

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23225002

研究課題名(和文)スーパー・ブレンステッド酸触媒を用いる迅速化学合成

研究課題名(英文)Rapid Synthesis of Complex Molecules Using Super Bronsted Acid Catalysis

研究代表者

山本 尚(YAMAMOTO, Hisashi)

中部大学・総合工学研究所・教授

研究者番号：20026298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,600,000円

研究成果の概要(和文)：最近の医薬品や農薬は複雑な分子構造を持ったものが多い。こうした化合物を効率よく合成するには多くの工程を必要とし、しかも必ずしも選択的に欲しいものだけ作ることにはできない。特に抗生物質として一般的なポリケチド骨格は通常非常に多くの工程数を必要とし、しかも必要とする一つの異性体だけを合成することは困難である。本研究では、嵩高いシリコン基を持つ反応剤やルイス酸触媒に用いることで、高い選択性で必要とする単一物質を短工程で効率よく作ることに成功した。この合成手法を用いることで、様々な生物活性抗生物質や、糖の誘導体を選択的に短工程で合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Modern drugs and agrochemicals are highly functionalized molecules. These molecules are synthesized in multi-steps and frequently without any desired selectivity. For example, polyketide frameworks are prepared in a number of steps and it is almost impossible to prepared only one desired molecule among hundreds of isomers. In this project, we have developed the exceedingly bulky silyl reagent to prepare such polyketides with almost exclusive stereoselectivity. Further, the method was used to prepare biologically active antibiotics as well as sugar derivatives in short steps.

研究分野：有機化学

キーワード：ポリケチド スーパーシリル ブレンステッド酸 ルイス酸 ジアステレオ選択的 抗生物質 糖 フローシステム

1. 研究開始当初の背景

20世紀後半に急発展した精密化学合成は、遷移金属を巧みに使い、選択的に欲しいものだけを作り出す新反応群を人類に提供した。しかし、今世紀に入って、環境負荷の少ない化学合成法が求められ、金属を使わない有機触媒研究が一斉に開始された。

(1) 既に開発した「スーパー・プレnstेटド酸触媒」(HNTf₂, CHTf₃, C6F₅CHTf₂)は、0.01mol%まで触媒量を低下させ、高反応性と高選択性を実現した。さらに、スーパー・シリル基[(TMS)₃Si-]と組み合わせ、従前の多段階反応を必要とするポリケチド合成を一新、第2世代の向山アルドール反応を創出した。

(2) 近年開発の盛んなクロスカップリング反応は合成工程の短縮化と単純化に成功している。しかし、複数の不斉中心を持つ化合物合成には、高いジアステレオ選択性が要求され、クロスカップリングが鍵反応にはならない。また、CH活性化は、これに答える新手法であるが、炭素-炭素結合を作り、同時に高ジアステレオ選択性の実現することは難しい。

(3) 高い選択性で連続的な反応が可能な高分子合成において、数段階で反応を停止させることに成功すれば、小分子合成に非常に有利とされてきたが、その実現は不可能であった。

(4) チューブ型の反応場がバッチ型に較べて安全性、スペース面、また、短寿命中間体を經由する反応にも有効なことは明らかである。我々は既に開発したポリスチレンビーズ上に担持された炭素酸型の触媒を用いる連続アルドール反応に成功している。

2. 研究の目的

本研究では有機触媒の主役となる有機酸触媒システムを構築し、多岐にわたる反応系に適用する。特に高い酸性を持つスーパー・プレnstेटド酸触媒とスーパー・シリル基とを組み合わせ、その不斉触媒のデザイン、合成、種々の応用開発を目指し、ごく微量の触媒量で、従前の有機触媒では達成できなかった反応の位置及び立体制御を実現すると同時に、環境にも優しい合成法を樹立する。これによって、従来の方法では達成できなかった3次元分子の迅速で立体選択的の合成法を確立する。

3. 研究の方法

(1) スーパー・シリル基とスーパー・プレnstेटド酸触媒を用いる合成反応、特に高分子合成に見られる逐次反応を2~5段階で停止し得る反応を行う。

具体的には、スーパー・シリル基の作る特殊反応空間を用いて高分子合成反応の途中停止を計る。その反応制御は嵩高いスーパー・シリル基が造り出す空間に閉じ込められた基質の主鎖末端の官能基が複数のスーパ

