

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15220

研究課題名（和文）無保護アルコールを原料とする革新的ポリオール合成法の開発

研究課題名（英文）Development of novel polyol synthesis using unprotected alcohols

研究代表者

三ツ沼 治信（Harunobu, Mitsunuma）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・助教

研究者番号：20823818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ポリオール骨格は多くの生物活性分子、医薬品、機能性材料に頻出する重要構造である。この骨格構築に関しては歴史的に多くの手法が開発されてきたが、反応効率、工程数や原子効率が課題になることが多く理想的な合成法は未だ存在しない。申請者は入手容易な単純アルケンを求核剤とし、水酸基の保護基を必要としないアルデヒドへの連続触媒的アリル化反応によって効率的な1,3ポリオール合成につながることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果では1,3ポリオール合成を無保護にて行う炭素伸長法を開発した。これは今までに前例がなく学術的に価値がある。これにより余計な工程数やごみの排出を抑え、医薬品や生物活性分子の迅速合成が可能になることが予想される。ひいては新規医薬シーズの発見や合成コストの低下による薬価削減につながるものだと考えている。

研究成果の概要（英文）：The polyol skeleton is a critical structure frequently encountered in numerous bioactive molecules, pharmaceuticals, and functional materials. Historically, various methodologies have been developed for the construction of this skeleton, yet challenges related to reaction efficiency, the number of steps, and atom economy often persist, and an ideal synthetic method has not yet been established. I discovered that using readily accessible simple alkenes as nucleophiles, and employing a consecutive catalytic allylation reaction to aldehydes, which does not require the protection of hydroxyl groups, leads to an efficient synthesis of 1,3-polyols.

研究分野：薬学

キーワード：医薬品合成 原子効率 短工程 保護基フリー 触媒

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポリオール骨格は多くの生物活性分子、医薬品、機能性材料に頻出する重要構造である。売り上げ上位の約20%の低分子医薬品がポリオール構造を多く含有する、ポリケタイド類で構成され、約1%ものポリケタイド類が医薬活性を持つことが知られている。これは自然界に存在する天然物の約5倍であり、医薬品候補化合物としての潜在性を極めて高確率で有する化合物群である。これら骨格を構築する方法として古典的にはカルボニル化合物を出発物に用いた方法論が一般的である。例えば1,2 ジオール骨格を構築するピナコールカップリングや、1,3 ジオール骨格を構築するアルドール反応が有名である。しかしながらこれらの方法では基質間の選択性を発現することが難しいことや、大量の廃棄物の生成がしばしば避けられないことが問題である。特に1,3 ポリオール構造の連続合成では工程数も増えることから効率の悪さがより顕著になる。そこでより入手容易な原料からこれらポリオール群を効率的かつ網羅的に構築する方法論を見出すことができれば医薬活性分子の創出のみならず多くの分野に波及効果があると考えられる。

2. 研究の目的

今回、申請者は無保護アルコールを直接原料とし、アルコール 位に求核的金属種を生成することによりポリオール類の網羅的合成法を確立することを目指す。本手法ではアルコール 位から生じた求核的金属種がカルボニル化合物やエポキシドといった様々な求電子種と反応することでポリオール骨格の構築を行う。無保護アルコールを原料とすることで廃棄物を全く出さない単工程での炭素骨格伸長が実現できる。また有機金属種上の配位子に不斉点を導入することで原理的に立体化学を制御しつつ、炭素骨格構築が可能である。このような無保護アルコール由来の求核的金属種を用いる反応では金属中心近傍に存在するプロトンが有機金属種と速やかに反応し、失活してしまうことが一般的である。この根本的問題を防ぎながら一般的な求核的付加反応に展開した例はほとんど無く、極めて独自性の高い研究と言える。本提案が達成された暁にはポリオール骨格を含有する複雑生物活性分子群の網羅的合成が可能になり、低分子医薬リードの拡張に貢献できるものと考えられる。

3. 研究の方法

本研究課題を達成するにあたり、申請者は無保護アルコール 位のラジカル的 C-H 活性化を契機とする有機クロム種の触媒的生成を目指す。またこの方法論を種々の求電子剤に適用することにより触媒的な1,2 ジオール骨格と1,3 ジオール骨格形成反応を達成する。さらにこれを連続反応に応用し、革新的ポリオール合成方法論を構築することを目指す。

