



有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 5

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

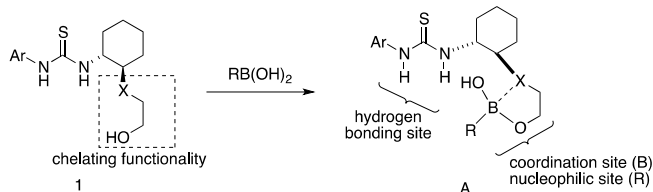
2012 May

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

分子間相互作用ネットワークを駆使した 革新的有機分子触媒による新反応開発 A02 班 竹本佳司(京大院薬)

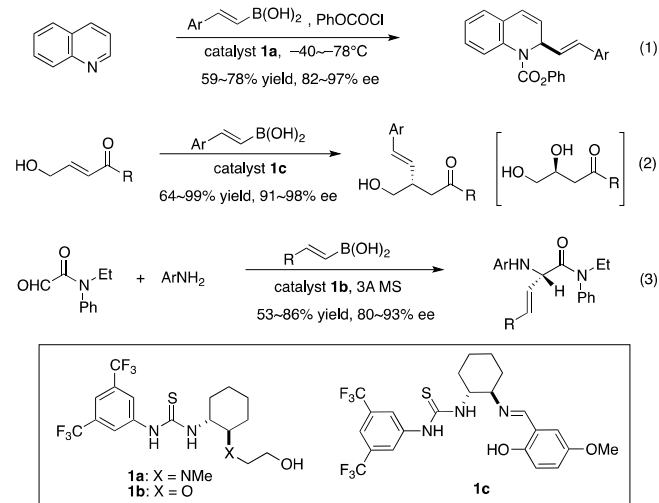
これまでの効率のみを追求した「モノづくり」から、資源と環境の持続性を保証した「モノづくり」への変換が、有機合成化学における 21 世紀の最重要課題である。このような合成化学の未来像に向けて、本領域の A02 班では「有機分子触媒による分子変換システム開発(反応開発)」を推進しており、我々の研究室では酵素反応で見られる高次の分子間相互作用ネットワークを駆使した触媒設計と反応開発を主眼として研究を行ってきた¹⁾。本稿では、有機ホウ酸試薬を活性化する有機触媒分子の設計と触媒的不斉反応への応用例について我々の研究成果を紹介したい。

有機ホウ酸はその使い勝手の良さから合成反応に汎用されているが、通常反応系内で活性化するために金属触媒を添加する必要がある。一方、ホウ素試薬の活性化に金属触媒を必要としない反応としてペタシスボロン酸-マンニッヒ反応が知られている。しかし、この反応が効果的かつ立体選択的に進行するためには、反応部位の近傍に水酸基など適切な官能基の存在が必須である。そこで、我々は反応と基質の適用範囲拡大を目指して、有機ホウ素試薬を活性化する機能と反応基質を認識する機能を 1 つの触媒に組み込んだ新しい触媒設計に取り組んだ。触媒設計の指針は、基質認識能を有するチオウレア部位の近傍に反応試薬に含まれるホウ素原子を共有結合や配位結合を介して捕捉できる官能基を導入するという単純なものである。



まず、アルケニルホウ酸を求核剤に用いてキノリンの 2 位へのアルケニル化反応を検討した。キノリン窒素原子の活性化剤として PhOCOC1 存在下に、2-ヒドロキシエチル基を有するアミノチオウレア触媒 **1a** を添加すると高い鏡像体過剰率で付加体が得られることを見出した(式 1)²⁾。当初は、触媒のチオウレア部位が中間に生じるキノリニウム塩のカルボニル基と水素結合を介して、また触媒のアミノアルコール部が有機ホウ素

試薬とキレートすることにより、求電子剤と求核剤が同時に活性化され反応加速と立体制御が可能になったと考えていた。その後、キノリニウム塩のカルボニル基はチオウレアと相互作用しないことが判明した。現時点では対アニオンである塩素アニオンがチオウレアと水素結合し、さらにキノリニウム塩と電荷相互作用した 4 成分からなる強固な遷移状態が形成されることで立体が制御されているものと考えている。次に、分子内に水酸基を有するエノン体へのアルケニル基のマイケル付加反応を検討した(式 2)³⁾。この反応ではペタシス反応と同様に反応基質の水酸基に有機ホウ素試薬が配位することが重要ではあるが、触媒が存在しなければ反応は全く進行しない。本反応では、フェノール性水酸基を有する触媒 **1c** の添加によりマイケル付加体が収率良く高エナンチオ選択的に生成するが、アミノチオウレア触媒を用いると 1, 2-ジオール体が収率良く得られる。触媒の構造を一部変えることで全く異なる生成物を与える点で興味深い触媒反応と言える。最後に紹介する反応は、 α -イミノカルボン酸誘導体のアルケニル化反応である(式 3)⁴⁾。この反応は活性イミンへの求核付加反応であるが、触媒 **1b** と基質としてエステルではなくアミドを用いることで良好なエナンチオ選択性を実現できた。本法は単純なアミド体のみならず、ジペプチド体あるいはトリペプチド誘導体に対しても適用可能であり、 α -アルケニルアミノ酸を組み込んだオリゴペプチド合成へと展開することができた。



