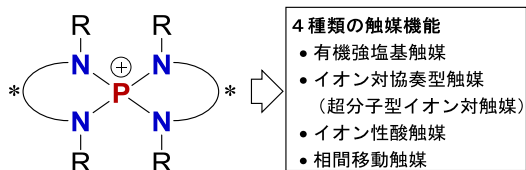


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

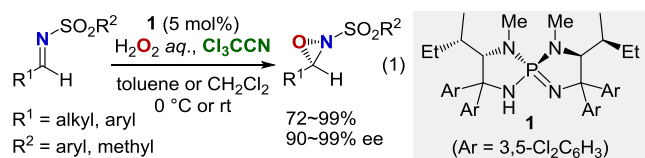
多機能型キラルホスホニウム塩の設計に基づく 高選択的分子変換法の開拓

A01 班 浦口大輔 (名大院工)

我々のグループでは、「有機イオン対の触媒化学」の力を使って「未来型分子変換」の実現に寄与することを目指して研究を推進している。すなわち、独自に創製した *P*-スピロ型アミノホスホニウムイオンの構造に内在する触媒機能(下図, R = H, アルキル基)を引き出し、高い化学・立体選択性を示す反応系の開発に取り組んできた¹。本稿では、「有機強塩基触媒」および「イオン性酸触媒」としての機能を利用した、最近の研究成果について紹介したい。

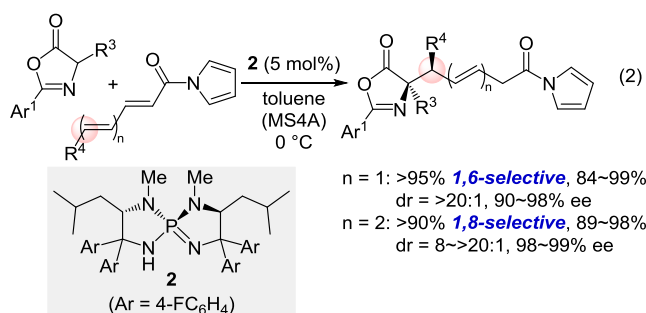


有機強塩基触媒作用: 窒素上にプロトンを持つアミノホスホニウムイオンの共役塩基であるイミノホスホランは、有機分子としてはかなり高い pK_a を持つ有機強塩基である。例えば、過酸化水素 ($pK_a = 11.6$ in H_2O) を脱プロトン化して容易にホスホニウムヒドロペルオキシドを与え、その生成を ^{31}P NMR によって観測できる。最近我々はこの知見を基に、初めての触媒的 Payne 酸化反応を実現し、*N*-スルホニルオキサジリジンの高エナンチオ選択的な合成法を開発した(式1)²。Payne 酸化は、過剰量の塩基の存在下に過酸化水素がアルキルニトリルに付加して生じるペルオキシイミデートを酸化活性種とし、オレフィンおよびヘテロ原子などを穏和な条件下に酸化できる非常に古い反応であるが、これまでその触媒化への試みは成功していなかった。本研究により、キラルイミノホスホラン **1** が極めて広い基質一般性を示すのみならずグラムスケールに適用できる有機強塩基触媒として機能することを実証し、これまで触媒的合成が難しかった様々な構造を持つキラルな *N*-スルホニルオキサジリジンの簡便な合成プロセスを提供した。

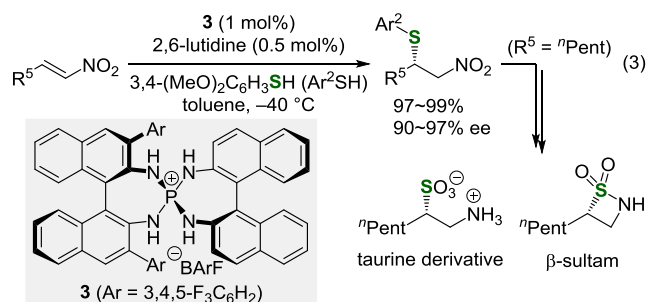


本ホスホニウムイオンは水素結合を介してアニオンを捕捉する力を備え、これを利用すると反応遷移状態の制御による複数の選択性が獲得できる。我々は、*L*-ロイシン誘導体であるイミノホスホラン **2** を触媒とすると、ジエンルアシルピロールへの付加反応がほぼ完全な位置および立体選択性で進行する事実を見出した(式2)³。立体選択的 1,4 付加反応が数多く開発されている一方で、電子不足ジエンへの付加で位置選択性を示す例はほとんど知られておらず、本触媒系のユニークな機能を示す反応と言える。また興味深いことに、本触媒はトリエンルアシルピロールを基質とした際にも高い選択性を示し、1,8 付加体を優先して与える。