ここでは申請者が開発してきた光触媒・ラジカル引抜き触媒・クロム触媒三成分触媒系が有望であると考えている(図3-a、参考: J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 12374)。本手法では光のエネルギーを利用し、ラジカル的 C-H 活性化と続く金属種の補足により、温和な条件下で有機金属種の生成することが可能である。ラジカルの極性官能基との直行性に加え、生成する有機クロム種の官能基許容性の高さゆえ、水酸基が存在する場合でも問題なく求核付加反応が進行する。ここで大きな問題となるのは二価クロム触媒種の有機ラジカル種の捕捉過程である。一般に二価クロムと二級、三級アルキルラジカルの結合は原料側に偏ることが知られており(Tetrahedron 2008, 64, 2134.)。生成した有機クロム種を安定化する工夫が必要である。また生成した有機クロム種も分子内に近接するアルコール部位のプロトン化による失活よりも速やかに求電子剤と反応する必要がある。この問題を解決するにあたり、申請者は分子内にボロン部位を導入した配位子を合成し検討することを想定している。この配位子を導入することでアルコール由来の有機ラジカル種の触媒分子からの解離速度を遅くすることが期待できる。またラジカルが金属中心に接近する上部にボロン部位を配置することでアルコールの触媒への配向を制御することも見込める。またボロン部位にアルコールが配位し、ボレートとなることで触媒失活に寄与する活性プロトンを触媒中心から除くこともでき、円滑な反応の進行が期待できる。配位子に不斉点を導入することで立体選択的な反応の展開も容易である。このようにボロン含有配位子を利用することで、今までに前例の無い無保護アルコールの 位での求核付加反応の一般論に展開できる。具体的な計画としてまず求電子剤にアルデヒドとエポキシドを考えており、無保護アルコールと反応させ1,2 ジオール、1,3 ジオール骨格を形成する反応を見出す。さらに不斉反応へと展開し立体選択的なジオールユニット構築法を確立する。最終的にこの反応を用いて連続的反應に応用し、保護基を用いない廃棄物を最小限に抑えた効率的なポリオール合成法の一般論を構築することを目指す。連続反応においては付加位置の末端選択性を発現するためにラジカル引抜き触媒の立体を調整し最も空いている末端アルコールでの活性化を狙う。これに加え付加数の制御のためにフロー反応なども検討し、効率的なプロセスへと昇華する。

4. 研究成果

まず申請者は無保護アルコールを直接原料とした求核付加反応を検討することとした。求電子剤をアルデヒドとして金属触媒としてクロム触媒、HAT 触媒としてチオリン酸、光触媒としてア

