

## 令和4年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
研究課題名	C2炭素ユニットを活用する医薬品化合物の低環境負荷型合成プロセスの開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：松本浩一（理工学部理学科） 共同研究者：前川智弘（薬学部創薬科学科）、中村光（薬学部創薬科学科）、川下理日人（理工学部エネルギー物質学科）、小林政史（関東電化工業（株））	

### 1. 研究目的・内容

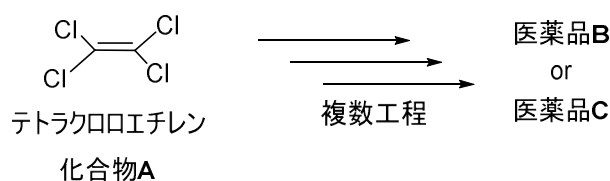
本書類では特許出願予定の情報を含むため、テトラクロロエチレン（化合物A）、B、C...のように、適宜、化合物名などは隠して表記することにする。

本研究では、テトラクロロエチレンを炭素数2の合成素子、合成ユニットと見なし、これを基盤とした医薬品類や有用物質の新規反応開発の確立、および、関連する低環境負荷型化学合成の開発を目的に研究を開始することにした。

### 2. 研究経過及び成果

2年目の令和4年度も、研究補助者の頑張りもあり大きく研究が進展した。以下、得られた成果の概要を列挙する。

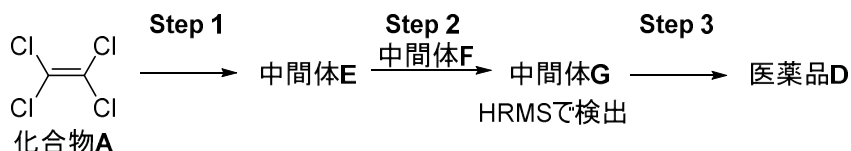
(1) テトラクロロエチレン（化合物A）を出発とする医薬品B、医薬品Cの合成（理工学部・研究補助者 鈴木ひよの）

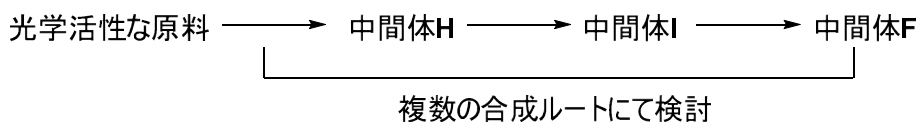


医薬品Bや医薬品Cはテトラクロロエチレン（化合物A）から比較的短い工程で合成できることが期待されたため、上記のルートにて合成を検討した。現在、各工程の検討により医薬品Bや医薬品Cは合成できる目途は立っているが、立体選択性や収率向上がkeyであるので引き続き研究を行っている。

(2) テトラクロロエチレン（化合物A）を出発とする医薬品Dの合成（理工学部・研究補助者 森腰永遠）

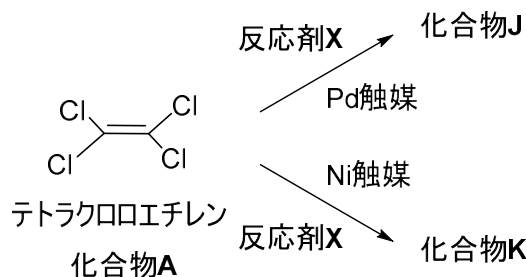
また、テトラクロロエチレン（化合物A）を原料とすることで、医薬品Dも比較的短い工程で合成できる可能性に気づき、次のルートで検討を開始した。入手容易で比較的安価な光学活性な原料から中間体Fを合成できるルートを確認した。現在、中間体Fと中間体Eの反応により、中間体GのHRMSでの存在確認までは達成している。引き続き、医薬品Dを目的に検討を続けている。





