

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05055

研究課題名(和文)三連続したアミノ基とヒドロキシ基をもつキラルビルディングブロックの効率的合成

研究課題名(英文)Efficient synthesis of three consecutive chiral building blocks having amino and hydroxy groups

研究代表者

林 昌彦 (Hayashi, Masahiko)

神戸大学・理学研究科・教授

研究者番号：60192704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：三連続したアミノ基とヒドロキシ基をもつキラルビルディングブロックの効率的合成の課題のもと研究を行った。天然物や医薬品には連続した不斉中心をもつものが多い。そこで一回の反応で複数の連続する不斉中心炭素を構築する手法が開発できれば光学活性化合物の合成において有効な手段となる。本研究では二重結合をもつメソ型アジリジンを基質に用いて触媒的不斉アリル位酸化反応を行い、一回の反応で三連続不斉中心炭素を構築することを目的として研究を行った。その結果、連続した三つの不斉炭素の望む位置にアミノ基とヒドロキシ基の個数と立体化学を完全に制御したキラルビルディングブロックを効率よく合成する方法を確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物や医薬品には連続した不斉中心をもつものが多い。そこで一回の反応で複数の連続する不斉中心炭素を構築する手法が開発できれば光学活性化合物の合成において有効な手段となる。本研究では二重結合をもつメソ型アジリジンを基質に用いて触媒的不斉アリル位酸化反応を行い、一回の反応で三連続不斉中心炭素を構築することを目的として研究を行った。その結果、連続した三つの不斉炭素の望む位置にアミノ基とヒドロキシ基の個数と立体化学を完全に制御したキラルビルディングブロックを効率よく合成する方法を確立することができた。

研究成果の概要(英文)：I have conducted research for three years on the project "Efficient Synthesis of Chiral Building Blocks with Three Consecutive Amino and Hydroxy Groups". Many natural substances and pharmaceuticals possess consecutive chiral centers. Thus, developing a method to construct multiple consecutive chiral carbon centers in a single reaction would be an effective approach for the synthesis of optically active compounds. In this study, we used meso-aziridines with double bonds as substrates to perform catalytic asymmetric allylic oxidation reactions, with the aim of constructing three consecutive chiral carbon centers in one reaction. As a result, we were able to establish a method for efficiently synthesizing chiral building blocks, perfectly controlling the number and stereochemistry of amino and hydroxy groups at the desired positions of three consecutive chiral carbons.

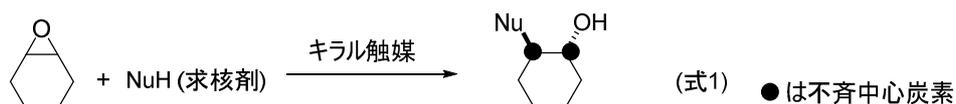
研究分野：有機合成化学

キーワード：メソ化合物 エポキシド アジリジン 不斉中心炭素

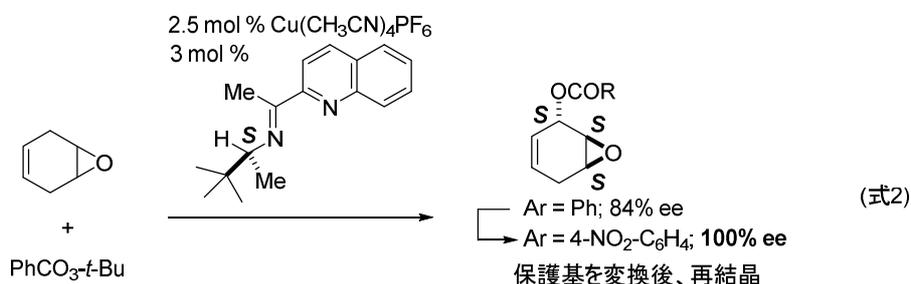
様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

天然物や医薬品には連続した不斉中心をもつものが多い。そこで一回の反応で複数の連続する不斉中心炭素を構築する手法は、複数の不斉中心炭素をもつ光学活性化合物の合成において有効となる。たとえば、メソエポキシドのひとつシクロヘキセンオキシドの不斉環開裂反応では一度に二つの不斉中心炭素ができる(式1)。