今後は、有機ホウ酸以外の不活性試薬を有機触媒反応に活用しうる新しい活性化機構の開拓に挑戦したい。

(1) For reviews: (a) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593-601. (b) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc.*

Jpn. 2008, 81, 785-795.

(2) Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6686-6687.

(3) Inokuma, T.; Takasu, K.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* 2009, 11, 2425-2428.

(4) Inokuma, T.; Suzuki, Y.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Chem. Asian J.* 2011, 6, 2902-2906.

◆◆◆ 平成 24 年度 班員紹介 ◆◆◆

A01 班「有機分子触媒の制御システム設計開発」

寺田 眞浩 (東北大学大学院理学研究科・教授)
秋山 隆彦 (学習院大学理学部・教授)
浦口 大輔 (名古屋大学大学院工学研究科・准教授)
山中 正浩 (立教大学理学部・准教授)
吉田 雅紀 (北海道大学大学院工学研究院・助教)
小笠原 正道 (北海道大学触媒化学研究センター・准教授)
是永 敏伸 (岩手大学大学院工学研究科・准教授)
鳴海 哲夫 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所・助教)
山田 眞二 (お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科・教授)
波多野 学 (名古屋大学大学院工学研究科・准教授)
加納 太一 (京都大学大学院理学研究科・講師)
村井 健一 (大阪大学大学院薬学研究科・助教)
今田 泰嗣 (大阪大学大学院基礎工学研究科・准教授)
松原 亮介 (神戸大学大学院理学研究科・准教授)
植田 光洋 (大阪府立大学大学院理学系研究科・助教)
御前 智則 (兵庫県立大学大学院物質理学研究科・助教)
矢内 光 (東京薬科大学薬学部・助教)
坂田 健 (星薬科大学薬学部・准教授)
田中 富士枝 (沖縄科学技術大学院大学生体制御分子創製化学・准教授)

A02 班「有機分子触媒による分子変換システム開発」

北 泰行 (立命館大学薬学部・教授)
竹本 佳司 (京都大学大学院薬学研究科・教授)
川端 猛夫 (京都大学化学研究所・教授)
根東 義則 (東北大学大学院薬学研究科・教授)
金井 求 (東京大学大学院薬学系研究科・教授)
三宅 由寛 (東京大学大学院工学系研究科・助教)
工藤 一秋 (東京大学生産技術研究所・教授)
矢倉 隆之 (富山大学大学院医学薬学研究部・教授)
柴田 哲男 (名古屋工業大学大学院工学研究科・教授)
滝澤 忍 (大阪大学産業科学研究所・准教授)
雨夜 徹 (大阪大学大学院工学研究科・助教)
菅 誠治 (岡山大学大学院自然科学研究科・教授)
徳永 信 (九州大学大学院理学研究院・教授)
田中 正一 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)
中島 誠 (熊本大学大学院生命科学研究部・教授)

A03 班「有機分子触媒による実践的有用物質合成」

林 雄二郎 (東京理科大学工学部・教授)
岩渕 好治 (東北大学大学院薬学研究科・教授)
砂塚 敏明 (北里大学大学院感染制御科学府・教授)
長澤 和夫 (東京農工大学大学院工学研究院・教授)
佐藤 敏文 (北海道大学大学院工学研究院・准教授)
岡 夏央 (岐阜大学工学部・准教授)
間瀬 暢之 (静岡大学工学部・准教授)
原口 直樹 (豊橋技術科学大学大学院工学研究科・助教)
小槻 日吉三 (高知大学・副学長)
畑山 範 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)
石川 勇人 (熊本大学大学院自然科学研究科・准教授)
濱島 義隆 (静岡県立大学薬学部・准教授)
鈴木 由美子 (上智大学理工学部・准教授)

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

第 1 回全体会議 (公開にて開催)

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：下記の領域 HP にプログラムを公開しました。<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

第 1 回 有機分子触媒 若手セミナー

日時：平成 24 年 9 月 8 日(土)～9 日(日)

会場：リゾートホテル ラフォーレ那須

<http://www.laforet.co.jp/lfhotels/nas/>

本セミナーは非公開で開催します。

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