



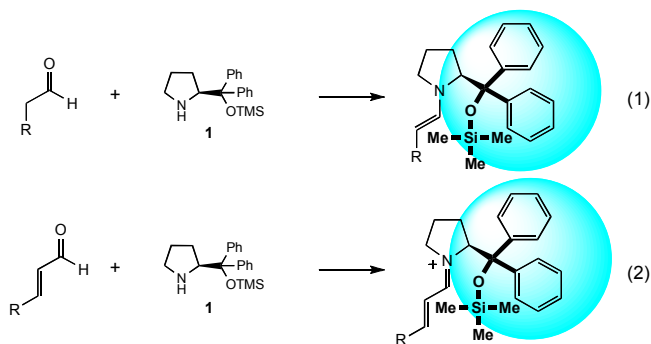
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機触媒を用いた有用物質の独創的合成

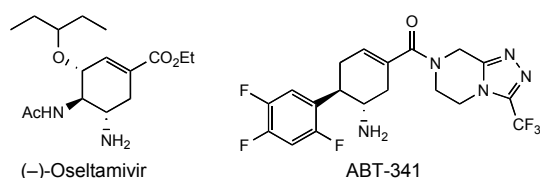
A03 班 林 雄二郎 (東理大工)

A03 班では「有機触媒による実践的有用物質合成」を目指している。我々の研究室では、有用物質として、生物活性天然有機化合物、医薬品、およびその中間体を選び、新規有機触媒の開発から、有用化合物の実践的な合成まで幅広く研究を行っている。ここでは、我々の最近の研究成果について報告する。

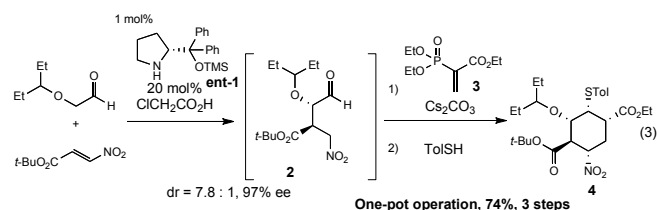
これまで難しかった変換反応を実現できれば、多段階を要していた化合物の合成を短工程で行う事ができるようになる。優れた反応・触媒の開発は有機化学の重要な研究対象である。我々は新規触媒の開発について研究を行い、diphenylprolinol silyl ether **1** を開発し、この触媒が多くの不斉触媒反応に有効であることを明らかにしてきた。本触媒はエナミンを経由する反応(式1)、またイミニウム塩を経由する反応の両方に有効に作用する(式2)。



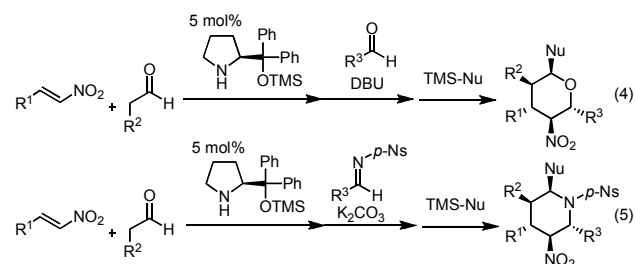
一方、one-pot 反応はいろいろな反応を1つの反応容器内で、連続的に行わせる反応であり、タンデム反応、カスケード反応等を含む概念である。途中の反応生成物を精製しないため、時間の短縮、用いる有機溶媒の削減、廃棄物の削減等、環境調和型反応である。我々は有機反応が one-pot 反応に適した触媒であることに着目し、我々の開発した触媒 **1** を用いた2ポットでのタミフル合成²、1ポットでのDPP4阻害剤であるABT-341³の合成を報告した。



これらの合成では、触媒 **1** によるアルデヒドとニトロアルケンとのマイケル付加体 **2** に対し、アクリル酸エステル誘導体 **3** とのマイケル反応を鍵反応として用いた。



最初のマイケル付加体に、アクリル酸エステル誘導体 **3** に変え、アルデヒドを作用させれば、ヘンリー反応に引き続く、分子内アセタール化により、ピランが光学活性体として得られる(式4)⁴。またアルデヒドに変え、イミンを作用させるとアザヘンリー反応に引き続き、アセタール化が進行し、光学活性ピペリジン環が生成する(式5)⁵。本反応は one-pot 反応であり、一挙に5つの連続する不斉点を有する化合物を、高いジアステレオ、およびエナンチオ選択性で合成できる。ピラン環、ピペリジン環を有する生物活性化合物が多く知られており、本手法はいろいろな誘導体が簡便に合成できる Combinatorial Chemistry に適した手法である。



今後も多くの不斉触媒反応を開発するとともに、有用な生物活性化合物の短工程での合成を目指して研究を行っていきたい。

(1) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4212-4215.