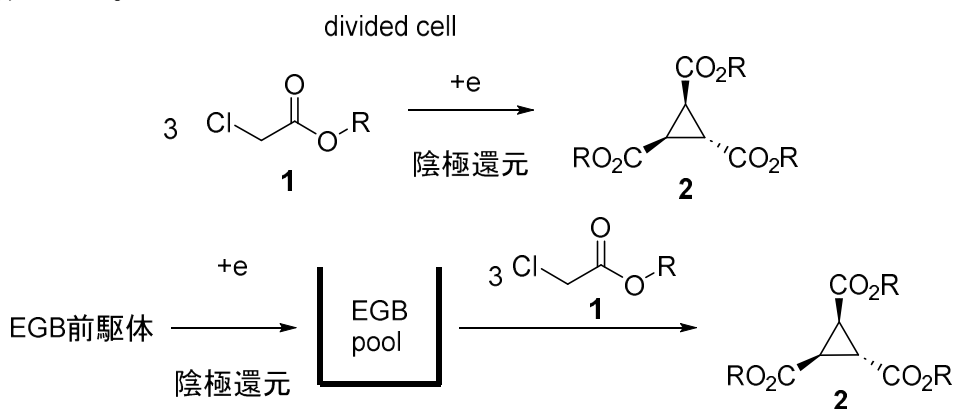
(3) テトラクロロエチレン (化合物 A) を出発とする化合物 J や化合物 K の条件スイッチングによる 1 段階合成法の開発 (理工学部・研究補助者 菊澤純也、宮本一樹) (今後、2 件の特許出願を予定)

令和 4 年度の大きな成果として、テトラクロロエチレン (化合物 A) に反応剤 X を作用させるときに、Pd 触媒を使用すると化合物 J が得られ、Ni 触媒を使用すると化合物 K が得られることを見出した。触媒の種類により反応のスイッチングが可能であることが示唆された。本件は今後、特許出願を予定している。



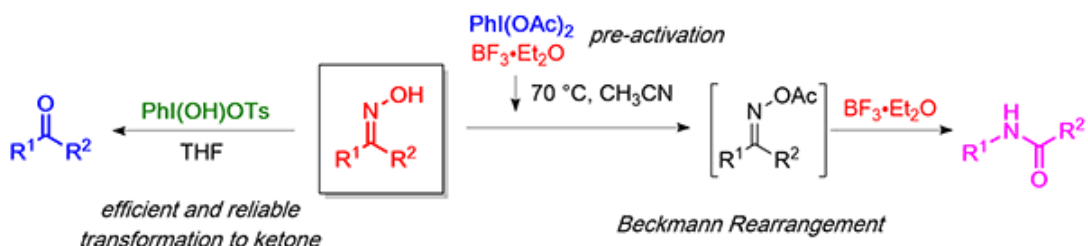
(4) 低環境負荷型の電解還元を用いたシクロプロパン骨格形成反応 (理工学部・研究補助者 林勇汰、濱崎健吾、松瀬瑞季)

またシクロプロパン骨格が医薬品類で重要な骨格であることから、化合物 1 を C2 炭素源と見なして電解還元を行うと、中程度の収率で化合物 2 が得られた (2022 年に論文発表済み)。また、同様に、EGB (Electro-generated base) 前駆体としてアミド類を用いて、EGB をプールして、これと 1 を反応させると、従来見られていた副生成物の形成を抑制して、高い収率で化合物 2 が得られる条件を確立した。



(5) 超原子価ヨウ素試薬を利用した変換反応 (薬学部)

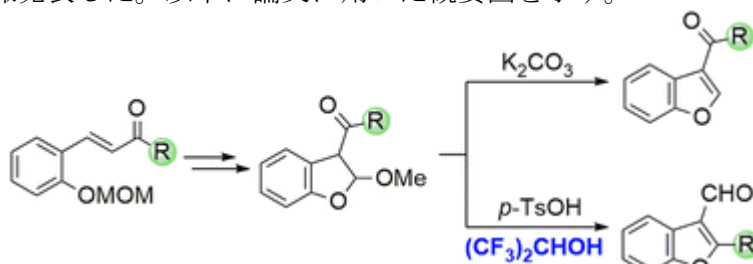
前川、中村 (光) らが中心となり、超原子価ヨウ素試薬を利用した反応開発として、ケトキシムから Beckmann 転位によるアミドへの変換、および脱ケトキシムによるケトンへの選択的な変換を行うことに成功している。



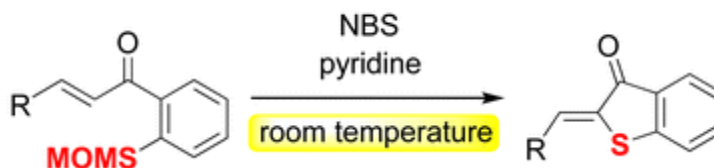
超原子価ヨウ素試薬を利用したケトキシムの変換反応 (発表論文より引用)

(6) カルコンを利用した複素環の新規合成法開発 (薬学部)

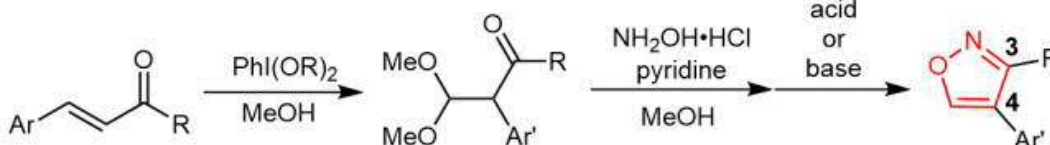
医薬品や機能性分子に含まれる複素環の新規合成研究の一環として、カルコンを出発物質に利用した合成法を3報発表した。以下に論文に用いた概要図を示す。



ヒドロキシカルコンの転位反応を利用したベンゾフラン類の合成



メルカプトカルコンを利用したチオオーロン類の合成



カルコンの転位反応を利用した二置換イソキサゾール類の合成

3. 本研究と関連した今後の研究計画

3年目の令和5年度に関しても、令和4年度までに得られている結果、知見をもとに引き続き検討を進め、最終目的物の医薬品類の合成法の確立と収率向上を目指す。また適宜、フロー合成なども取り入れることを予定している。これまでの2年間で、研究チームの連携も含め順調に進展しているため、まとめの3年目として引き続き研究を進めて行く。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
特許「D-ールシフェリン及びD-ールシフェリン誘導体、並びにこれら化合物の前駆体、並びにこれらの製造方法」  (以前に出願していて、今回、国内権利化されたもの)	特許、特許 7194404 松本浩一、小林政史	登録日 2022年12月22日
PCT出願「ジアリアルアセチレン誘導体の製造方法」  (以前に出願していて、今回、PCT出願したもの)	PCT/JP2023/ 5415 松本浩一、小林政史	PCT出願日 2023年2月16日

<p>The Reaction of ketoximes with hypervalent iodine reagents: Beckmann rearrangement and hydrolysis to ketones Tomohiro Maegawa, Ryohei Oishi, Ayumi Maekawa, Kazutoshi Segi, Hiromi Hamamoto, Akira Nakamura, Yasuyoshi Miki <i>Synthesis</i> <b>2022</b>, <i>54</i>, 4095-4103.</p>	<p>論文</p>	<p>2022 年 4 月</p>
<p>Electrogenerated base-promoted cyclopropanation using alkyl 2-chloroacetates Kouichi Matsumoto, Yuta Hayashi, Kengo Hamasaki, Mizuki Matsuse, Hiyono Suzuki, Keiji Nishiwaki, Norihito Kawashita <i>Beilstein J. Org. Chem.</i> <b>2022</b>, 1116-1122.</p>	<p>論文</p>	<p>2022 年 8 月</p>
<p>Selective synthesis of 3-formylbenzofuran and 3-acylbenzofuran using a chalcone rearrangement strategy Akira Nakamura, Akira Imamiya, Yuichiro Ikegami, Fei Rao, Harumi Yuguchi, Yasuyoshi Miki, and Tomohiro Maegawa <i>RSC Adv.</i> <b>2022</b>, <i>12</i>, 30426-30431.</p>	<p>論文</p>	<p>2022 年 10 月</p>
<p>A concise synthesis of thioaurones via NBS-induced cyclization of MOM-protected 2-mercaptochalcones Akira Nakamura, Fei Rao, Kazuchika Ukiya, Riko Matsunaga, Shin-ichiro Ohira, Tomohiro Maegawa <i>Org. Biomol. Chem.</i> <b>2023</b>, <i>21</i>, 1134-1137.</p>	<p>論文</p>	<p>2022 年 12 月</p>
<p>Regioselective synthesis of 3,4-disubstituted isoxazoles by using a chalcone-rearrangement strategy Akira Nakamura, Tohko Kine, Haruna Uenishi, Yuri Maki, Yasuhito Kase, Mayo Takagi, Tomohiro Maegawa <i>Synlett</i> <b>2023</b>, <i>34</i>, 1253-1258.</p>	<p>論文</p>	<p>2023 年 2 月</p>
<p>「テトラクロロエチレンを用いたジアリールアセチレン類の簡便合成」 ○鈴木ひよの、藤木裕太、菊澤純也、西脇敬二、川下理日人、中村光、前川智弘、桑原晶子、小林政史、松本浩一 第 11 回 JACI/GSC シンポジウム、ポスター発表（オンライン）</p>	<p>口頭（ポスター）</p>	<p>2022 年 6 月</p>

<p>「テトラクロロエチレンを用いたジアリールアセチレン類の簡便合成」  ○鈴木ひよの、藤木裕太、菊澤純也、西脇敬二、川下理日人、中村光、前川智弘、桑原晶子、小林政史、松本浩一  日本化学会 第 103 春季年会 (2023)、口頭 A 講演 (対面)</p>	<p>口頭</p>	<p>2023 年 3 月</p>
<p>「両極合成と溶液移動を組み合わせたイミニウムカチオンとアリルシランとの低環境負荷型炭素-炭素結合形成反応」  ○松本一真、山中涼、谷岡達也、松本浩一  第 11 回 JACI/GSC シンポジウム、ポスター発表 (オンライン)</p>	<p>口頭 (ポスター)</p>	<p>2022 年 6 月</p>
<p>「<math>\alpha</math>-クロロエステルの電解還元によるシクロプロパン形成反応に対する IR 分光追跡」  ○濱崎健吾、若林知成、松本浩一  2022 年度第 3 回関西電気化学研究会 Webinar、ポスター発表 (オンライン)</p>	<p>口頭 (ポスター)</p>	<p>2022 年 12 月</p>
<p>「長鎖アルキル基を有するベンゾトリチオフェン誘導体の合成と物性評価」  ○金星優日、射場日有人、翁偉峻、大久保貴志、松本浩一  2022 年度第 3 回関西電気化学研究会 Webinar、ポスター発表 (オンライン)</p>	<p>口頭 (ポスター)</p>	<p>2022 年 12 月</p>
<p>Electro-Generated Base Promoted Cyclopropanation Using Alkyl 2-Chloroacetates  ○Kouichi Matsumoto, Yuta Hayashi, Kengo Hamasaki, Mizuki Matsuse, Hiyono Suzuki, Keiji Nishiwaki, Norihito Kawashita  The 15th International Symposium on Organic Reactions、台湾、口頭発表 (オンライン) (招待講演) (国際学会)</p>	<p>口頭</p>	<p>2022 年 11 月</p>
<p>「電解発生塩基により促進される アルキル 2-クロロアセテート類からのシクロプロパン形成反応」  ○松本浩一、林勇汰、濱崎健吾、松瀬瑞季、鈴木ひよの、西脇敬二、川下理日人  日本化学会 第 103 春季年会 (2023)、口頭 A 講演 (対面)</p>	<p>口頭</p>	<p>2023 年 3 月</p>

<p>「長鎖アルキル基を有するベンゾトリチオフェン誘導体の合成と物性評価」 ○金星優日、射場日有人、翁偉峻、大久保貴志、松本浩一 日本化学会 第 103 春季年会 (2023)、ポスター発表 (対面)</p>	口頭 (ポスター)	2023 年 3 月
<p>「有機電子移動反応により生じる活性種に着目した合成化学」 ○松本浩一 第 20 回 (2022 年度) 有機合成化学協会 関西支部賞、受賞講演 (対面) (招待講演)</p>	口頭	2022 年 11 月
<p>「Prins 環化反応の立体選択性と分子内相互作用の影響」 ○伊藤暖、真垣航大、中尾嘉秀、松本浩一、安東秀峰 第 25 回理論化学討論会、ポスター発表 (対面)</p>	口頭 (ポスター)	2023 年 5 月
<p>「電解発生塩基をプールして開始する <math>\alpha</math>-クロロエステルからのシクロプロパン形成反応の検討」 ○松瀬瑞季、濱崎健吾、岡山友樹、川下理日人、松本浩一 電気化学会第 90 回大会、口頭発表 (オンライン)</p>	口頭	2023 年 3 月
<p>「イミニウムカチオンプールとアリルシランの両極合成と溶液移動による炭素-炭素結合形成反応」 ○松本一真、山中涼、谷岡達也、松本浩一 第 46 回有機電子移動化学討論会、ポスター発表 (オンライン)</p>	口頭	2022 年 6 月

以上