

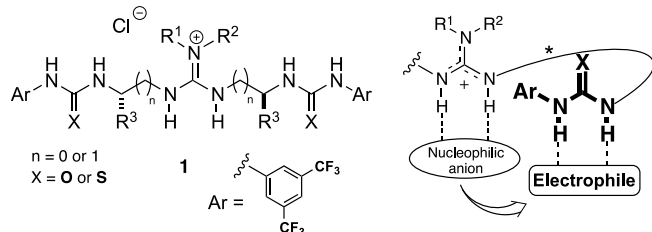
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

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)

私達は A03 班の「有機触媒による実践的物質合成」において、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、これまで研究を展開してきている。生理活性物質の合成においては、化合物自体が複雑な骨格を持ち多彩な官能基が存在する 경우가多く、用いる反応条件も限られる。従って、温和な条件下で官能基選択性に優れた触媒反応の開発が求められる。またより強力な生理活性創出のための構造展開の過程では、1 種類の触媒 (キラル源) から立体化学を含めた多様な化合物を合成できることができれば理想的である。

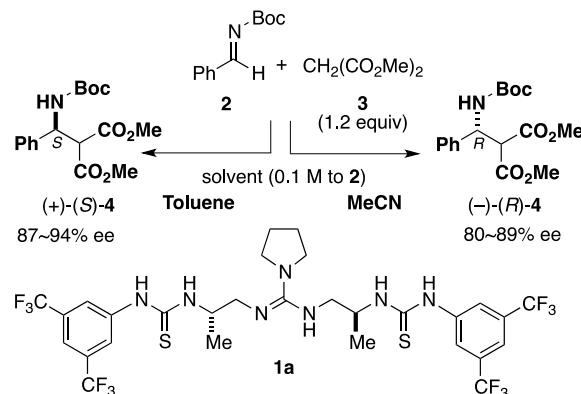
これまでに私達は、分子内でグアニジンおよび (チオ)ウレアの二つの官能基がアミノ酸由来の鎖状のキラルスペーサーで連結された官能基複合型触媒 **1** を開発してきた¹。本触媒は、求核剤と求電子剤をそれぞれの官能基で活性化することで、基質間同士の近接効果により触媒反応を著しく加速する。また本触媒は両官能基を連結するキラルスペーサーの構造自由度が大きいかにも関わらず、液-液や固-液 2 層系等の反応条件を適切に選択することで反応の遷移状態を制御し、様々な反応が立体選択的に進行する。



特に興味深いことに、種々の 1,4-付加型反応では、スペーサーがより長く構造自由度の大きい触媒 ($n = 1$) を用いることで、エナンチオ選択性が飛躍的に向上することを見いだした²。

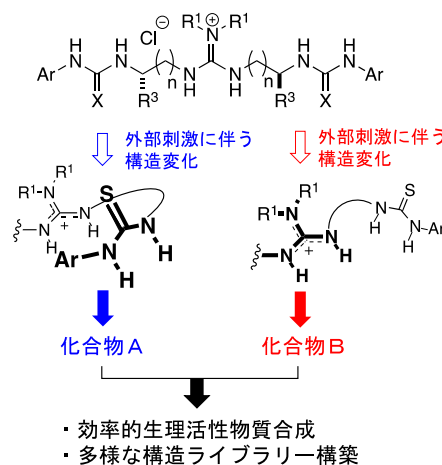
これらの触媒反応を詳細に検討している過程で、反応の外部刺激の一つである溶媒により触媒中のキラルスペーサーは、特異的に反応遷移状態のコンフォメーションを制御することがわかった。即ちイミン **2** とマ

ロン酸エステル **3** との Mannich 反応において、溶媒を変化させるだけで一つのキラル源である触媒 **1a** から両鏡像体生成物 **4** が高いエナンチオ選択性でそれぞれ得られてくることを見いだした³。



この反応に関して熱力学的な解析を行った結果、エンタルピーに加えエントロピーも重要な役割を果たしていることも明らかとなった。

これらの知見は、反応中における外部刺激により触媒中のキラルスペーサーのコンフォメーションを制御することで反応のモードや立体選択性を制御できることを意味する。現在、触媒構造の変化を連続的に活用した生理活性物質の合成や、立体化学に着目した構造展開について検討を行っている⁴。



- (1) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643-1648.
- (2) Sohtome, Y.; Shin, B.; Horitsugi, N.; Takagi, R.; Noguchi, K.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7299-7303.
- (3) Sohtome, Y.; Tanaka, S.; Takada, K.; Yamaguchi, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254-9257.
- (4) Sohtome, Y.; Horitsugi, N.; Takagi, R.; Nagasawa, K. *Chem Lett.* **2011**, *40*, 843-845.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