(2) (a) H. Ishikawa; T. Suzuki; Y. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1304-1307. (b) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12616-12626. (c) Ishikawa, H. Bondzic, B. P.; Hayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6020-6031.

(3) Ishikawa, H.; Honda, M.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2824-2827.

(4) Ishikawa, H.; Sawano, S.; Yasui, Y.; Shibata, Y.;

Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3774-3779.
 (5) Urushima, T.; Sakamoto, D.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4588-4591.

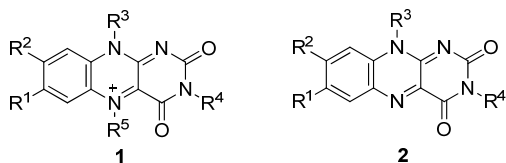
『本研究ならびに関連する研究業績により、林教授は「平成 23 年度 井上学術賞」を受賞されました。』

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

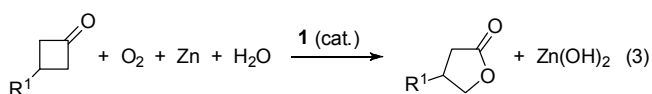
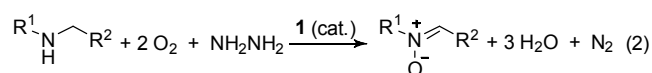
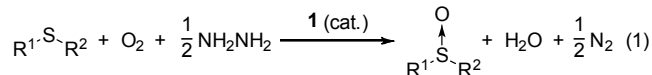
有機分子触媒による 酸素酸化分子変換システムの開発 A01 班 今田 泰嗣 (阪大院基礎工)

A01 班「有機分子触媒の制御システム設計開発 (触媒開発)」では、有機分子触媒の設計開発を主たる研究項目とし、有機分子触媒の新規機能創成を図っている。我々の研究グループでは有機分子触媒による酸素分子の直接的な活性化とこれを利用した酸素酸化分子変換システムの開発を主眼として研究を進めている。本稿では、フラビン分子触媒による酸素酸化反応の開発について紹介したい。

フラビン分子 **1** および **2** は生体内で酸素分子を活性化して異物の酸化代謝を司っているフラビン酵素の活性部位のモデル化合物である。フラビン分子 **1** が過酸化水素を酸化剤とするスルフィドやアミンの酸化反応において有機分子触媒として機能することは知られていたが¹、フラビン分子触媒による酵素型の酸素酸化反応の報告例はなかった。



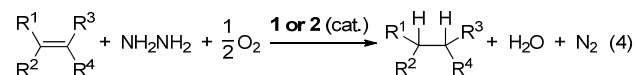
我々はフラビン酵素反応における NADPH に代わる還元剤の探索を行い、ヒドラジンをを用いることによりスルフィドやアミンの酸素酸化反応² (式 1 および 2) が、亜鉛を用いることによりケトンの酸素酸化 Baeyer-Villiger 反応³ (式 3) がそれぞれ効率よく進行することを明らかにした。これらの反応は、常圧の酸素あるいは空気を酸化剤として、有機分子触媒により温和な条件で進行し、有害な廃棄物を生じないなどの特徴を持つグリーン酸化反応である。



式 3 では、オレフィン、アルコール、スルフィドなどの被酸化性官能基の存在下でもケトンが優先して酸化される酵素類似の特異な選択性を示す。

式 1 の反応を詳細に検証したところ、触媒サイクル

中でヒドラジンはジイミド (HN=NH) を中間体として 2 度の酸化型フラビンの還元に関与しており、最終的に窒素分子へと変換されることを明らかにした。ここで中間体として生成するジイミドは優れた水素供与体であり、これをオレフィンの水素化に利用すれば、酸素雰囲気下でヒドラジンを水素源とするオレフィンの水素化反応が効率よく進行する⁴ (式 4)。



