

# 不斉四級炭素を持つ環状化合物の効率的・選択的合成に成功

～医薬品や機能性有機材料の合成への応用に期待～

## ポイント

- ・ 医薬品などの生物活性化合物には不斉四級炭素を持つ複雑な環状化合物が数多く存在。
- ・ ロジウム触媒を用いて、不斉四級炭素を持つ環状化合物を効率的かつ選択的に合成する手法を開発。
- ・ 様々な不斉四級炭素を持つ環状化合物の合成が可能になり、医薬品合成などへの応用に期待。

## 概要

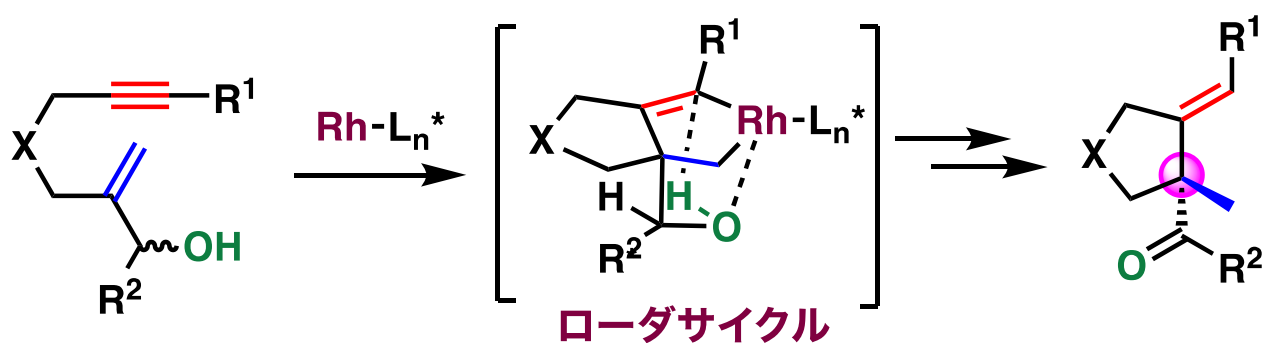
北海道大学大学院薬学研究院の佐藤美洋教授、大西英博准教授らの研究グループは、容易に入手可能なロジウム (Rh) 触媒<sup>\*1</sup>を用いて、単純な鎖状の化合物 (エニン<sup>\*2</sup>) から不斉四級炭素<sup>\*3</sup>を持つ環状化合物を効率的かつ選択的に合成する方法を開発しました。

医薬品や機能性有機材料などの有用化合物の中には、不斉四級炭素を持つ環状化合物が数多く存在しており、これらの化合物を効率的かつ片方の鏡像異性体<sup>\*4</sup>だけを合成する手法の開発が求められてきました。しかし、実際には四級炭素自体の構築が困難なことが多く、その化合物の片方の鏡像異性体だけを選択的に合成する手法の開発は発展途上とされています。

本研究では、容易に調製可能な光学活性な配位子 (Ln<sup>\*</sup>)<sup>\*5</sup>を持つロジウム触媒とエニンとを反応させると、不斉四級炭素を持つ環状化合物が高収率かつ高選択的に得られることを明らかにしました。この反応では、ロジウムを含む環状の中間体であるローダサイクルが形成され、これが選択的かつこれまで報告例のない特異な反応を起こすことで、不斉四級炭素の構築が可能になりました。今後、医薬品や機能性有機材料などの有用化合物の効率的な合成法として、本反応が利用されることが期待されます。

なお、本研究成果は2019年4月24日(水)公開の Angewandte Chemie International Edition 誌に掲載されました。

また、本研究は文部科学省科学研究費補助金「基盤研究 B」(No.26293001)、「基盤研究 C」(No.17K08202)の支援のもとで行われました。



**片方の鏡像異性体を選択的に合成**

不斉四級炭素を持つ環状化合物の新しい合成法

## 【背景】

医薬品や機能性有機材料などの有用化合物には、不斉四級炭素を持つ化合物が数多く知られています（図 1）。したがって、これらの化合物をいかに効率的かつ選択的に合成するかが、有機合成化学における重要な研究領域の一つとなっています。しかし、一般に四級炭素自体の構築が困難なことが多いため、不斉四級炭素の構築法の開発はさらに難しく、未開拓な研究分野となっていました。