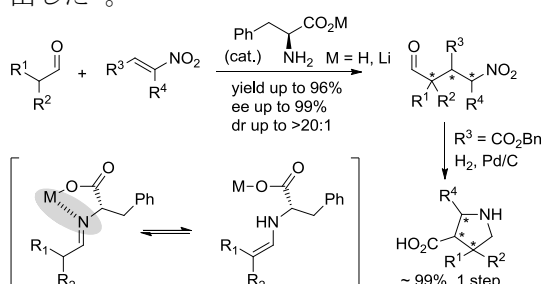
第一級アミノ酸およびその塩を触媒として用いる 不斉合成

A01 班 吉田雅紀 (北大院工)

有機分子触媒が注目を集めるきっかけとなったイミニウム-エナミン型不斉有機分子触媒反応に対しては、触媒としてプロリンとその類縁体やイミダゾリジノン類といった第二級アミン類がほぼ独占的に用いられてきた。一方、不斉触媒の開発においてしばしばお手本とされる酵素のほとんどはタンパク質であり、20種類の α -アミノ酸から巧みに組み上げられているが、その内、第二級アミノ酸はプロリンのみであって、その他19種類はすべて第一級アミノ酸であることから、第一級アミノ酸もまた不斉触媒として利用できることが十分に期待できる¹。我々は、第二級アミンによる有機分子触媒反応では困難な反応の達成および新規反応の開発を目指し、第一級アミノ酸を基本骨格とした新たな触媒の開発に取り組んできた。本稿では最近得られた研究成果について報告する。

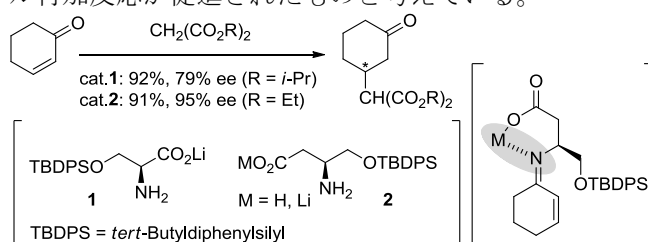
[1] 第一級 α -アミノ酸およびその塩を利用した有機分子触媒反応による不斉四級炭素の構築

アルデヒドからエナミンを発生させ、ニトロアルケンへのマイケル付加を行う反応では、合成中間体として有用な γ -ニトロアルデヒドが得られる。第二級アミンを触媒として用いた場合、立体的に嵩高い基質である α 位分岐型アルデヒドを用いると、触媒とのイミニウム塩の形成が立体障害により阻害され、エナミンが生成しづらくなるため目的生成物を得ることは困難となる。我々はこの問題に対し、触媒として第一級 α -アミノ酸を用いることによりイミン形成時の立体障害の問題を解消するとともに、分子内の酸性官能基によって効果的にイミンを活性化してエナミンの生成を促進する戦略を立てた。検討の結果、第一級 α -アミノ酸を水酸化リチウムで処理するだけで得られるアミノ酸リチウム塩を触媒として用いると、不斉マイケル付加反応が良好に進行し、四級炭素を有する γ -ニトロアルデヒドが高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを見出した。また、基質として β -ニトロアクリル酸ベンジルを用いることによって得た、ベンジロキシカルボニル基を有する γ -ニトロアルデヒドを水素添加条件で還元することにより、一段階で合成中間体として有用なピロリジン-3-カルボン酸へと変換できることを見出した²。



[2] 第一級 β -アミノ酸およびその塩を利用したイミン型有機触媒反応

光学活性なアミンを触媒として用いるエノンへの求核剤によるマイケル付加反応は、不斉有機分子触媒開発の際の指標としてしばしば利用される。我々はシクロヘキセノンへのマロン酸エステルの付加反応を利用し、第一級アミノ酸を不斉触媒として用いる検討を開始した。種々検討を行ったところ、L-セリンから合成したアミノ酸塩 **1** が良好な不斉触媒となることを見出した。さらに検討を続け、第一級 β -アミノ酸およびその塩の混合物である触媒 **2** を新規に合成し反応に用いたところ、触媒 **1** よりも高エナンチオ選択的にマイケル付加体を与えることが分かった³。これらの反応では、基質と触媒からイミン中間体が形成されるとともに、リチウム塩を介したアミノ酸部位と側鎖の位置の固定およびイミンの活性化によって、求核剤によるマイケル付加反応が促進されたものと考えている。



以上に示した反応中間体の構造はいずれも推測の域を出ないものであるため、現在、A01 班での共同研究により計算化学を利用した反応機構の解明に取り組んでいる。また、第一級 α -アミノ酸よりも触媒設計の自由度が高い第一級 β -アミノ酸に焦点を当て、不斉有機分子触媒の開発を行っている。

