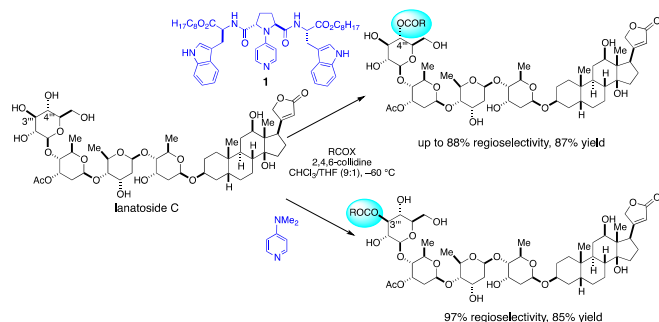


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

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)

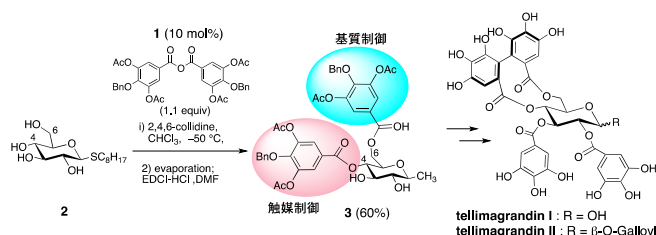
日本化学会は本年「化学の夢ロードマップ」を発表した。その中で「有機分子の自在変換触媒の開発」を2040年までの達成目標のひとつにあげている。「自在変換」とは様々な意味を含むと思われるが、その一つに多官能基性化合物の位置選択的官能基化が考えられる。A02 班では「有機分子触媒による分子変換システム開発」に取り組んでいるが、我々は位置選択的分子変換をテーマとしている。例えば糖類に数多く存在する水酸基の内、特定の水酸基上での官能基化の方法論開発に取り組んでいる。本研究は、糖類などの多官能基性分子を官能基の集合体として捉え、その位置選択的官能基化を触媒分子による基質分子の動的構造認識に立脚して行う『分子全体を見据えた分子変換の化学』の展開を意図している。

有機触媒 **1** を用いるグルコピラノースの位置選択的アシル化や鎖状ジオールのモノアシル化を報告した¹⁻⁴。本触媒は、グルコピラノースの中でも反応性が高い6位第一級水酸基ではなく、本来反応性の低い4位第二級水酸基上でほぼ完全な選択性でアシル化を起こす。本触媒による位置選択性制御の限界を見極めるべく、8つの遊離水酸基を持つ強心配糖体天然物、lanatoside Cのアシル化を検討した。触媒 **1** を用いると末端グルコピラノース部の4位 (lanatoside C の4'''位) で、最高88%の位置選択性でアシル化が進行する。一方、DMAP触媒によるアシル化は97%の位置選択性で3'''位選択的に進行する。これはlanatoside Cがその分子内水素結合により、3'''位が非常に高い反応性を持つためである。一方、触媒 **1** を用いると、この3'''位の非常に高い反応性(基質制御)を凌駕して、触媒制御による4'''位上でのアシル化が進行する。本法はアシルドナーとして酸無水物のみならず、混合酸無水物も利用でき、種々の

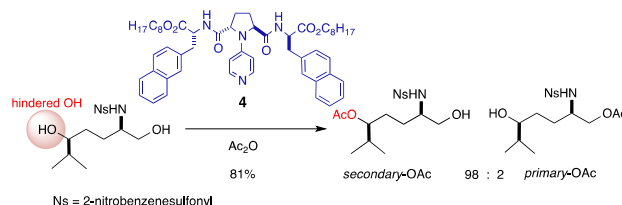


官能基を持つアシル基の4'''位選択的導入が可能である。一例として高度不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)を混合酸無水物法により4'''位選択的に導入し、lanatoside C-EPA ハイブリッドを、lanatoside Cから1段階で得た。

市販の octyl- β -D-thioglycopyranoside(**2**)を出発物質とし、その4, 6-位選択的なジガロイル化を鍵工程とする配糖体天然物 tellimagrandin I, II の全合成を行った。触媒 **1** の存在下、1.1 当量の保護した没食子酸無水物を用いて **2** のアシル化を行うと、4 位選択的なアシル化が進行する。系中で生成する保護没食子酸をそのまま縮合剤を用いて6位アシル化を行い、4,6-ジガロイル体 **3** を one-pot 60%の単離収率で得た。本分子変換では、4位のガロイル化は触媒制御で、6位のガロイル化は基質の反応性に準拠している。得られた **3** を常法に従い、tellimagrandin I および II に誘導した。



触媒 **4** は NHNs(Ns=-SO₂-2-NO₂-C₆H₄)基の窒素原子から4炭素離れた水酸基上でアシル化を起こす。立体障害のある第二級水酸基でも、第一級水酸基に優先してアシル化を受ける。NHNs 基と水酸基間距離が1炭素短い基質を用いると、この位置選択性は消失する。このように、触媒 **4** は NHNs 基と水酸基間の距離を厳密に見分けてアシル化を起こす⁵。



