



有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 4

<http://www.organocatalysis.jp/>

2012 April

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

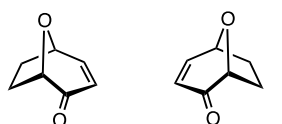
有機分子触媒による高機能キラル合成素子の環境調和合成

A03 班 岩淵好治 (東北大院薬)

2010 年のノーベル化学賞に象徴されるように、我が国の有機合成化学は世界トップクラスに位置する。A03 班では、有機合成化学における世界的優位性を集結して持続可能な「モノづくり」の科学の実現を目標として、A01、A02 班で開発された有機分子触媒あるいは触媒反応を駆使した、「有機分子触媒による実践的有用物質合成(合成法開発)」を推進している。本稿では、「有機分子触媒によるキラル合成素子の環境調和合成」について紹介する。

今日の創薬研究の現場では、膨大な化合物が迅速合成され、リード発見、リード構造の最適化を経て、開発候補化合物がつくり出されている。そこでは、化合物自身の安定性や毒性という問題ではなく、合成プロセスのコスト、安全性、環境調和性など、医薬品としての効能以外の要因によって、開発候補化合物から除外される場合が多々ある。特に、複雑な構造をもつ候補化合物は、有用な活性が認められていながらも、物質供給力の不足が要因となって、創薬開発研究の中止を余儀なくされることが多々ある。このような観点から、有機合成化学には一層の発展が切望されている。

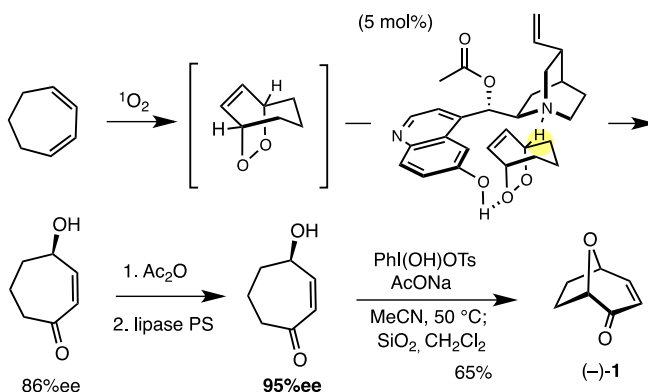
我々は、基質制御型の合成方法論¹の観点から、精密有機合成の領域において懸案課題となっているシクロヘプタン環含有化合物の効率的構築法の開発を目標として研究に取り組み、最近、有機触媒の活用と新規酸化反応開発・適用を鍵とする、シクロヘプタン型キラル合成素子 **1** の両対掌体の簡便合成法の開発に成功した。



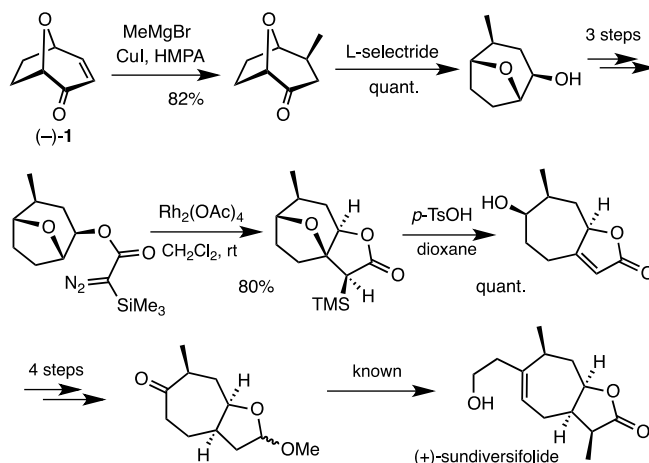
8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

すなわち、シクロヘプタジエンと分子状酸素の光増感付加環化によって得られるエンドペルオキシドに対して、*cinchona* アルカロイド誘導体を触媒とする Toste-Kornblum-DeLaMare 反応²の適用を鍵として、高光学純度で 4-hydroxycyclohept-2-en-1-one を調製し、このもの分子内酸化的エーテル化反応の可能性を追究した。超原子価ヨウ素試薬を用いた反応条件を検討し

た結果、hydroxytosoxyiodobenzene (Koser's reagent) を適用した場合、企画した酸化的エーテル環化反応が進行し、良好な収率で 8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-3-en-2-one (**1**) が得られることを見出した。



橋掛型ビスシクロ架橋構造を特徴とするエノン **1** は、固有のジアステレオ制御能(凸面選択性)を発現すると期待された。その合成化学的機能性開発と有用性の実証を目的とし、植物アレロパシー作用を示す天然物 (+)-sundiversifolide の全合成を行った。(-)-エノンに対するメチル銅試薬を用いた 1,4-付加は、ビスシクロ[3.2.1]型骨格のコンベックス面からジアステレオ選択的に進行し単一の生成物としてメチル体を与えた。このものを L-selectride を用いた還元条件に付し、β-アルコールへ変換した後に、種々の官能基変換を経てジアゾエステルを単一のジアステレオマーとして合成した。橋頭位選択的な C-H 挿入反応を鍵工程として既知の合成中間体へと導き、(+)-sundiversifolide の形式合成を完了し、所期の目的を達成した³。