一方、研究グループでは、これまでロジウム触媒を用いたユニークな環状化合物の合成法をいくつか報告しており、この研究過程で、ロジウム触媒とエニンとの反応で形成されるローダサイクルが選択的かつ特異な反応性を持つことを明らかにしています。

そこで、このローダサイクルの反応性をうまく利用すれば、不斉四級炭素を持つ環状化合物の合成が可能になるのではないかと考えました。

## 【研究手法】

研究グループは、入手容易なロジウム触媒と光学活性な配位子の存在下で、側鎖にヒドロキシ基<sup>\*6</sup>を持つエニンとの反応を様々な反応条件で検討しました。

## 【研究成果】

研究グループは、(*R*)-H<sub>8</sub>-BINAP を配位子として用いると、不斉四級炭素を持つ 5 員環化合物が高収率かつ高い立体選択性で得られることを明らかにしました（図 2）。この反応では、まずロジウム触媒とエニンとの反応で、ロジウムを含む環状の中間体であるローダサイクルが選択的に形成されます。続いて、この中間体でロジウム-炭素結合とヒドロキシ基の酸素-水素結合の間で結合の組み換えが起こり、不斉四級炭素を持つ環状化合物が生成すると考えられます。また、この反応では基質としてラセミ体<sup>\*7</sup>を用いても、不斉四級炭素を持つ環状化合物が選択的に得られるという興味深い知見も得られました（図 3）。

## 【今後への期待】

不斉四級炭素を持つ光学活性な環状化合物は、医薬品や機能性有機材料など有用化合物によく見られる構造です。したがって、今後は本反応がこれらの化合物の効率的な合成法として利用されることが期待されます。

## 論文情報

論文名	Rhodium (I) -Catalyzed Enantioselective Cyclization of Enynes via Intramolecular Cleavage of the Rh-C Bond by a Tethered Hydroxy Group (ロジウム触媒を用いたヒドロキシ基によるロジウム-炭素結合の分子内切断を経由するエニンの不斉環化反応)
著者名	大西英博 <sup>1</sup> , 増崎修一 <sup>1</sup> , 坂本駿希 <sup>1</sup> , 佐藤美洋 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院薬学研究院)
雑誌名	Angewandte Chemie International Edition (ドイツ化学会誌)
DOI	10.1002/anie.201902832
公表日	2019年4月24日(水)(オンライン公開)

**お問い合わせ先**

北海道大学大学院薬学研究院 教授 佐藤美洋 (さとうよしひろ)

T E L 011-706-3722 F A X 011-706-3722 メール biyo@pharm.hokudai.ac.jp

U R L http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/

北海道大学大学院薬学研究院 准教授 大西英博 (おおにしよしひろ)