- (1) 第一級アミンを不斉触媒として用いる反応に関する Review: (a) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821. (b) Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047-2053. (c) Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 1919-1930.
- (2) (a) Sato, A.; Yoshida, M.; Hara, S. *Chem. Commun.* **2008**, 6242-6244. (b) Yoshida, M.; Sato, A.; Hara, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 3031-3036. (c) Yoshida, M.; Kitamikado, N.; Ikehara, H.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2305-2309. (d) Yoshida, M.; Masaki, E.; Ikehara, H.; Hara, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5289-5298.
- (3) (a) Yoshida, M.; Narita, M.; Hirama, K.; Hara, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7297-7299. (b) Yoshida, M.; Narita, M.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513-8517.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

加納 太一 講師 (A01 班) らの論文「Stereoselective Synthesis of Cyclic Amino Acids via Asymmetric Phase-transfer Catalytic Alkylation」が、*Organic & Biomolecular Chemistry* 誌の Front Cover に選定されました。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第5回有機触媒シンポジウム・第2回公開シンポジウム

A01 班 秋山隆彦（学習院大理）

平成24年10月26日（金）と27日（土）の2日間、学習院大学において、第5回有機触媒シンポジウム・第2回公開シンポジウムを開催しました。今回は、5年前から毎年開催している有機触媒シンポジウムと新学術領域研究の公開シンポジウムを兼ねて1日半のシンポジウムとして開催し、公募班のメンバーによる17件の研究報告、41件のポスター発表、更に2件の招待講演の3本立てで行いました。

公募班のメンバーからは、研究の背景から始めて、本学術領域研究での研究目標、更に研究成果まで熱のこもった講演が行われました。本学術領域研究の公募研究は、開始してまだ半年あまりですが、既に着実な進展が見られる研究者も多く、「有機分子触媒」分野の今後の更なる大きな進展が期待される内容でした。

ポスター発表会場は、狭いながら、ポスターボードの前には多くの方があふれ返り、熱い議論が交わされており、多くの学生も熱心に議論に参加しており、有機分子触媒の研究に向けた熱い思いが感じられました。更に、このポスター発表の中から、4件の優れたポスター発表を選定し、優秀ポスター賞として表彰しました。



吉田 潤一先生による特別講演



講演中の参加者の様子



招待講演者である満田 勝氏の挨拶



優秀ポスター賞受賞者 記念撮影

今回のシンポジウムには、学生と企業の研究者も含めて190名を超える方々に参加していただく事ができ、とても有意義な2日間となりました。

初日のシンポジウム終了後には、学習院大学内の輔

仁会館において、懇親会を開催しました。総勢102名の方が出席し、大盛況でした。評価者の方々からもシンポジウムに対する意見並びに更なる研究の発展を期待するご助言等もあり、更には激励のコメント等もあり、大盛況のうちに修了いたしました。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

名古屋メダルセミナーならびにメダル授与式

A01 班 浦口大輔（名大院工）

（公財）万有生命科学振興国際交流財団の多大なるご支援のもと、第18回名古屋メダルセミナーが11月8日に名古屋大学・坂田・平田ホールで開催され、有機化学を専門とし今後の活躍が期待される若手研究者に



授賞式後の記念撮影

右から：野依特別教授、寺田教授、

Knoche1 教授、秋山教授、小谷財団代表理事



平成24年11月9日
中日新聞掲載記事

対して授与される名古屋シルバーメダルが、本新学術領域を代表する秋山教授(A01 班)ならびに寺田教授(A01 班)に贈られました。両教授が同時期に開発した有機分子触媒、特にキラル Brønsted 酸触媒に関する研究成果が高く評価され、同時にご受賞されましたこと、誠にありがとうございます。有機分子触媒関連分野でのご受賞は丸岡啓二教授（京大院理：第10回）に続き二度目となりますが、本領域の勢いを強く印象づけるご受賞であり、領域メンバーの一員として大変誇らしく思います。授賞式に先立って開催されたメダルセミナーでは、秋山教授は「Control of Stereochemistry by Chiral Brønsted Acid Catalyst」と題し、受賞研究の原点となった Brønsted 酸触媒のご研究から、キラル Brønsted 酸触媒として開発されたキラルリン酸の化学を概観するとともに最新の研究成果を紹介されました。寺田教授は「Enantioselective Catalysis by Chiral Brønsted Acids and Bases」と題し、キラルリン酸触媒ならびに有機塩基触媒として開発された軸不斉グアニジン触媒について、その設計指針から最新の研究成果までを網羅的に述べられました。

改めまして両先生のご栄誉を祝福いたしますとともに、今後の益々のご研究の発展を祈念しております。

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