ー・シリル基によって立体保護されることに起因する。本研究ではこうした反応制御を使い2-5量体停止反応を行い、これまでに作れなかった様々な化合物のジアステレオ選択的迅速合成法を確立する。例えば、アセトアルデヒドの1位にエーテル基やアミノ基等を導入したシリル・エノール・エーテルの逐次アルドール合成を試みる。これによって、水酸基やアミノ基が連続的に並んだ化合物の立体選択的迅速合成が図れる。

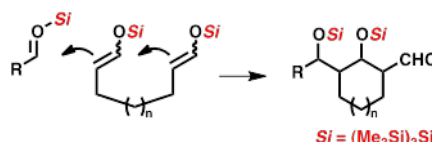
(2) 分子性プレnstेटド酸触媒の反応をさらに進展させ、陽イオン中間体を經由する反応の立体制御に積極的に取り組む。

(3) 新規なキラル・プレnstेटド酸触媒を設計し、その合成プロセスを確立し、それを用いる不斉合成に取り組む。複合酸触媒のコンセプトに基づく新しいプレnstेटド酸触媒も合成し、上記の迅速化学合成の鍵触媒として用いる。

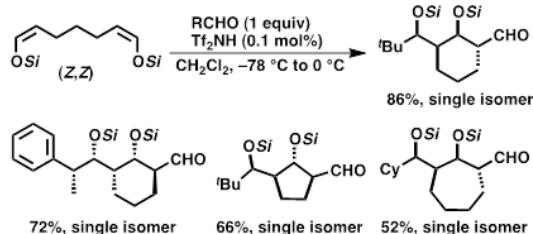
4. 研究成果

(1) スーパー・シリル基を鍵とする高次立体選択的の合成の開発

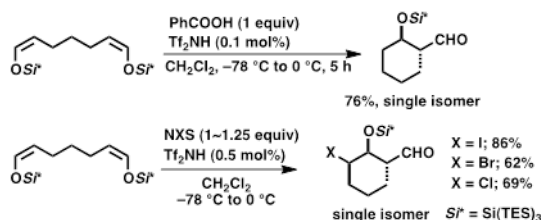
微量(0.1 mol%)のプレnstेटド酸触媒による嵩高いスーパー・シリル基を用いた逐次反応が進行する。分子内アルドールと分子間アルドール合成を逐次新規合成プロセスであり、従前には困難であったリニア-3次元分子の構築手法となった。シンプルなアルドール反応を用いて、前例のない多成分連続反応、それらを組み合わせた天然物合成、特殊マテリアル合成への展開が期待される。



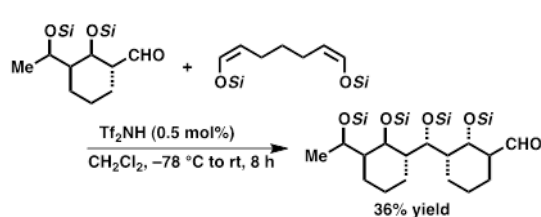
鍵となる原料は、スーパー・シリル基を有するジシリル・エノール・エーテルである。当初の計画通り、ジアルデヒドとスーパー・シリル・トリフラートをを用いたソフト塩基による合成手法によりシス体のジシリル・エノール・エーテルが純度>99%で得られた。このジシリル・エノール・エーテルを用い、各種アルデヒドとの反応を行った。トリフルイミドを触媒として用いることで、単環式の6員環生成物を収率86%で純粋な立体異性体として得ることに成功した。また、光学活性2-フェニルプロピオンアルデヒドを用いた場合、単一の光学活性生成物が得られた。すなわち、単工程で一挙に4つの不斉中心を制御し、同時に5つ不斉点を有した光学活性アルデヒドが得られた。同様にして、6員環のみならず、5員環、7員環生成物がジアステレオ選択的に得られる。



反応プロセスは、反応開始剤をアルデヒドからプロトンにすると、プロトン化/分子内アルドール反応が進行する。同様にカチオン性ハロゲン化剤で反応を開始すると、ハロゲン化/分子内アルドール反応が進行し、高選択的に β -ハロ- β -シロキシアルデヒドが得られた。本反応では、単工程で一挙に3つの立体中心の完全立体制御に成功した。

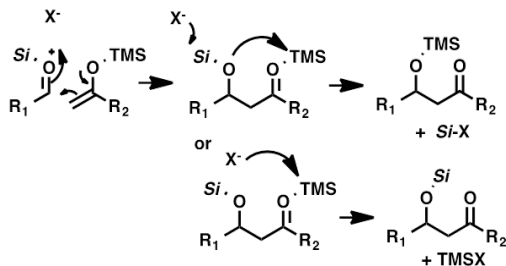


得られたアルデヒドに、更に一分子のジシリル・エノール・エーテルを反応させ、8個の立体中心を持つ化合物の合成も可能である。また、生成したアルデヒドはグリニヤール反応剤を作用させ、新たな不斉炭素の立体選択的構築も可能である。