また現在、立教大・山中先生 (A01 班)、星葉大・坂田先生 (A01 班) との共同研究により、本反応の遷移状態等に対して計算科学的に迫りつつある。



イオン性酸触媒作用: アミノホスホニウムイオンが示す高い水素結合供与能を、分子構造の修飾により酸としての機能にまで高め得ることを明らかにしている¹。例えば、非配位性アニオン ($BArF^-$: $[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4B^-$) を対イオンとし芳香族アミンを母骨格とするアリアルアミノホスホニウム塩 **3** は、ニトロオレフィンと効率的に相互作用する。この働きを有機強塩基によるチオールの活性化と組み合わせると、高エナンチオ選択的なチオ共付加反応に有効な酸/塩基協働触媒系が構築できる(式3)⁴。本反応生成物は、これまで導入が難しかった位置に置換基を持つ β -スルタムやキラルなタウリン誘導体の合成前駆体として有用である。

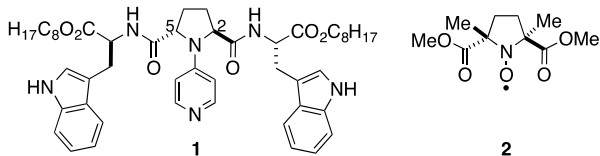


- (1) (a) Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, 68, 1185. (b) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Sasaki, H.; Konakade, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3491 and references therein.
- (2) (a) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8161. (b) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1691. (c) Tsutsumi, R.; Kim, S.; Uruguchi, D.; Ooi, T. *Synthesis* **2014**, 46, 871.
- (3) Uruguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19370.

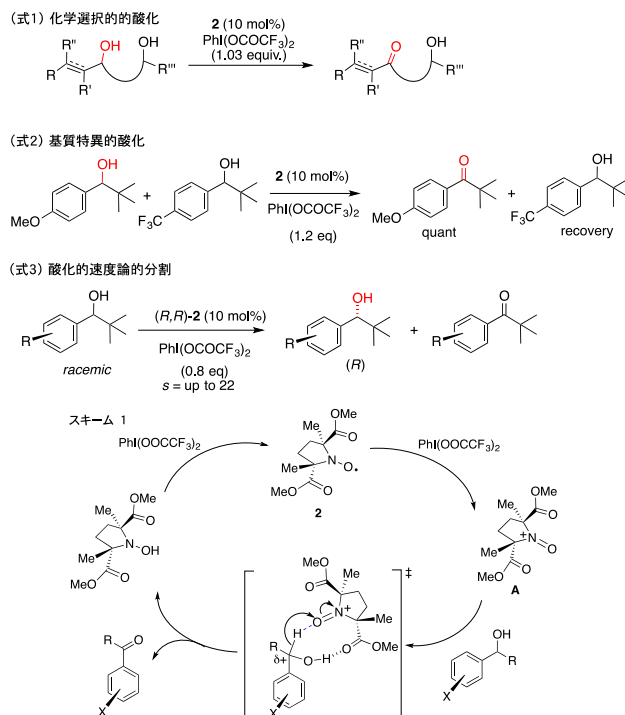
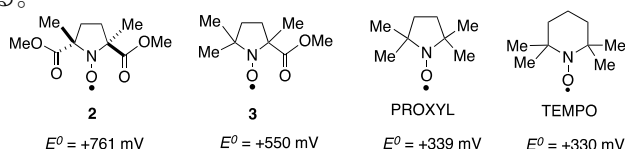
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

基質認識型有機触媒による位置選択的分子変換 A02 班 川端猛夫 (京大化研)

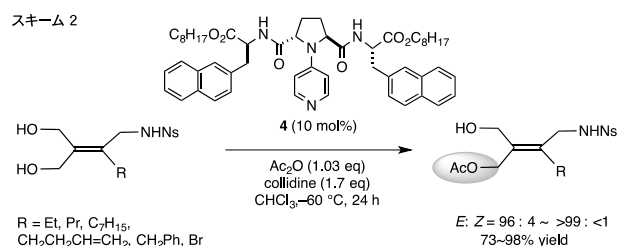
A02 班では「有機分子触媒による分子変換システム開発」に取り組んでおり、我々は基質認識型有機触媒を用いる位置選択的分子変換をテーマとしている。例えば、触媒 **1** はグルコピラノースの4位選択的アシル化に有効に作用するが^{1,2}、この基質認識を担うのがピロリジン環2,5位のアミド側鎖である。分子認識型酸化触媒の開発を究極の目的とし、今回その第一段階として **1** と同様の2,5-ジ置換ピロリジン骨格を持つニトロキシル型酸化触媒 **2** を開発し、その活性評価を行った。



