

分野： 自然科学系

キーワード： 1,2-ジアミン合成、ヨウ素触媒、立体特異的反応、炭素-炭素二重結合、アンチとシン

「ありそうでなかった反応」の発明 —炭素-炭素二重結合の立体特異的ジアミノ化—

【研究成果のポイント】

- ◆ 炭素-炭素二重結合へ2つの窒素ユニット（アミノ基）をそれらの立体化学（3次元空間配置）を完全に制御しながら導入する反応を発明
- ◆ ヨウ素（ I_2 ）を共通の触媒として異なる窒素ユニット源を用いるだけで、異なる立体化学のジアミンを作り分けることに成功
- ◆ 1,2-ジアミン骨格は、例えばタミフル®、リレンザ®およびイナビル®などの抗インフルエンザ薬や、金属触媒反応の配位子などに含まれる重要な部分構造。そのため、入手容易なアルケンに対して、直接2つのアミノ基を導入する方法論の開拓が試みられてきたが、一般性、汎用性に欠けたものだった
- ◆ 日本が誇れる資源であるヨウ素を触媒として活用し、抗ウイルス剤などの特効薬の開発を加速できる高難度な反応を発明

❖ 概要

大阪大学大学院工学研究科・応用化学専攻の南方 聖司 教授の研究グループは、アルケンに対して、窒素ユニットを逆方向（アンチ）と同方向（シン）から導入する反応を発明しました。この2つの反応はヨウ素分子によって触媒され、立体特異的^{※1}に進行するという特長を有しており、これによって、隣り合う炭素に窒素官能基をもつ化合物（1,2-ジアミン）の全てのジアステレオマー^{※2}の合成とそれらの作り分けを可能にしました（図1）。

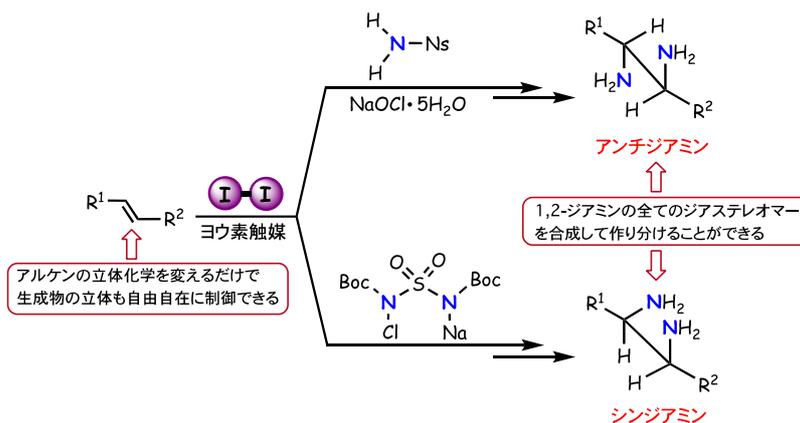


図1 今回開発したヨウ素触媒によるアルケンのアンチおよびシンジアミノ化反応の概略図

これまでに、アルケンの1,2-ジアミノ化反応の開発は、その生成物である1,2-ジアミンの有用性から世界中で盛んに研究されていますが、立体化学を完全に制御する方法は極めて限定的でした。今回、同研究グループは、これまでの研究過程において独自に開発したヨウ素触媒によるアジリジン化反応を基盤とし、この反応の窒素源をより電子不足にすることによって、アジリジン化とそれに続く開環反応を同一の窒素源



Press Release

で可能とさせ、完全に立体特異的にアンチ付加で進行させることに成功しました。また、シン付加については同一分子内の2つの窒素ユニットをもつ分子を設計し、アンチ付加と同様にヨウ素触媒によるアルケンとの反応が実現でき、この場合も完全に立体特異的に進行させることができました。これらの反応の原料として、1) 窒素源は市販されているもしくは簡便に調製できるもの、2) 酸化剤は次亜塩素酸ナトリウムの固体状のもので、漂白・殺菌作用もあり家庭でも使用されるもの、3) 触媒はヨウ素分子で、日本が誇れる資源の一つ（世界第2位の産出国）、が活用されており、極めて実用性の高い反応であります。本研究成果により、これまで多段階反応を要していた物質の合成を迅速に進めることができ、医薬品や機能性物質の創成に十分に貢献できることが期待されます。