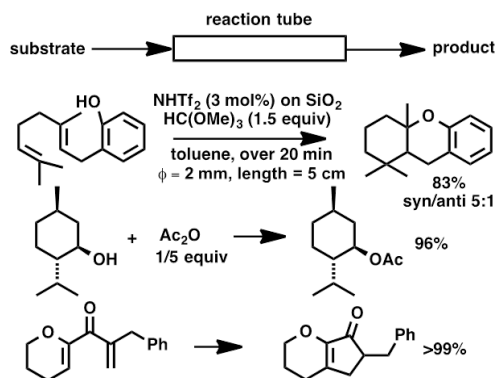
(2) 高次選択的高活性複合酸触媒の開発

ケイ素ルイス酸を用いる重要な有機合成反応は数多く知られている。我々は高活性ケイ素ルイス酸触媒を合成し、反応に利用する研究を行ってきた。しかしながらそのようなケイ素ルイス酸触媒を向山アルドール反応に適用する場合、系中で二種類のケイ素ルイス酸が生じる可能性があり、高選択的の実現のためにはこのケイ素移動を制御する必要がある。そこで我々はケイ素移動の選択性を調べるために詳細な実験を行い、嵩高いスーパー・シリル基を用いることによって、ケイ素移動の完全に押さえることを成し遂げた。すなわちキラルの嵩高いスーパー・シリル・ルイス酸触媒を用いて不斉合成を進めることが可能となった。



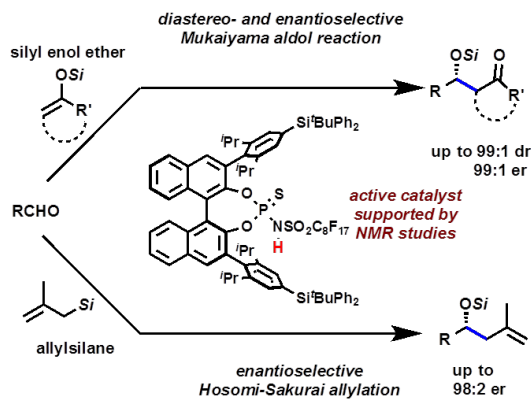
(3) フロー型反応システムの開発

分子性酸触媒を各種シリカゲルに水素結合を介して吸着させ、チューブに充填することによるフロー型反応システムへの応用を検討した。始めに、スーパー・プレnstेटド酸である Tf2NH をシリカゲルに担持したものをチューブに詰め、反応溶液を流し、種々に反応を行った。その結果、エン反応や、環化付加反応等の各種反応が進行し、簡便かつ効率的に目的物を得ることに成功した。このとき用いたプレnstेटド酸担持シリカゲルは容易に再利用が可能であることを確認している。上記で述べたキラルチオリン酸アミド及び複合型酸触媒のシリカゲル担持の検討も行っており、まだ十分ではないがいくつかの重要な知見は得ている。今後は、スーパー・シリル基を有するエノール・エーテルを用いたアルドール合成等の多段階反応に適用し、本反応システムの応用を図る。これらを機械化することで、将来の省力化に寄与できる。



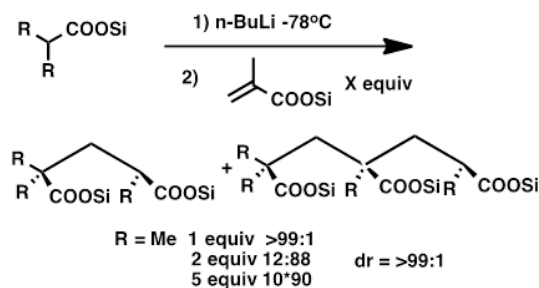
(4) プレnstेटド酸触媒の不斉アルドール合成

これまでのアルドール合成やアリル化反応は、たとえプレnstेटド酸触媒を用いても、反応系内でルイス酸触媒に変換されると考えられてきた。本プロジェクトでは初めてプレnstेटド酸触媒が反応触媒となる系を見いだした。



