

# 藤森科学技術振興財団 研究実施概要報告書

(西暦) 2023年 5月 8日

公益財団法人藤森科学技術振興財団  
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 長崎大学 総合生産科学域

職 名 准教授

氏 名 白川 誠司



## 【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書 (本紙)

添付書類 (A4版3枚以内) : 研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類 : 助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合 : 支払一覧表と支払部門担当者確認署名

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、

枠を追加いただいて構いません。

二酸化炭素を原材料とする医薬品中間体の合成

(2) 本研究の期間

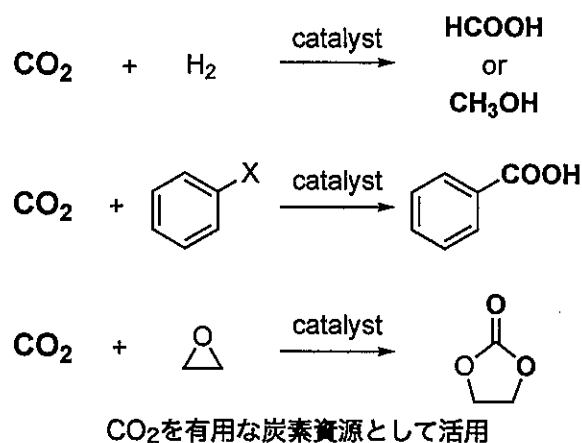
(西暦) 2022年4月 ~ 2023年3月

(3) 本研究の目的

地球規模で進行する環境問題は、人類の英知を集結し解決しなければならない課題である。中でも、温暖化の原因物質とされる二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)排出量の大幅な削減は、現代社会の最も重要な課題の一つとして広く認識されている。CO<sub>2</sub> 排出量削減の重要性は論を俟たないが、CO<sub>2</sub> について少し視点を変え化学的な観点から眺めると、安全・安価な炭素資源としての側面も見えてくる。すなわち、排出された CO<sub>2</sub> を有効活用する方法が見いだせれば、地球温暖化問題の新たな解決法の一つとなりうる。このような観点から、近年 CO<sub>2</sub> を原料とした触媒反応による基幹化学品合成が活発に研究され、CO<sub>2</sub> の炭素資源としての利用価値が明らかになってきた。すなわち、CO<sub>2</sub> 自体が

多くの有用な化学物質製造のための、基幹化学品となりうる可能性が示唆されたと捉えることができる。しかしながら、これまでに開発された CO<sub>2</sub> を原料とした触媒反応を眺めると、そのほとんどがバルクケミカル合成への適用であり、医薬品などの製造を視野に入れたファインケミカル合成への適用例は、極めて限定的であることに気づく。中でも、医薬品化合物のキラルビルディングブロックとなるような光学活性化合物の触媒的不斉合成に、CO<sub>2</sub> を原料として利用した例はほとんど報告されていない。本研究では、触媒化学における CO<sub>2</sub> の利用価値をさらに高めることを目的に、CO<sub>2</sub> を原料とした触媒的不斉合成による有用光学活性化合物の効率的合成手法の確立を目指し、研究を実施した。本プロジェクトの萌芽的位置付けとなる研究として、本研究課題では、CO<sub>2</sub> を原料とした医薬品中間体としての光学活性オキサゾリジノンの触媒的不斉合成を目的に、独自に開発したキラル二官能性スルフィド触媒を活用した不斉八口環化反応を検討した。