T E L 011-706-3753 F A X 011-706-3753 メール oonishi@pharm.hokudai.ac.jp

**配信元**

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

**【参考図】**

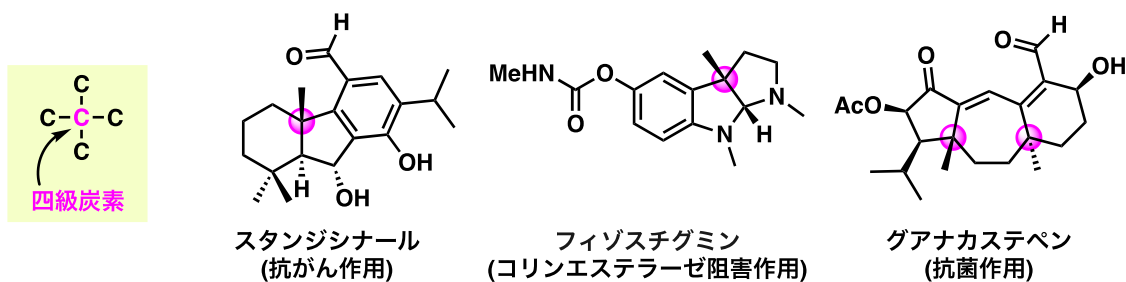


図 1. 不斉四級炭素を持つ生物活性化合物

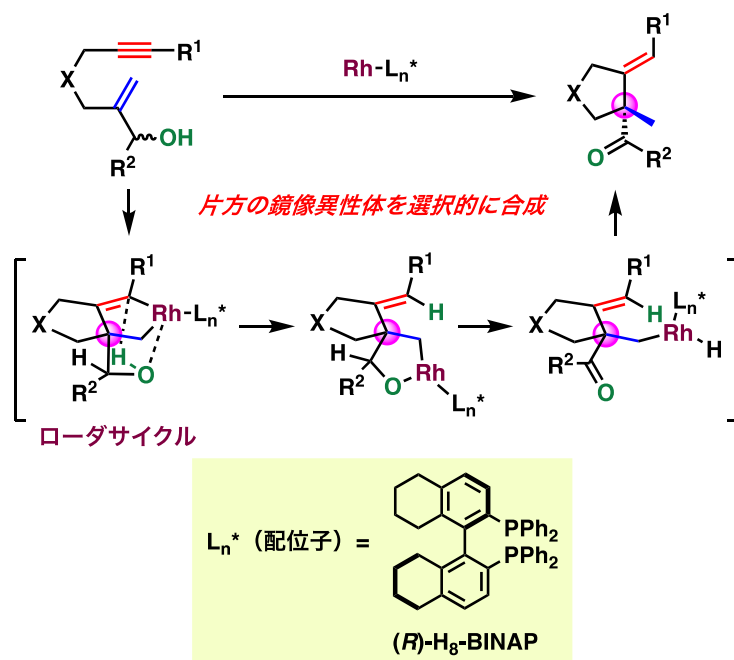


図 2. 不斉四級炭素を持つ環状化合物の新しい合成法

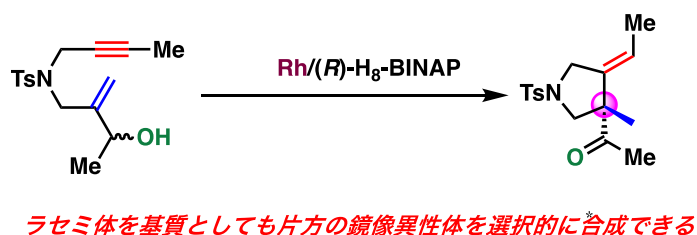


図 3. ラセミ体を基質とした反応

## 【用語解説】

- \*1 ロジウム触媒 … 貴金属のロジウムを中心に持つ触媒。ロジウム触媒は、化学変換において環状化合物の合成に利用される。
- \*2 エニン … 炭素-炭素二重結合（アルケン）と炭素-炭素三重結合（アルキン）を同一分子内に持つ化合物の総称。
- \*3 不斉四級炭素 … 炭素原子は四つの結合手を持ち、それぞれに異なる原子や原子団が結合している場合、その中心炭素を「不斉炭素」と呼ぶ。不斉炭素の中で、四つの異なる炭素原子団が結合している場合、その中心炭素を「不斉四級炭素」と呼ぶ。
- \*4 鏡像異性体 … 左手、右手の関係のように、互いに鏡に写した関係にある分子構造のことで、互いを重ね合わせることができない。分子内に不斉炭素を1個含むと、1対の鏡像異性体が存在する。鏡像異性体同士は化学的性質が同一であり、作り分けが困難である。一方、鏡像異性体間では生物活性が異なる例が多く知られており、特に医薬品の合成時には鏡像異性体の作り分けが重要である。
- \*5 配位子 … 金属に配位して反応性や安定性を調節する化合物の総称。
- \*6 ヒドロキシ基 … 有機化学において構造式が-OHと表される官能基。
- \*7 ラセミ体 … 鏡像異性体の等量混合物。