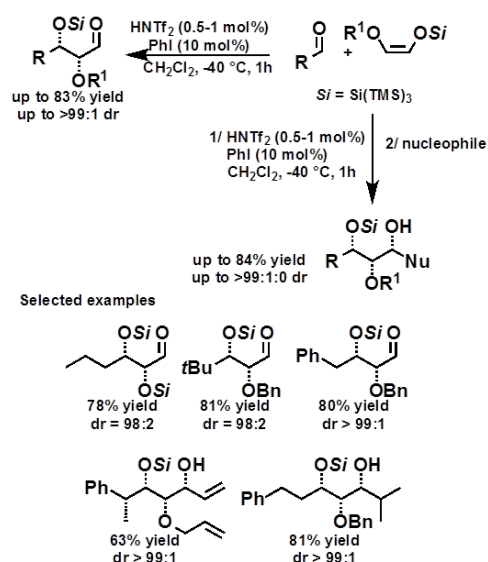
(5) 連続マイケル付加の途中停止反応の開発

スーパー・シリル基で保護した不飽和エステルはリチウム・エステル・エノラートの攻撃を受けて、マイケル付加を起こすが、その際に不飽和エステルの添加量に従って、単量体と2量体が生成して、反応は停止する。メタクリル酸エステルの高分子化反応を停止した最初の例である。

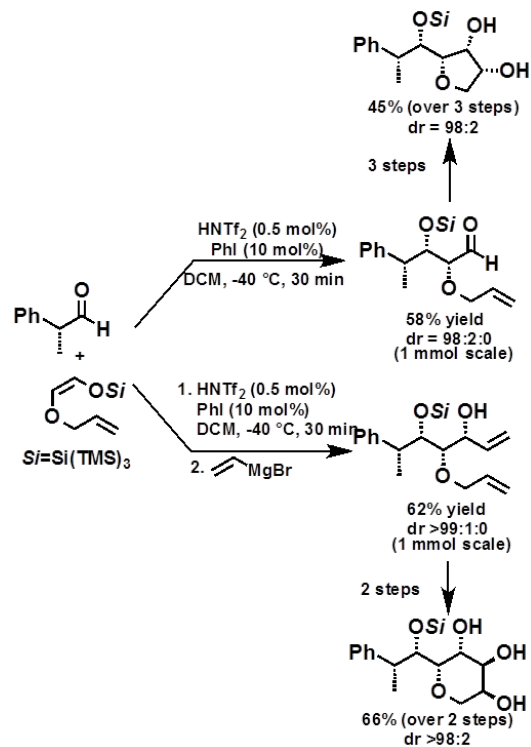


(6) ジアステレオ選択的アルファーヒドロキシ・アルデヒド合成

アルファ位に酸素官能基を持つスーパーシリルエノールエーテルをアルドール合成するとアルファ位に酸素官能基を持つアルドールが立体選択的に得られる。



本反応を用いて、いくつかの生物活性天然物の立体選択的合成に成功した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 31件)

(1) Wafa Gati, Hisashi Yamamoto, Second Generation of Aldol Reaction, Accounts of Chemical Research, in press

(2) Wafa Gati, Hisashi Yamamoto, A highly diastereoselective "super silyl" governed aldol reaction: synthesis of α,β -dioxaldehydes and 1,2,3-triols, Chemical Science, 査読有, 7, 2016, 394-399 DOI : 10.1039/c5sc03307a

(3) Atsuto Izumiseki, Hisashi Yamamoto, Selective Michael Reaction Controlled by Supersilyl Protecting Group, Angewandte Chemie International Edition, 査読有, 54, 2015, 8697-8699 DOI : 10.1002/anie.201503574

(4) Masahiro Sai, Hisashi Yamamoto, Chiral Brønsted Acid as a True Catalyst: Asymmetric Mukaiyama Aldol and Hosomi-Sakurai Allylation Reactions, Journal of the American Chemical Society, 査読有, 137, 2015, 7091-7094 DOI : 10.1021/jacs.5b04168

(5) Yasushi Shimoda, Hiashi Yamamoto, Silica Gel-Supported Brønsted Acid: Reactions in the Column System, Tetrahedron Letters, 査読有, 56, 2015, 3090-3092 DOI : 10.1016/j.tetlet.2014.12.046

(6) Atsuto Izumiseki, Hisashi Yamamoto, Intermolecular/Intramolecular Sequential

Aldol Reaction, Journal of the American Chemical Society, 査読有、136、2014、100-125
DOI : 10.1021/ja413008a