CO<sub>2</sub>を利用したバルクケミカル合成



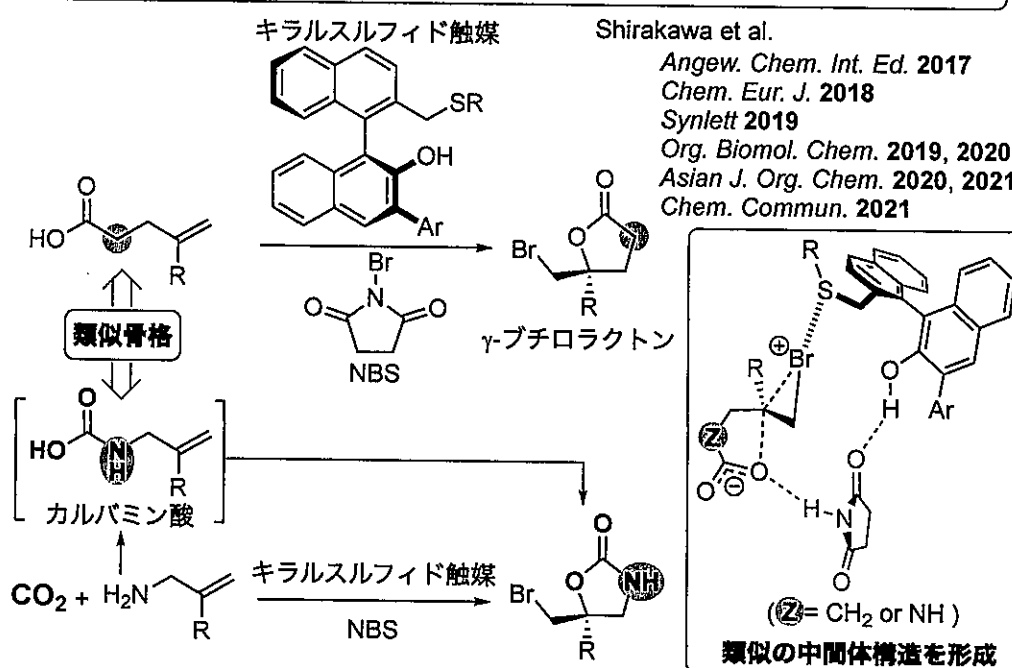
NEXT: CO<sub>2</sub>を利用したファインケミカル合成への展開

課題: CO<sub>2</sub>を利用した触媒的不斉合成の例は限定的

#### (4) 本研究の概要

応募者は近年、グリーンケミストリー研究の一環として、CO<sub>2</sub>とエポキシドの反応による五員環構造を有する環状カーボネートの実用的合成手法の開発に取り組んでいる (*Green Chem.* 2016; *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017; *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2020; *Heterocycles* 2021)。また、これとは異なる研究プロジェクトとして、独自に設計したキラル有機分子触媒の開発と精密有機合成反応への適用に関する研究も精力的に行なっている。その中で最近、不斉プロモラクトン化反応に効果的な、キラル二官能性スルフィド触媒の創製に成功した。本スルフィド触媒の利用により、既存の触媒を凌駕する高い立体選択性で、五員環構造を有する  $\gamma$ -ブチロラクトン類を合成することが可能になった。これら二つの研究プロジェクトを展開する過程で、キラル二官能性スルフィド触媒を利用した反応系に、CO<sub>2</sub>を原料として活用できないかというアイデアが生まれた。そこで着目したのが、CO<sub>2</sub>とアリルアミンから形成されるカルバミン酸である。本カルバミン酸の構造は、不斉プロモラクトン化で用いた基質と類似の骨格を有していることから、スルフィド触媒を用いたハロ環化反応における中間体構造が、プロモラクトン化と同様に、精密に制御できると考えた。これにより、医薬品中間体として利用できる光学活性オキサゾリジノンが、効率的に合成できると考えた。