このメソ化合物の特性を活かして、二重結合をもつメソ型のエポキシドを基質に用い、アリル位不斉酸化反応を行えば、一回の反応で三連続の不斉中心炭素が構築できる。実際、応募者は、新規なキラル *N,N*-型二座シッフ塩基配位子を設計し、それと銅(I)前駆体とからなる触媒がアリル位の触媒的不斉酸化反応 (Kharasch-Sosonovsky 反応) に有効であることを見出した。また、この触媒存在下、二重結合をもつメソ型のエポキシドを基質に用いると *trans*-3-ベンゾイルオキシ-4,5-エポキシ-1-シクロヘキセンが 75% 収率、84% ee で得られた。



本反応で得られた 84% ee の生成物は 4-ニトロベンゾエート誘導体に変換後、再結晶することにより 100% ee と 光学的に純粋な化合物を得ることができた(式2) (*Org. Lett.*, 11, 3314 (2009))。本反応ではメソ化合物を基質に用いることで、一回の反応で三連続不斉中心を構築することができる(応募者は「メソトリック」と名付けた)

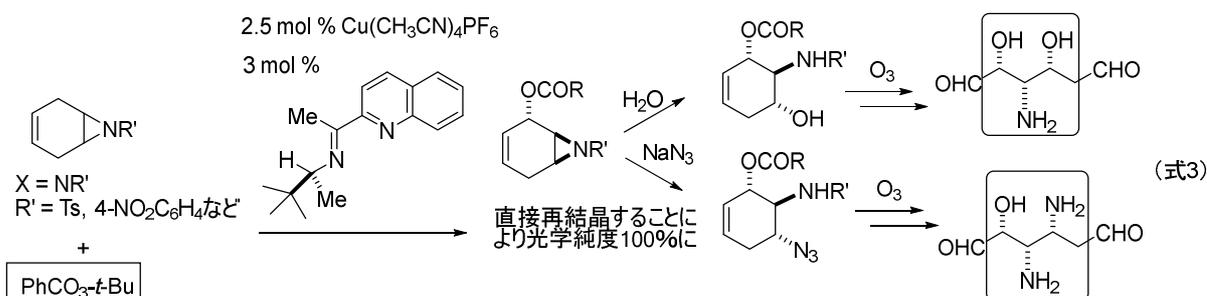
2. 研究の目的

本研究の目的は「連続した三つの不斉炭素の望む位置にアミノ基とヒドロキシ基の個数と立体化学を完全に制御して導入」することである。これまでにこれを達成した報告例はなくこの点で学術的独自性と創造性が高いといえる。具体的には分子内に二重結合とアジリジンをもつメソ化合物である 4,5-アジリジノ-1-シクロヘキセンに対し、独自に開発したキラルな銅(I)触媒存在下、*tert*-ブチル過安息香酸を作用させ不斉アリル位酸化反応を行い、この段階で再結晶により光学純度を 100% とする。さらに、オゾン酸化後に形成するホルミル基は不斉中心炭素に直接結合したものとメチレンを介したものとなり、区別可能である。そこで Grignard 反応や Wittig 反応などで炭素-炭素形成反応をはじめとするカルボニル基の様々な反応も自在にできる。触媒の不斉源を逆にするにより両鏡像体の合成が可能であり、本手法と光延反応と組み合わせることにより「理論的に」ヒドロキシ基とアミノ基が三連続したキラルビルディングブロック 64 個すべての合成が可能となる。本研究課題の達成により同一の手法で合成できる光学活