(7)Jakub Saadi, Hisashi Yamamoto,
-Siloxo- -haloketones through Highly Diastereoselective Single and Double Mukaiyama Aldol Reactions, Chemistry - A European Journal, 査読有、19、2013、3842-3845

DOI : 10.1002/chem.201204493

(8)Patrick B. Brady, Brian J. Albert, Matsujiro Akakura, Hisashi Yamamoto, Controlling stereochemistry in polyketide synthesis: 1,3- vs. 1,2-asymmetric induction in methyl ketone aldol additions to -super siloxy aldehydes, Chemical Science, 査読有、4、2013、3223-3231

DOI : 10.1039/C3SC51183A

(9)Jiajing Tan, Matsujiro Akakura, Hisashi Yamamoto, The Supersilyl Group as a Carboxylic Acid Protecting Group: Application to Highly Stereoselective Aldol and Mannich Reactions, Angewandte Chemie International Edition, 査読有、52、2013、7198-7202

DOI : 10.1002/anie.201300102

(10)Susumu Oda, Hisashi Yamamoto, Synthesis of -Hydroxy-r-haloesters through Super Silyl Ester Directed Syn-Selective Aldol Reaction, Organic Letters, 査読有、15、2013、6030-6033

DOI : 10.1021/ol402928p

〔学会発表〕(計 22件)

(1)山本尚, Molecular Technology New Scientific Discipline from Japan, NITech International Symposium on Frontier Materials, FRIMS Kick-off Symposium, 2016年3月1日~3月2日、名古屋工業大学4号館1階ホール(愛知県・名古屋市)

(2)山本尚, 新しい未来のための分子技術、独立行政法人日本学術振興会「研究拠点形成事業(B .アジア・アフリカ学術基盤形成型)」名古屋大学-チュラロンコン大学-ハノイ工科大学 学術交流協定 名古屋大学-チュラロンコン大学(タイ)-ハノイ工科大学(ベトナム)「バイオ資源を活用したグリーンモビリティ材料研究拠点」連携成果発表会、2016年2月1日、名古屋大学 東山キャンパス 理学南館1階セミナー室(愛知県・名古屋市)

(3)山本尚, 科学者の夢を実現する革新分子技術、東京大学総括プロジェクト機構「革新分子技術」総括寄付講座 創立記念シンポジウム、2016年1月12日、東京大学伊藤国際学術研究センター 伊藤謝恩ホール(東京都・文京区)

(4)山本尚, 不斉酸化触媒、2015 環太平洋国際化学会議、2015年12月15日~12月22日、米国ハワイ州 ホノルル市 ハワイコンベンションセンター及びホノルル市内ホテル7会

場(アメリカ合衆国)

(5)山本尚, Combined Acid Catalysis-History and Future, 北海道大学触媒科学研究所情報発信型シンポジウム In マドリッド ICAT International Symposium in Madrid ASYMMETRIC C-C BOND FORMATION & ORGANOMETALLICS, 2015年11月28日~12月3日、スペイン マドリッド州 アルカラ大学(スペイン)

(6)山本尚, 明日に挑戦する分子技術、5CSJ Chemistry Festa 日本化学会秋季事業 第5回 CSJ 化学フェスタ 2015 JST 特別企画、2015年10月13日~10月15日、タワーホール船堀 5階 小ホール(東京都・江戸川区)

(7)山本尚, Catalytic Oxidation-Metal and Non Metal Systems、第39回内藤コンファレンス The chemistry of organocatalysts 有機分子触媒の化学、2015年7月6日~7月9日、シャトレゼ ガトーキングダムサッポロ(北海道・札幌市)

(8)山本尚, 触媒的酸化反応、理研シンポジウム:第10回有機合成化学のフロンティア、2015年6月26日、理化学研究所 和光研究所 鈴木梅太郎記念ホール(埼玉県・和光市)

(9)山本尚, 触媒的不斉酸化反応、第25回記念 万有福岡シンポジウム 有機合成化学の発見と展開、2015年5月15日~5月17日、九州大学医学部百年講堂(福岡県・福岡市)

(10)山本尚, 触媒的不斉酸化反応、平塚化学談話会 2015 特別講演、2015年4月24日~4月25日、神奈川大学湘南ひらつかキャンパス 11号館サーカムホール(神奈川県・平塚市)

〔その他〕

2012年 藤原賞

ホームページ等

<http://www3.chubu.ac.jp/catalyst/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 尚(YAMAMOTO, Hisashi)
中部大学・総合工学研究所・教授
研究者番号: 20026298