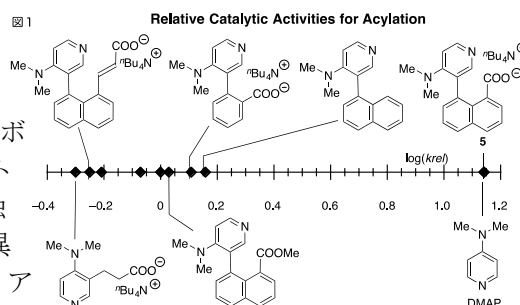
触媒 **2** の構造は触媒 **1** から導いたものであるが、触媒自身の安定性のため、ピロリジン環2,5位にメチル基を導入し四置換炭素とした。これにより TEMPO に見られるような活性の低さが懸念されるが、**2** はニトロキシル基 α 位の2つの電子求引基 (エステル基) の効果により、**2** から生成するオキソアンモニウム (スキーム1、**A**) の高い反応性を期待した。実際に **2** や **3** はエステル基の数に依存して対応する PROXYL や TEMPO より高い酸化還元電位を示し、第二級アルコールの酸化活性はこの酸化還元電位と良い相関を示した (触媒活性の電子的チューニング)³。触媒 **2** は共酸化剤として PIFA を用いる系で、アリル位、ベンジル位水酸基の選択的酸化 (式1)、基質の電子環境を見分ける基質特異的酸化 (式2)、また、ラセミ体アルコールの酸化速度論的分割 (式3)⁴ に有効であった。さらに、同位体効果 ($k_H/k_D = 4.3$) や Hammett プロット ($\rho = -3.1$) から、触媒 **2** を用いるベンジル位アルコールの酸化が、律速段階でのヒドリドシフトを経て進行することがわかった (スキーム1)。これは式1や式2の反応性とも合致する。



アルケン類の幾何異性識別アシル化は未だ未発達な分野である。例えば、三置換アルケンジオールの酵素を用いる (脱) アシル化による非対称化はすでに知られているが⁵、四置換アルケンジオールの高選択的幾何異性識別 (脱) アシル化は酵素法を含めても報告例は皆無であった。触媒と基質構造を精査した結果、触媒 **4** が NHNs (Ns = -SO₂-2-NO₂-C₆H₄) 基を持つ四置換アルケンジオールの幾何異性を高度に識別し、*E*-選択的アシル化を起こすことがわかった⁶。人工触媒による4置換アルケンの幾何異性識別アシル化は前例がなく、その識別機構の解明に向けて、立教大学の山中正浩教授らとの共同研究を進めている。



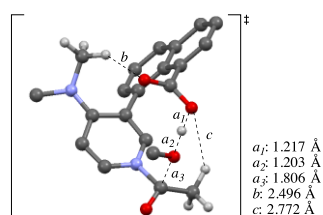
DMAP と酸無水物を用いるアルコールのアシル化では、活性種 *N*-アシルピリジニウムイオンのカウンターアニオン (カルボキシレート) が一般塩基として作用し、アシル化を加速すると推測されている。実際に、DMAP 部とカルボキシレート部を連結した一連の触媒の中で、ピリジン環に近接するカルボキシレートを持つ触媒 **5** が特異的に高いアシル化の触媒



活性を示した (図1)。

立教大学 山中正浩らによる DFT 計算により求めた MeOH アシル化の遷移状態はこの仮説を裏付けた (図2) ⁷。

図2 Transition State Structure of Acylation with Catalyst 5



- (1) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.
- (2) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850-7857.
- (3) Hamada, S.; Furuta, T.; Wada, Y.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8093-8097.
- (4) Hamada, S.; Wada, Y.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1943-1945. (5) For example, see: Miura, T.; Umetsu, S.; Kanamori, D.; Tsuyama, N.; Jyo, Y.; Kawashima, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9305-9308.
- (6) Yoshida, K.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Adv. Syn. Catal.* **2012**, *354*, 3291-3298.
- (7) Nishino, R.; Furuta, T.; Kan, K.; Sato, M.; Yamana, M.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6445-6449.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

