。本研究では無置換型求電子剤のみならず、より反応性の低い置換型求電子剤に対しても適用可能な触媒系の同定に至った。本系の特徴として配位子を変えることで *syn* 体と *anti* 体のジアステレオマーを作り分けることが可能であった。得られた不斉反応成績体を用いて生理活性天然物の短工程合成を実現した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Pagire Santosh K., Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Introduction of a 7-aza-6-MeO-indoline auxiliary in Lewis-acid/photoredox cooperative catalysis: highly enantioselective aminomethylation of α , β -unsaturated amides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5168 ~ 5174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC01890B	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 Pagire Santosh K., Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 22
2. 論文標題 The Different Faces of [Ru(bpy) ₃]Cl ₂ and fac[Ir(ppy) ₃] Photocatalysts: Redox Potential Controlled Synthesis of Sulfonylated Fluorenes and Pyrroloindoles from Unactivated Olefins and Sulfonyl Chlorides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7853 ~ 7858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02760	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 Balaji Pandur Venkatesan, Li Zhao, Saito Akira, Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 26
2. 論文標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of Fluoronitriles to Aldehydes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15524 ~ 15527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202004743	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 Saito Akira, Adachi Shinya, Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 60
2. 論文標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of Alkyl nitriles to Aldehydes with Designed Nickel-Carbene Complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 8739 ~ 8743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202016690	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齊藤 誠、足立 慎弥、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2. 発表標題 アセトニトリルを基質とする直截型触媒的不斉付加反応の開発
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 PAGIRE Santosh、熊谷 直哉、柴崎 正勝
2. 発表標題 非活性オレフィンとスホニルクロリドの光触媒反応によるスルホニル化フルオレンとピロロインドールの合成
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 Tak Raj Kumar、Amemiya Fuyuki、Noda Hidetoshi、Shibasaki Masakatsu
2. 発表標題 触媒的化学選択的環状 α -アミノ酸の合成
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 Pandur Venkatesan Balaji, Zhao Li, Akira Saito, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Direct Catalytic Asymmetric Addition of α -Fluoronitriles to Aldehydes
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔進、熊谷直哉、渡辺匠、柴崎正勝
2. 発表標題 Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究所 https://www.bikaken.or.jp The Shibasaki Lab https://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.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
---------------------------	-----------------------	----

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