本合成素子 **1** は、基質制御に基づく高ジアステレオ選択的環境を提供するものであり、多様な含シクロヘプタン化合物の簡便合成の基点としての機能性拡張が期待される。

(1) (a) Itagaki, N.; Kimura, M.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4185-4188. (b) Itagaki, N.; Sugahara, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4181-4183. (c) Itagaki, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 1175-1176.

(2) Staben, S. T.; Linghu, X.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12658-12659.

(3) Kawasumi, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3620-3623.

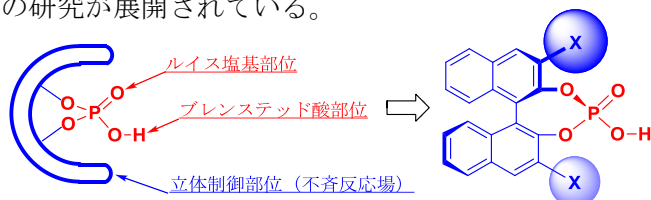
『本研究ならびに関連する研究業績により、岩淵教授は「平成 24 年度 日本薬学会 学術振興賞」を受賞されました。』

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラルブレンステッド酸触媒による 制御システムの理論的検討 A01 班 山中正浩 (立教大理)

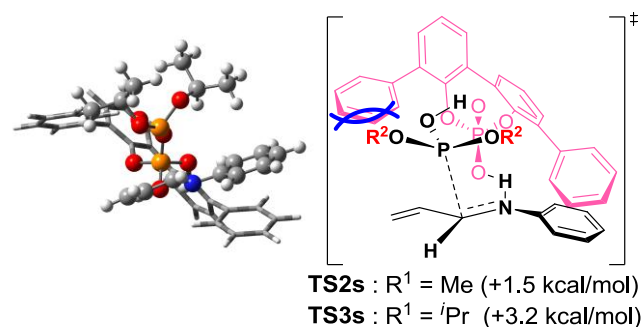
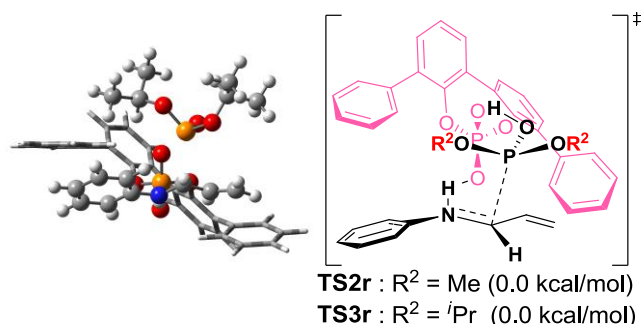
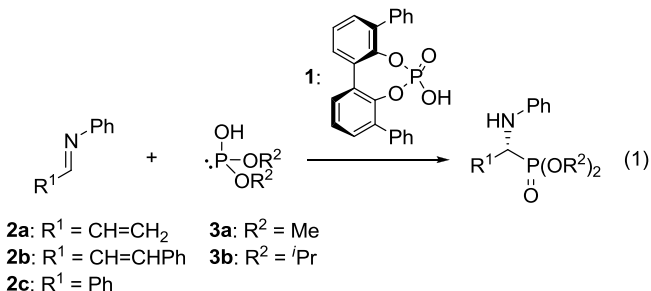
本領域研究が目的とする“効率的・革新的な有機分子触媒反応(未来型分子変換)の開発”に対して、A01 班では、理論研究と実験研究の緊密な連携のもとに、様々な有機触媒反応の制御システム(基質/触媒間の相互作用や活性化、立体制御など)について分子レベルで理解すると同時に、得られた知見に基づく合理的・革新的な有機分子触媒の設計開発に取り組んでいる。一般に触媒設計開発は、実験化学者による試行錯誤のもとに進められることが多く、理論研究と実験研究を有機的に結びつけた触媒設計開発は、A01 班の特徴の一つといえる。本稿では、我々が推進しているキラルリン酸触媒の反応制御機構および立体制御機構に関する理論的研究について紹介する。

キラルリン酸触媒は、ブレンステッド酸部位とルイス塩基部位を併せ持ち、それらの活性化点近傍に C_2 対称な不斉反応場を有している。その触媒的不斉合成反応への応用は、2004 年の秋山や寺田の先駆的研究を起点として、現在では国外においても数多くの研究が展開されている。