以上の反応では、位置選択性発現の情報が触媒分子にうまくプログラムされている。本研究では、このような基質認識パターンを触媒分子にプログラムし、必要な活性中心を組み合わせた有機触媒を創製することにより、基質本来の反応性とは独立した触媒制御による望む位置選択性を発現する種々の位置選択的分子変換触媒の開発を目指している。

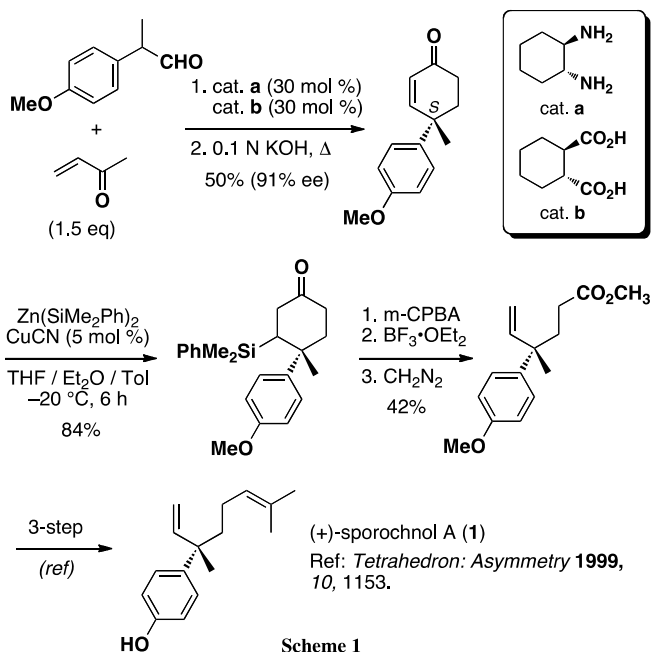
- (1) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.
- (2) Ueda, Y.; Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802-8805.
- (3) Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *5*, 827-831.
- (4) Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4888-4892.
- (5) Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6981-6983.

『Creation of Memory of Chirality Concept and Application to Asymmetric Synthesis』の業績により、川端 教授は Molecular Chirality Award 2012 (Molecular Chirality Research Organization) を受賞されました。』

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

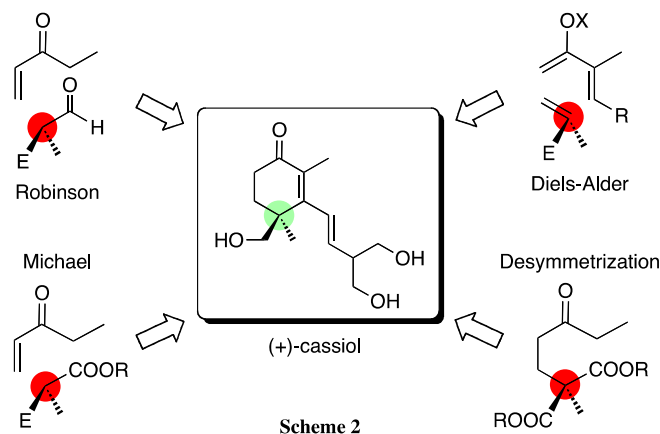
有機不斉触媒反応を活用した生理活性天然物の合成研究 A03 班 小槻 日吉三 (高知大理)

我々の研究室ではこれまで、新規有機不斉触媒の開発、及びそれを利用した新規不斉合成反応の開発に興味をもち、独自の研究を展開してきている。また、その応用として、生理活性天然物の合成研究を精力的に行っている¹。最近では、ジアミン系有機不斉触媒を用いた不斉 Robinson 型環化反応を開発し、それを利用した第四級不斉炭素中心含有海洋産天然物(+)-sporochinol A (1)の簡便合成にも成功している(Scheme 1)²。



本稿では、第四級不斉炭素中心を有する生理活性天然物の合成を主要なテーマとして、我々独自のアプローチを紹介する。天然には第四級不斉炭素中心を有する生理活性物質が多数存在し、医薬品材料のリード化

合物となるものも多い。このような化合物を合成する上で、第四級不斉炭素中心を望む立体配置で構築することは最重要事項であり、有機合成化学者に極めてチャレンジングなテーマを投げかけている。合成戦略的には種々の手法が考えられるが、我々は有機不斉触媒反応の活用に多大な関心を寄せている³。(+)cassioid を例にコンセプトをまとめると Scheme 2 のようになる。



1. Robinson 型環化反応：この手法の優位性は Scheme 1 の結果からも明らかであり、現在、この触媒システムを利用して、主にアルカロイド系天然物をターゲットとして汎用性の拡張を目指した研究を進めている。
2. Diels-Alder 反応：我々は既に、キラルチオ尿素触媒を活用したカルボニル基の活性化を基軸として、不斉ヘテロ Diels-Alder 反応の開発に成功している⁴。この延長として、現在、オキシインドール-3-メチレン化合物をジエノフィルとするスピロ置換型オキシインドール類の簡便合成法の開発を行っている。
3. 非対称化 (desymmetrization)：この手法は、アトムエコノミーの観点からも極めて興味深い。その手がかりを得るべく、3 位に種々の置換基を有するシクロブタン類を基質とする Baeyer-Villiger 酸化の検討を行った。その結果、過酸化水素-エーテル溶液/チオ尿素触媒によるシステムが有効なことをみつけている⁵。
4. Michael 付加反応：立体障害の大きな基質を用いる不斉 Michael 付加反応は極めて難易度が高い。我々は、現在、その実現に向けて有効な触媒開発を進めている。

- (1) 小松巧征, 生島英明, 奥山敦史, 仲村睦美, 小槻日吉三 有機合成化学協会誌 **2009**, *67*, 65-75.
- (2) Inokoishi, Y.; Sasakura, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1616-1619.
- (3) Kotsuki, H.; Sasakura, N. Asymmetric Organocatalysis for the Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers, In "New and Future Developments in Catalysis", Suib, S. L. (Ed.), Elsevier, in press.
- (4) Mori, K.; Yamauchi, T.; Maddaluno, J.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2011**, 2080-2084.
- (5) Sasakura, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *RSC Advances*, in press.

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第1回全体会議 A02 班 竹本佳司（京大院薬）

平成24年6月8日(金)と9日(土)の2日間、京都大学薬学研究科の記念講堂にて第1回全体会議を開催しました。本会議では、12名の計画班の研究代表者とともに、平成24年度より新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」に新たに加わった35名の公募班の研究代表者が一堂に会して、各自がこれまでの研究成果を報告するとともに、今後新学術領域研究として取り組む研究課題について発表しました。



公募班員の加入により各人が得意とする研究領域と合成ノウハウは確実に幅広いものとなり、すそ野の広がりを感じました。また、47名の班員の中には、次世代を担う若い先生が相当数加わっておられ、その若手研究者の意気軒昂な発表から、その熱意を実感することもできました。さらに、本学術領域で奨励している班員間の共同研究をすでに実施している研究報告も幾つかあり、近い将来には共同研究ならではの新たな発見と革新的な技術の創出が十分に期待されます。本全体会議の企画当初は非公開で実施する予定でしたが、大学内で会議を実施すること、また近隣に企業研究所が多数あることなどを考慮して、一般公開で開催することにしました。結果はその予想をはるかに上回り、学生と企業研究者を含めて190名を越える方々に参加していただくことができました。会議中の2日間ともに活発な議論が展開され実りの多い会合となり、大盛況のうちに全体会議を終えることができました。



初日の会議終了後には、京都大学楽友会館において懇親会を開催しました。定員80名の会場に総勢95名の方が出席し、懇親会場も大盛況でした。評価者の先生方からは、全体会議のご感想ならびに今後この研究領域が目指すべき方向性などについて貴重なご助言ならびにご提案を頂くとともに、活発な意見交換が行われました。第1回全体会議を通して、評価者ならびに領域代表からお伺いしたお話を要約すれば、この新学術領域「有機分子触媒」のモットーは、「自分に良し」「班員に良し」「社会に良し」と言ったところではないでしょうか。

◆◆◆ 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>」
椎名 勇（東京理科大学・理学部）
工藤 一秋（東京大学・生産技術研究所）
林 雄二郎（東北大学・大学院理学研究科）
大井 貴史（名古屋大学・大学院工学研究科）
竹本 佳司（京都大学・大学院薬学研究科）
寺田 眞浩（東北大学・大学院理学研究科）

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）

- 主催： 有機触媒研究会・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・有機合成化学協会
日時： 平成24年10月26日(金)～27日(土)
会場： 学習院大学 西5号館201
（東京都豊島区目白1-5-1）
JR 山手線 目白駅より徒歩5分

シンポジウム講演：

- 特別講演 吉田 潤一（京大院工）
- 招待講演 満田 勝（株式会社カネカ）
- 依頼講演 今田 泰嗣（阪大院基礎工），工藤 一秋（東大生技研），小槻 日吉三（高知大理），鈴木 由美子（上智大理工），田中 正一（長崎大院医歯薬），田中 富士枝（OIST），徳永 信（九大院理），中島 誠（熊本大院生命），畑山 範（長崎大院医歯薬），波多野 学（名大院工），間瀬 暢之（静岡大工），三宅 由寛（東

大院工), 村井 健一 (阪大院薬), 矢倉 隆之 (富山
大院医薬), 矢内 光 (東京薬大薬), 山田 眞二 (お茶
大院人間科学), 吉田 雅紀 (北大院工)

ポスター発表:

ポスター発表申込: 当領域公式HPよりお申込み下さ
い。 <http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切: 9月14日(金)ただし、発表
件数に限りがありますので(80件まで)、お申込み多
数の場合は、上記の期限前であっても申込を締切らせ
ていただきます。

予稿原稿締切: 9月28日(金)までに当領域公式HP
よりアップロードしてください。

参加申込: 当領域公式HPよりお申込み下さい。

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

参加申込締切: 10月9日(火)

参加費: 無料

懇親会: 2012年10月26日(金) 18:00~20:00

「学習院大学 輔仁会館1階」にて。会費:一般 5,000
円、学生 2,000円

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