触媒の動的構造制御に基づくタンデム型反応と効率的有用物質合成への展開 A03 班 長澤和夫 (東京農工大院工)

A03 班では「有機触媒による実践的物質合成」を目標として研究を展開している。その中で私達は、これまで開発してきたグアニジン／(チオ)ウレア官能基複合型有機触媒 (Fig.1) を中心に¹、有機触媒の威力を十分に発揮した効率的生理活性物質類の合成法の確立、またその後の構造展開において、迅速な構造多様性化合物の合成可能とする手法の確立をめざし研究を行ってきている。本稿では、最近の研究成果について紹介する。

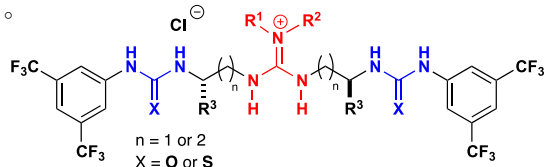


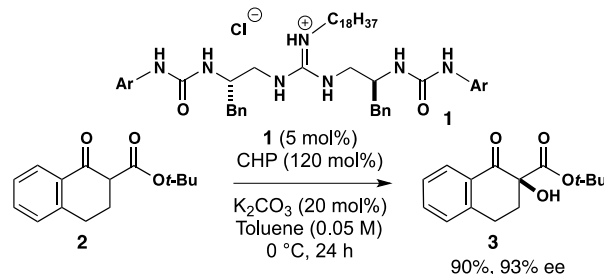
Fig. 1 Structures of guanidine-(thio)urea bifunctional catalysts and their proposed transition state model.

α-ヒドロキシ-β-ケトエステルの不斉酸化反応

α-ヒドロキシ-β-ケトエステルは医薬品や生理活性物質中に数多く含まれる構造であり、立体選択的な構築法が盛んに研究されている。特にインダノン由来の β-ケトエステルについて金属および有機触媒を用いた手

法が数多く開発されている。一方、テトラロン由来の β-ケトエステルについては研究例が少なく選択性も一般に低い。これはテトラロン型エノレートの平面性が低く反応性が低いこと、また化学的に不安定で容易に酸化され芳香族化してしまうためである。

そこでエノレートと酸化剤を同時に活性化することが可能な、グアニジン/ウレア型有機触媒 **1** を用い、



Scheme 1 Asymmetric α -hydroxylation of tetralone-derived β -ketoesters using guanidine-urea bifunctional organocatalyst **1**.

酸化剤 CHP (cumene hydroperoxide) 存在下、テトラロン誘導体 **2** に対する α -ヒドロキシ化反応について検討を行った。その結果、酸化された **3** が高い選択性で収率よく得られることを見いだした (Scheme 1) ²。

本酸化反応は、基質一般性が広く様々なテトラロン誘導体に対して高選択的に進行する。そこで本反応を生理活性化合物合成へ応用した。まず本反応を既存の抗がん剤である daunorubicin (**4**)へ適用することを検討した。その結果、**4** の既知合成中間体を効率よく得ることができた²。さらに本反応を、ビニログスなエノレートへと適応展開することを検討した。その結果 camptotecin (**5**) の合成を行うことができた³。さらに **5** の R へ様々な置換基が導入された誘導体類の合成にも成功した (Fig. 2)。

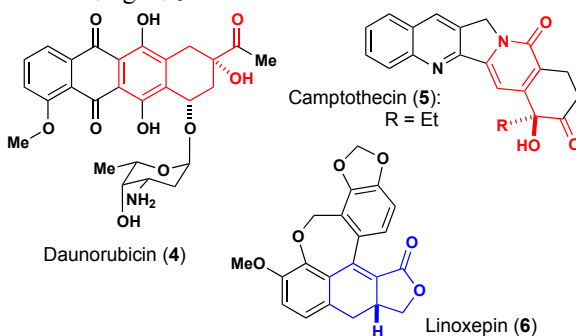
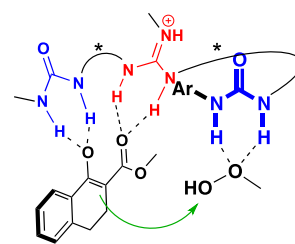


Fig. 2 Structures of natural products synthesized by asymmetric α -hydroxylation of tetralone-derived β -ketoesters with **1**.