本研究成果は、2021年3月12日（金）（日本時間）に、国際的に著名な一般化学雑誌である米国化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン速報版としてジャーナルHPに公開されました。

❖ 研究の背景

1,2-ジアミン骨格は、例えばタミフル®、リレンザ®およびイナビル®などの抗インフルエンザ薬や、金属触媒反応の配位子などに含まれる重要な部分構造であります。そのため、有機合成化学者はアルケンという入手容易な炭素源に対して、直接的に2つのアミノ基を導入する方法論を開拓してきましたが、満足できる立体選択性およびアルケンの構造が限定的など一般性および汎用性に欠けるものでした。また、触媒として環境や生体に負荷がかかる遷移金属の使用や、酸化剤としては高価なものの使用に限られていました。

今回、南方教授の研究グループは、窒素源の分子構造および電子状態を巧みに設計し、工業的にも使用可能な酸化剤と日本の誇れる資源であるヨウ素分子を触媒として活用することにより、環境低負荷型であるアルケンの直接的なアンチおよびシンのジアミノ化反応を達成しました。

有機合成化学の歴史において、炭素資源へ導入する元素として、まず「酸素」が注目され開発されてきました。アルケンに2つの酸素ユニットをアンチで導入する方法が1933年に開発され、またシンで導入する反応が1958年に見出され、それぞれPrévost反応およびWoodward反応と呼ばれています。医薬品や有機材料などにおいて、酸素についてあるいは同じくらい重要な元素である「窒素」をこの形式でアルケンに導入する方法は、これまでに「ありそうでなかった反応」です。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

有機合成反応の開拓は、川上に位置する研究ではありますが、今回見出した立体制御が可能なジアミノ化反応は、一般性および汎用性が高く、新薬の合成に十分貢献できるものであります。新型コロナウイルスの発現とその感染拡大で、世界中がその恐怖にさらされています。ワクチンの開発が急速に進んでいますが、抗ウイルス薬の開拓も急務な課題であることは言うまでもありません。一部の抗インフルエンザ薬の中に1,2-ジアミン骨格が含まれるからといって、新型コロナウイルスの特効薬に使える保証は全くありません。しかし、これまでになかった反応は、新しい物質を迅速に合成することを可能にし、例えば新薬の候補化合物群の合成を加速することが期待できます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2021年3月12日（金）（日本時間）に米国化学会誌「Journal of the American Chemical Society」（オンライン速報版）に掲載されました。また、本研究はJSPS科研費JP19H02716の助成を受けたものです。

【論文タイトル】：“Diastereodivergent Intermolecular 1,2-Diamination of Unactivated Alkenes Enabled by Iodine Catalysis”

Press Release

【著者名】: Satoshi Minakata, Hayato Miwa, Kenya Yamamoto, Arata Hirayama, and Sota Okumura
【DOI】: 10.1021/jacs.1c00228

❖ 用語説明

※1 立体特異的

生成物の立体化学が、出発物の立体化学によって一義的に決まる反応を立体特異的反応と言う。

※2 ジアステレオマー

鏡像の関係にない立体異性体のこと。

【南方教授のコメント】

資源が少ない日本が唯一誇れる元素資源であるヨウ素を触媒として、また酸化剤として家庭でも使われる次亜塩素酸ナトリウムを用い、これまでに「ありそうでなかった反応」であるアルケンのジアミノ化を完全に立体化学を制御して導入できることを実現しました。この反応は、医薬品など機能性物質の合成を迅速にすることが期待できる方法です。

❖ 参考 URL

南方聖司 教授 研究者総覧 URL <http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/view?l=ja&u=6839>