ヒドラジンの酸素酸化で生成するジイミドを水素源とするオレフィンの水素化反応は、市販の四酪酸リボフラビンなどのリボフラビン誘導体 **2** を触媒として効率よく進行する⁵。従来、ジイミドによるオレフィンの水素化反応では、ジイミドの不均化反応のために大過剰のジイミド源を必要としていたが、本反応ではフラビン分子触媒上で生成するジイミドが触媒近傍でオレフィンを水素化するため、1~2 当量のみで効率よくオレフィンを水素化することができる。

水素ガスと金属触媒を用いる水素添加反応とは異なり、硫黄官能基を含むオレフィンも触媒毒とはならず水素化が効率よく進行するし、エポキシ、ベンジルエーテル、Cbz などの被還元性官能基を有する基質においてもオレフィンが選択的に水素化される。また、等量の重水素化ヒドラジンをを用いれば、オレフィンの重水素化を簡便に行うことができる。

今後はフラビン分子周辺への反応場の構築による触媒活性の向上、基質選択性の発現を目指して研究を推進していきたい^{5b}。

(1) Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Masui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5002-5003.

(2) (a) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2868-2869. (b) Imada, Y.; Iida, H.; Ono, S.; Masui, Y.; Murahashi, S.-I. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 136-147.

(3) Imada, Y.; Iida, H.; Murahashi, S.-I.; Naota, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704-1706.

(4) Imada, Y.; Iida, H.; Naota, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14544-14545.

(5) Imada, Y.; Kitagawa, T.; Ohno, T.; Iida, H.; Naota, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 32-35. (b) Imada, Y.; Iida, H.; Kitagawa, T.; Naota, T. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5908-5920.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①加納 太一 講師 (A01 班) が「デザイン型アミン有機触媒による精密有機合成の研究」の業績により、「平成 24 年度 文部科学大臣表彰若手科学者賞」を受賞されました。

②川端 猛夫 教授 (A02 班) が「Creation of Memory of Chirality Concept and Application to Asymmetric

Synthesis」の業績により、Molecular Chirality Award 2012 (Molecular Chirality Research Organization) を受賞されました。

③原口 直樹 助教 (A03 班) が「Synthesis of Main-chain Polymer of Chiral Imidazolidinone for Asymmetric Diels-Alder Reaction」の業績により、Molecular Chirality ASIA 2012 (Molecular Chirality Research Organization) においてポスター賞を受賞されました。

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。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

講演会

「進化する有機分子触媒—その最先端と展望—」

主催：日本化学会関東支部

協賛：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班ほか

日時：平成24年8月31日(金) 10:00-17:20

会場：日本化学会7階ホール (東京都千代田区神田駿河台1-5)

参加登録：日本化学会関東支部ホームページよりお申し込みください。<http://kanto.chemistry.or.jp/>

参加費：会員10,000円、学生1,000円

内容：プログラム詳細は下記HPをご覧ください。

[\[http://www.organocatalysis.jp/upload/file0000016.pdf\]](http://www.organocatalysis.jp/upload/file0000016.pdf)

10:00-11:00「触媒的不斉縮合反応—計算科学による活性化剤の設計と展開」(東京理科大学理学部応用化学科) 椎名 勇

11:00-12:00「固定化ペプチド触媒で酵素に迫る」(東京大学生産技術研究所) 工藤 一秋

13:00-14:00「有機触媒とone-pot合成」(東京理科大学工学部工業化学科) 林 雄二郎

14:00-15:00「アニオン認識を鍵とする有機カチオンの分子設計と応用」(名古屋大学大学院工学研究科) 大井 貴史

15:20-16:20「水素結合相互作用を駆動力とする触媒反応開発」(京都大学大学院薬学研究科) 竹本 佳司

16:20-17:20「キラルブレンステッド酸触媒による不斉合成」(東北大学大学院理学研究科) 寺田 眞浩

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