クリジニウム塩を用いて初期検討を開始した。種々の反応条件や配位子を検討したが所望の1,2 ジオール生成物は全く確認されなかった。そこで金属触媒としてチタン触媒を用いたところ、所望の生成物が確認されることが明らかになった。本反応はチタン触媒として CpTiCl₃ が最良の収率を与えた。この反応条件は原料としてアルコールのみならず、既存法 (Mitsunuma, H. et al. JACS 2020.) で適用が不可能であった単純なアルカン (例えばベンジル位やエーテル 位の C-H) のアルデヒドやケトンへの付加が進行した。なおアルデヒドやケトンは芳香族、脂肪族どちらでも問題なく付加が進行する。これは今までに例が無く、基質一般性が極めて高い反応であることが明らかになった。メカニズム実験や計算化学の共同研究により、低原子価チタン触媒が C-H 引抜きによってできた有機ラジカルがカルボニル化合物に付加して生じるアルコキシラジカル種を補足することが鍵になっている (Mitsunuma, H. et al. JOC 2023.)。これにより、提案にあった 1,2 ジオール合成ができることが明らかになった。しかし本反応系は求電子剤としてエポキシドを用いた場合、全く反応が進行しない。それゆえ、1,3 ジオールの合成は新しい反応系が必要である。そこで、申請者は入手容易な単純アルケンを求核剤とし、水酸基の保護基を必要としないアルデヒドへの連続触媒的アリル化反応によって効率的な 1,3 ポリオール合成を目指した。本反応の生成物に含まれる二重結合を酸化的開裂することで連続反応へと展開でき当初のポリオール合成が確立できる。反応性や官能基許容性の高さから多数の無保護水酸基存在下、極低濃度のアルデヒドに対し付加が進行すると想定している。原料として環状ヘミアセタールを用い、三成分触媒系を用いたアリル化を行ったところアルデヒド部位がほとんど系中に存在しないことから反応は全く進行しなかった。そこで開環を促進し、反応点であるアルデヒドの濃度を高めるために開環試薬であるホウ素試薬を検討した。初期検討の結果、MeB(Oi-Pr)₂ を用いたところ所望の反応が進行し、anti 選択的なアリル化が高ジアステレオ選択性にて進行することを確認できた。この初期結果をさらに発展させ、アリル化反応の立体分岐制御や連続反応へ応用した。立体分岐反応では前年度に最適化した生成物の水酸基、メチル基の立体を反転させた生成物を配位子制御で得ることはできないか検討した。ボロン酸を用いる条件にて一度原料を開環させたのち、立体的に嵩の高い配位子を用いることで中程度の収率ながら、高い選択性で生成物を得ることができた。また連続反応においては開環効率の悪さが問題となったが、反応温度を向上させるなどの工夫により、生成物を得るに至っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Peng Xue, Hirao Yuki, Yabu Shunsuke, Sato Hirofumi, Higashi Masahiro, Akai Takuya, Masaoka Shigeyuki, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 無し
2. 論文標題 A Catalytic Alkylation of Ketones via sp ³ C-H Bond Activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 無し
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00603	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 Nakao Hiroyasu, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 70
2. 論文標題 Site-Selective α -Alkylation of 1,3-Butanediol Using a Thiophosphoric Acid Hydrogen Atom Transfer Catalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 540 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00299	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 Irie Yu, Chen Hongyu, Fuse Hiromu, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 364
2. 論文標題 Linear Selective Allylation of Aldehydes with Simple Alkenes Mediated by Quadruple Hybrid Catalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3378 ~ 3383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202200704	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 Katayama Yuri, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 70
2. 論文標題 Lewis Acid-Conjugated Pyrene Photoredox Catalyst Promoting the Addition Reaction of α -Silyl Amines with Benzalmalononitriles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 765 ~ 768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00526	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 Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu, Katayama Yuri	4. 巻 54
2. 論文標題 Recent Progress in Chromium-Mediated Carbonyl Addition Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1684 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1696-6429	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 Fujita Taiki, Yamane Mina, Sameera W. M. C., Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 60
2. 論文標題 Siloxy Esters as Traceless Activators of Carboxylic Acids: Boron Catalyzed Chemoselective Asymmetric Aldol Reaction**	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 24598 ~ 24604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202109788	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 Yamane Mina, Kanzaki Yamato, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 24
2. 論文標題 Titanium(IV) Chloride-Catalyzed Photoalkylation via C(sp ³)-H Bond Activation of Alkanes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00138	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 Fuse Hiromu, Irie Yu, Fuki Masaaki, Kobori Yasuhiro, Kato Kosaku, Yamakata Akira, Higashi Masahiro, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 144
2. 論文標題 Identification of a Self-Photosensitizing Hydrogen Atom Transfer Organocatalyst System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 6566 ~ 6574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c01705	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13件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Harunobu Mitsunuma, Xue Peng, Yuki Hirao, Shunsuke Yabu, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, Motomu Kanai
2. 発表標題 Titanium-Catalyzed Intermolecular Radical Addition to Ketones via sp ³ C-H Bond Activation
3. 学会等名 241st ECS meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三ツ沼 治信・布施 拡・入江 優・婦木 正明・小堀 康博・加藤 康作・山方 啓・東 雅大・金井 求
2. 発表標題 電荷移動錯体を利用した光駆動型有機水素原子移動触媒の開発
3. 学会等名 2022年光化学討論会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三ツ沼 治信・布施 拡・入江 優・婦木 正明・小堀 康博・加藤 康作・山方 啓・東 雅大・金井 求
2. 発表標題 電荷移動錯体を利用した光駆動型有機水素原子移動触媒の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xue Peng, Yuki Hirao, Shunsuke Yabu, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Titanium-Catalyzed Intermolecular Radical Addition to Ketones via sp ³ C-H Bond Activation
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 山根三奈、神崎倭、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 TiCl ₄ をHAT光触媒とするアルカンC(sp ³) - H活性化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yu Irie, Hongyu Chen, Hiromu Fuse, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Linear-Selective Allylation of Aldehydes with Simple Alkenes Mediated by Quadruple Hybrid Catalysis
3. 学会等名 有機合成セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 入江 優、布施 拓、三ツ沼 治信、金井 求
2. 発表標題 不活性アルケンを用いたアルデヒドのLinear選択的アリル化
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 入江 優、陳虹宇、布施 拓、三ツ沼 治信、金井 求
2. 発表標題 不活性アルケンを用いた四成分触媒系によるアルデヒドのLinear選択的アリル化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片山 友里、三ツ沼 治信、金井 求
2. 発表標題 ルイス酸共役型ピレン光レドックス触媒による α -シリルアミンのラジカル付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mitsunuma Harunobu, Shun Tanabe, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic Allylation of Aldehydes Using Feedstock Alkenes
3. 学会等名 The 11th International Conference on Flexible and Printed Electronics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三ツ沼 治信, 田辺 駿, 金井 求
2. 発表標題 石油資源アルケンを用いたアルデヒドの触媒的アリル化
3. 学会等名 2021年光化学討論会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三ツ沼治信
2. 発表標題 光増感分子触媒を利用したsp ³ C-H変換反応の開発
3. 学会等名 第15回物性科学領域横断研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三ツ沼治信
2. 発表標題 光増感分子触媒を利用したC-H 変換反応の開発
3. 学会等名 機能性色素部会第104 回例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三ツ沼治信、金井求	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216
3. 書名 有機光反応の化学	

〔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
---------	---------