#### キラル二官能性スルフィド触媒を用いた不斉プロモラクトン化との類似性

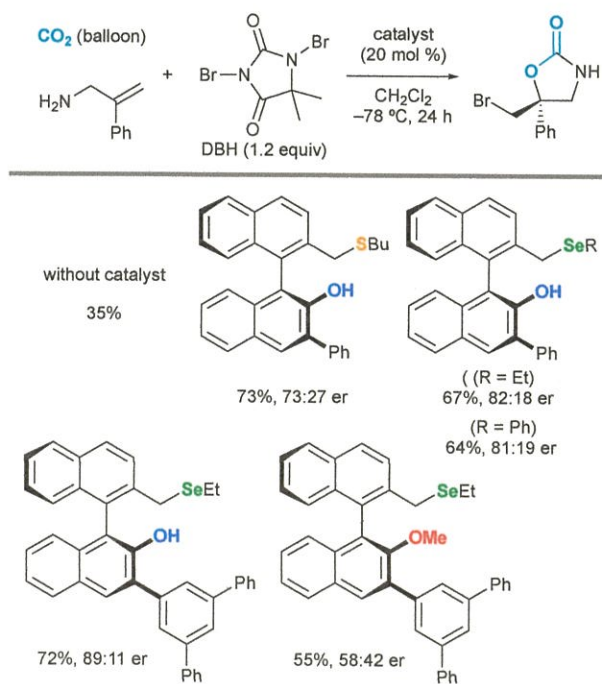


(5) 本研究の内容及び成果

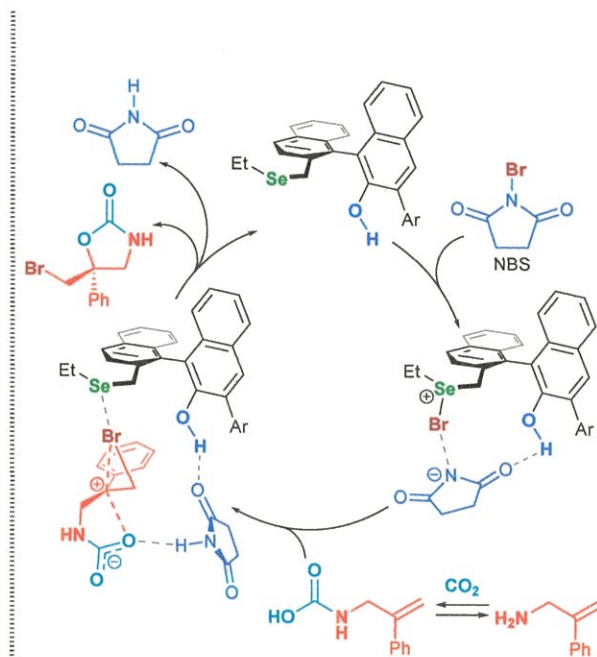
応募者は近年の研究において、独自のアイデアに基づいて設計したキラルニ官能性カルコゲン触媒が、不斉反応に有効であることを実証している。そこで、これまでの研究で得た知見を活用し、CO<sub>2</sub>を原料とした医薬品中間体としてのオキサゾリジノンの不斉合成におけるキラルニ官能性カルコゲン触媒および反応条件の最適化を実施した。その結果、比較的良好な収率および立体選択性で、目的の反応を促進する触媒を見出すことに成功した(Scheme 1)。

また、計算科学を元にした本反応における反応機構の考察および反応中間体構造の考察を実施した(Scheme 2)。

現在、更なる触媒構造の最適化を実施するとともに、基質適用範囲の検討を進めている。



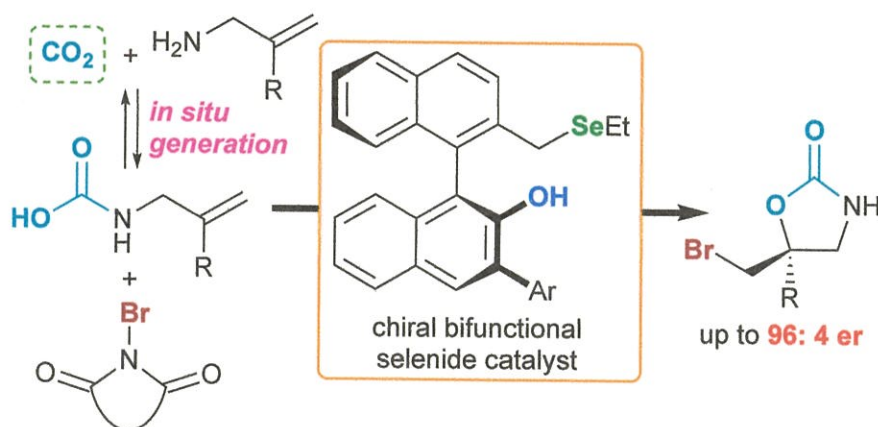
Scheme 1



Scheme 2

(6) 本研究の考察

温暖化の原因物質とされる CO<sub>2</sub> の資源としての利用価値を示すため、近年多くの研究がなされ、化学的手法により有用な物質に変換できることが実証されつつある。しかしながら、CO<sub>2</sub> を原料とした反応開発のほとんどがバルクケミカル合成への適用であり、医薬品製造に向けたファインケミカル合成への適用例は限定的である。このような背景を受け、CO<sub>2</sub> の資源としてのさらなる可能性を開拓するには、ファインケミカル合成を志向した触媒的不斉合成への適用が必要不可欠であると考えようになった。その萌芽的位置付けの研究プロジェクトとして、応募者独自の知見を活用し、本研究を実施した。その結果、医薬品中間体として利用できる光学活性オキサゾリジノンが、効率的に合成できる手法確立に向けた、初期的な知見を得ることができた。本研究を契機に、CO<sub>2</sub> を利用したファインケミカル合成研究が活発化することが期待される。



(7) 共同研究者（所属機関名、役職、氏名）

該当なし

(8) 本研究の成果の公表先

本研究課題と関連ある成果を、以下の国際誌に報告した。

K. Okuno, R. Nishiyori, S. Shirakawa\*, "Catalysis by Tertiary Chalcogenonium Salts" *Tetrahedron Chem.* 6, 100037 (2023).

R. Nishiyori, T. Mori, K. Okuno, S. Shirakawa\*, "Chiral Sulfide and Selenide Catalysts for Asymmetric Halocyclizations and Related Reactions" *Org. Biomol. Chem.* 21 (16), 3263–3275 (2023).

[注] この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。