本酸化反応について、A02 班の山中等 (立教大) と共同で遷移状態の解析を行った。その結果、触媒、基質、酸化剤が右図のような相互作用を介して反応が進行していることが示唆された。



そこでこれらの知見をもとに、テトラロン β 位の、酸化反応による速度論的分割について検討することとした。その結果、 β 位に置換基を有する光学活性なテトラロン誘導体を高選択的に得ることができた⁴。本反応は、linorexipin (**6**) の全合成に応用することができた⁴。

今後本反応をさらに発展させ、より効率的（タンデム型等）な生理活性物質への合成展開を検討する。

- (1) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643-1648.
- (2) Odagi, M.; Furukori, K.; Watanabe, T.; Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16740-16745.
- (3) Watanabe, T.; Odagi, M.; Furukori, K.; Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 591-597.
- (4) Odagi, M.; Furukori, K.; Yamamoto, Y.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Iida, K.; Nagasawa, K. *in preparation*.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

受賞関連

①滝澤 忍 准教授 (A02班) が 15th Tetrahedron Symposium において「Elsevier Best Poster Prize」を受賞されました。

②滝澤 忍 准教授 (A02 班) が シンポジウム モレキュラー・キラリティー 2014 において「ポスター賞」を受賞されました。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第4回公開シンポジウム 『分子活性化-有機分子触媒 合同シンポジウム』 A03 班 佐藤敏文 (北大院工)

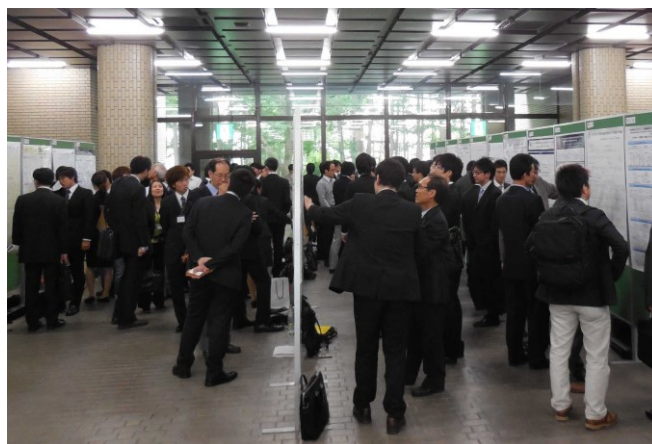
平成 26 年 6 月 20 日 (金) と 21 日 (土) の 2 日間、北海道大学学術交流会館において、第 4 回公開シンポジウムを開催しました。今回は、「新学術領域研究・直截的物質変換をめざした分子活性化法の開発」と本新学術領域研究との合同シンポジウムとして開催しました。梅雨のない北海道で曇り空の天候と残念でしたが、ポプラの綿毛が飛び交う中、シンポジウムには 300 名以上 (大学関係: 164 名、企業: 15 名、学生: 128 名) の皆様にご参加頂きました。



講演会場の様子

本シンポジウムは新しい化学結合変換反応を開拓し、物質変換手法をより直截的なものに刷新することを最

終目標とする新学術領域・分子活性化と、有機分子触媒をキーワードとして「モノづくり」の技術革新を最終目標とする本新学術領域との情報交換ならびに人的交流を意図して開催しました。本シンポジウムでは両新学術領域メンバーによる 28 件の発表と 78 件のポスター発表があり、金属触媒や有機分子触媒を中心とした様々な触媒を活用した物質変換反応や不斉合成反応に関する最新の研究成果が発表されました。講演会場では両新学術領域メンバーのみならず一般参加者からも活発な質疑があり、最新の研究成果を巡って熱い討論が交わされました。また、ポスター会場では、本年度から本新学術領域に加わった先生方の発表も有り、学生を含めた多くの参加者との熱のこもった議論が交わされました。ご講演頂きました先生方ならびにポスター発表の皆様にご改めまして御礼申し上げますと共に、300 名を超える参加者の皆様に感謝申し上げます。



ポスター会場の様子

初日の晩には両新学術領域から参加した研究者の親睦を深めるために懇親会を開催しました。当初の予想を超える 170 名以上の方々にご参加頂き、北の大地の食に舌鼓をうちながら、最新の研究に関する情報交換や人的交流が活発に行われました。評価者の方々からも更なる研究の発展を期待する助言や激励のコメント等も頂き、大盛況のうちにお開きとなりました。

本シンポジウムでは予期せぬハプニングもありましたが、お陰をもちまして盛況のうちを終えることが出来ました。今回の交流を通じて、両新学術領域の研究がさらに活発化し、発展していくことを願っております。

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