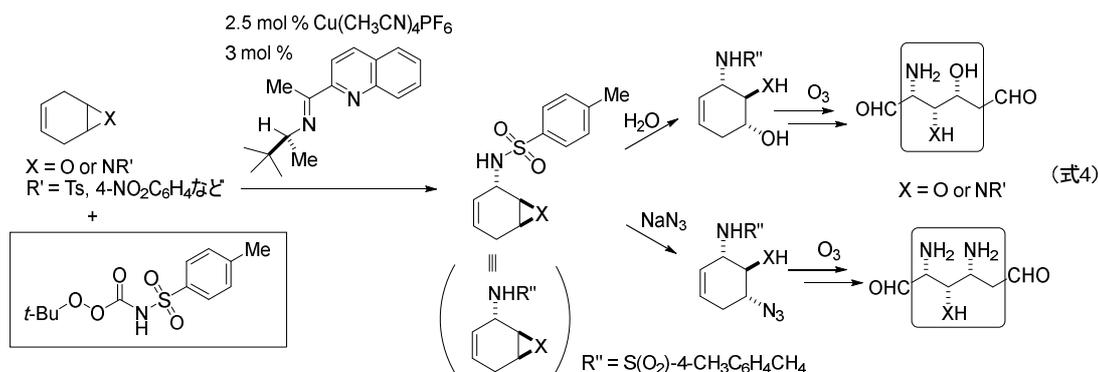
性な天然物や医薬品の数は一躍的に増加する。

3. 研究の方法

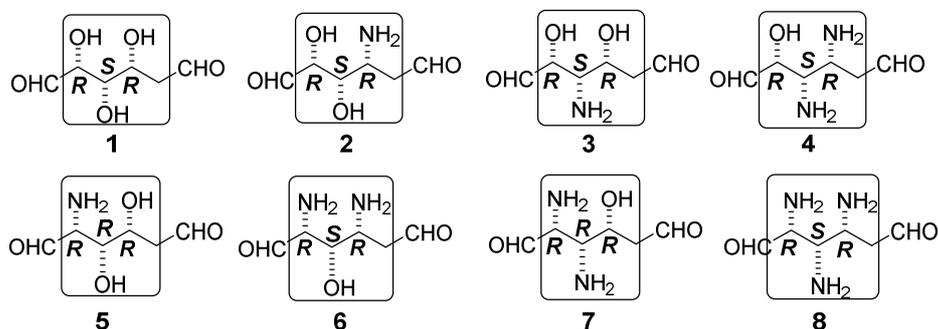
まず、二重結合をもつメソアジリジンのアリル位不斉酸化反応を行う。アジリジンの場合、窒素(NR')のR')にトシル基や4-ニトロベンゾイル基などの置換基をあらかじめ保護基として組み込むことができるため、すでに結晶性が高く、誘導体に導くことなく、直接再結晶することにより光学的に純粋な化合物が得られると期待できる。その後、水およびアジ化ナトリウムを用いて環開裂反応を、続いて、オゾン酸化を行う(式3)。



次に *tert*-ブチル過安息香酸の代わりに *tert*-ブチルトシルカルバモペルオキシエートを用いることで二重結合をもつメソエポキシドおよびメソアジリジンのアリル位不斉スルホンアミド化反応を行う。ここでも、水およびアジ化ナトリウムで環開裂反応後、オゾン酸化を行い鎖状の三連続不斉中心をもつキラルビルディングブロックを合成する(式4)。



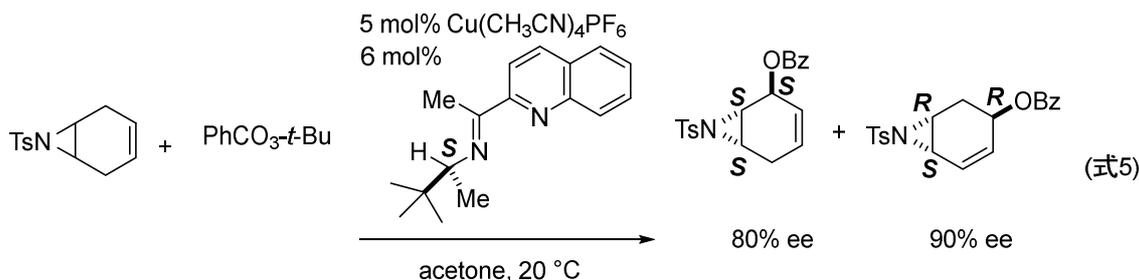
まとめるとこれまでに得られている結果と令和2年度、3年度の計画を実行することにより以下の八つの鎖状のキラルビルディングブロック(1~8)を光学純度100%で合成する。



4. 研究成果

その結果、「連続した三つの不斉炭素の望む位置にアミノ基とヒドロキシ基の個数と立体化学を完全に制御して導入」すること手法を確立した。触媒の不斉源を逆によりることにより両鏡像体の合成が可能であり、本手法と光延反応と組み合わせることによりヒドロキシ基とアミノ基をもつ三連続した不斉中心をもつキラルビルディングブロックの合成が可能となった。さらに、分子内の二重結合をオゾン酸化することにより両末端にホルミル基のついた鎖状化合物へと変換し、その後、炭素-炭素結合形成反応を行うことで天然物の不斉合成を行った。本手法を用いて、光学的に純粋なリン酸オセルタミビル(タミフルTM)の不斉合成、連続した三つの不斉中心をもつ鎖状化合物オキシリピンの不斉合成を達成した。

さらに、最終年度では、メソ化合物であるアザビシクロヘプテンに対してキラルな銅触媒を用いて不斉アリル位酸化反応を行うと二種類の構造異性体が高い光学純度で得られる現象を見出した。この反応は、単一の出発原料から単一の触媒を用いて二種類の構造異性体をどちらも高い光学純度で得る初めての例であり、Regiodivergent Desymmetrizationと名付けた。一方、近年、パラレル速度論的分割という新しい速度論的分割法が報告された。この手法ではラセミ体の原料から二種類の構造異性体が高い光学純度が得られる(式5)。ラセミ体は鏡像異性体(エナンチオマー)の1:1混合物であり単一の化合物ではない。それに対し、私たちが発見した Regiodivergent Desymmetrization は原料がメソ体であり、単一の化合物であるという点でパラレル速度論的分割とは全く異なる新しい現象である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 R. Matsubara, H. Kuang, T. Yabuta, W. Xie, M. Hayashi, E. Sakuda	4. 巻 15
2. 論文標題 Photophysical and electrochemical properties of 9-naphthyl-3,6-diaminocarbazole derivatives and their application as photosensitizers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Photochem. Photobiol	6. 最初と最後の頁 100176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpap.2023.100176	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 S. Murakami, R. Matsubara, M. Hayashi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Diboration of alkynes accelerated by synergistic effects of ruthenium complexes and phenoxides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem	6. 最初と最後の頁 e202200905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202200905	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 C. Dong, M. Hayashi, R. Matsubara	4. 巻 104
2. 論文標題 Direct arylation of furoxan using potassium aryltrifluoroborates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1770-1781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-14720	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 Yuxin Zheng, Yanze Huang, Peng Gao, Hongyan Liu, Ryosuke Matsubara, Masahiko Hayashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Regiodivergent Desymmetrization Reaction of meso-Azabicycloheptene Providing Rwo Enantioenriched Structural Isomers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2411-2414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.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 Katsumi Maeda, Ryosuke Matsubara, Masahiko Hayashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Synthesis of Substituted Anilines from Cyclohexanones Using Pd/C-Ethylene System and Its Application to Indole Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1530-1534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04056	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 R. Matsubara, T. Harada, W. Xie, T. Yabuta, J. Xu, M. Hayashi	4. 巻 88
2. 論文標題 Sensitizer-free photochemical regeneration of benzimidazoline organohydride	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 12276-12288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00898	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 Y. Kuang, K. Maeda, R. Matsubara, M. Hayashi*	4. 巻 88
2. 論文標題 One-pot synthesis of 3-substituted indoles from 2-(2-nitro-1-phenylethyl)cyclohexanone derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 5791-5800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00233.	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 匡 陽金・前田勝海・松原亮介・林 昌彦
2. 発表標題 Pd/C-エチレン系を用いた置換インドールの新規合成法
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上賢・松原亮介・林 昌彦
2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いたアルキンのジホウ素化反応
3. 学会等名 日本化学会春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suguru Murakami, Ryosuke Matsubara, Masahiko Hayashi
2. 発表標題 Syntheses of Boraindene Derivatives
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 数田 達志, 林 昌彦, 松原 亮介
2. 発表標題 炭酸セシウムにより活性化されたカルバゾール光増感剤を用いたアルキルアリールエーテルのC-O結合の光還元的切断反応
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 宮本 陸人, 数田 達志, 林 昌彦, 松原 亮介
2. 発表標題 アニオン性置換基を有するカルバゾール光増感剤の合成、物性評価、光反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------