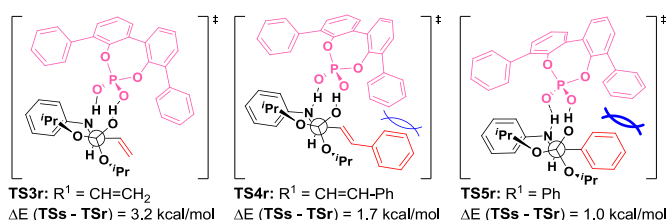


我々は、キラルリン酸触媒による不斉 Mannich 型反応¹を端緒として、不斉ヒドロホスホニル化反応²、不斉非対称化反応³、不斉 Friedel-Crafts 反応⁴に関する理論的研究を推進してきた。これらの研究を通して、キラルリン酸触媒が示す不斉触媒能の鍵が、(1)リン酸部位の酸・塩基複合機能による基質の協奏的活性化、及び(2)BINOL 骨格に代表される C_2 対称な不斉反応場と基質との立体的相互作用であることを見出している。

その典型例として、イミンの不斉ヒドロホスホニル化反応が挙げられる(式 1)。キラルリン酸触媒のモデルとして **1** を用い、理論的検討(BHandHLYP/6-31G*)を行ったところ、ブレンステッド酸部位でイミンがプロトン化され、ホスホリル酸素部位でホスファイトが活性化される遷移状態を経由することを明らかにした。



さらにエナンチオ選択性に対する反応基質の置換基効果について検討したところ、**1** の 3, 3' -位の Ph 基と R² (= ⁱPr) 基との立体反発によって *Si* 面攻撃の遷移状態(TSs)が不安定化するため、*Re* 面攻撃の遷移状態(TSr)とのエネルギー差が、1.5 kcal/mol (R² = Me)から 3.2 kcal/mol (R² = ⁱPr)まで大きくなることを見出した。これは、実験的に 73% ee (R² = Et)から 84% ee (R² = ⁱPr)までエナンチオ選択性が向上した事に一致している。またホスファイトを **3b**、イミンを **2a-c** として比較すると、**2c** では R¹ (= Ph) 基と **1a** の 3, 3' -位の Ph 基との立体反発によって TSr が不安定化するため、TSs とのエネルギー差が 3.2 kcal/mol (R¹ = CH=CH₂) から 1.0 kcal/mol (R¹ = Ph) まで小さくなることわかった。



今後は、キラルリン酸触媒による不斉触媒反応 (Aza-Darzens 反応、不斉臭素化反応、不斉還元反応など)の探究をさらに推進するとともに、これまでの知的基盤を活かして、本領域研究における実験研究と理論研究の連携強化に取り組んでいきたい。

- (1) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
- (2) (a) Yamanaka, M.; Takashi, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3266-3271. (b) Akiyama, T.; Morita, H.; Bachu, P.; Mori, K.; Yamanaka, M.; Hirata, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4950-4956.
- (3) Mori, K.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Noji, T.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9652-9654.
- (4) Hirata, T.; Yamanaka, M. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 510-516.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①岩渕好治教授 (A03 班) が「高活性アルコール酸化触媒 AZADO の発見と展開」の業績により平成 24 年度学術振興賞 (日本薬学会) を受賞されました。

<http://www.pharm.or.jp/prize/award12.html>

②林雄二郎教授 (A03 班) が「環境調和型有機触媒の開発とその応用」の業績により平成 23 年度井上学術賞 (井上科学振興財団) を受賞されました。

<http://www.inoue-zaidan.or.jp/f-01.html>

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

第 1 回全体会議

主催：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機機合成化学協会

日時：平成 24 年 6 月 8 日(金)－9 日(土)

会場：京都大学・大学院薬学研究科 薬学部記念講堂
(京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

<http://www.jshp.jp/2010cancer-kyoutokousyu/map.pdf>

京阪鴨東線 神宮丸太町駅より徒歩 10 分

プログラム：平成 24 年度より新学術領域研究 (研究領域提案型)「有機分子触媒による未来型分子変換」(平成 23～27 年度)に新たに加わる公募班との連携を図るため、計画班、公募班、全ての研究代表者による研究紹介を行います。プログラムの詳細は 5 月初旬に下記の領域 HP に公開予定です。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加費：無料

参加申込締切：5 月 22 日 (火)

懇親会：6 月 8 日 (金) 18 時～20 時, 京都大学楽友会

館。会費 一般 5,000 円 学生 2,000 円

参加申込：HP (<http://www.organocatalysis.jp/event/>)よりお申し込み下さい。

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩
電話(022)795-6584

FAX(022)795-6602

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

◆ 今後のイベント予定は下記の通りです ◆

第 5 回 有機触媒シンポジウム (<兼> 第 2 回公開シンポジウム)

日時：平成 24 年 10 月 26 日(金)－27 日(土)

会場：学習院大学 学内

(東京都豊島区目白 1-5-1)

JR 山手線 目白駅より徒歩 5 分

ポスター発表を予定しています。

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp