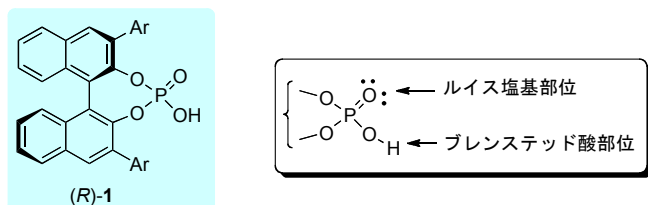


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラルプレnstेटド酸触媒の 理論的制御システム設計

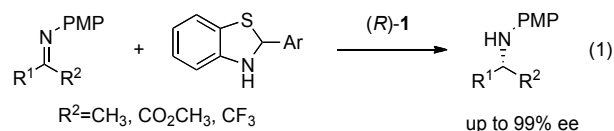
A01 班 秋山 隆彦 (学習院大理)

本領域研究は、革新的な科学技術の開拓による「モノづくり」の新たな未来像の創出を目指している。その中で、「A01 班では、「有機分子触媒の制御システム設計開発 (触媒開発)」を推進している。我々のグループでは、(R)-BINOL 由来のキラル環状リン酸 **1** がキラルプレnstेटド酸触媒として優れた活性を示す事を、寺田らとほぼ同時期に見出し¹、キラルリン酸を不斉触媒として用いた不斉合成反応の開発研究を進めている²。リン酸は、ホスホリル基の酸素原子がルイス塩基部位として作用する、機能性のプレnstेटド酸触媒である事を、山中との共同研究で明らかにしている³。本稿では、近年進めているリン酸触媒反応の一部を紹介したい。



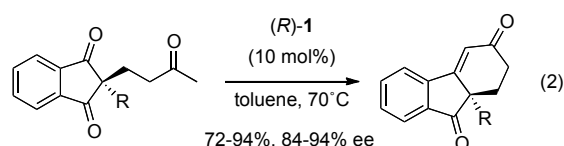
1. ベンゾチアゾリンを新たな水素供与体として用いたケトイミンの不斉還元反応

NADH による生体内での還元反応を模倣して、Hantzsch エステルを用いたリン酸触媒によるケトイミンの不斉還元が注目を浴びているが、我々は、新たな水素供与体として 2-アリアルベンゾチアゾリンが優れた水素供与体として機能する事を見出した⁴ (式 1)。アセトフェノン由来のケトイミンのみならず、 α -イミノエステル、トリフルオロ基の置換したケトイミンに対しても適用可能であり、対応するアミンが極めて高い光学純度で得られる事を見出した。また、脂肪族ケトンを用いる還元的アミノ化反応も達成した。ベンゾチアゾリンの 2 位置換基を選択する事により、多くの還元反応において Hantzsch エステルよりも高い不斉収率を実現する事ができた。



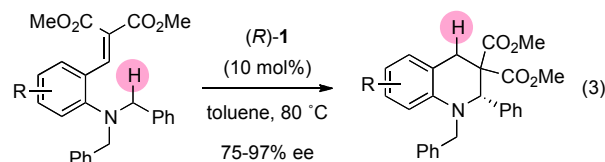
2. 分子内アルドール反応による非対称化反応

これまで、主にイミンに対する求核付加反応、付加環化反応を中心に進めてきたが、イミン以外の基質への展開も目指している。その中で、分子内アルドール反応によるトリケトンの非対称化反応化反応を報告した⁵ (式 2)。



3. [1,5]-水素移動反応を伴う分子内酸化還元反応

近年、金属触媒を用いた炭素-水素結合の活性化反応が活発に行われている。我々は、[1,5]-水素移動反応を伴う分子内酸化還元反応に着目して研究を進めており、今回、リン酸触媒を用いる事により、対応するキノリン誘導体が高い光学純度で得られる事を見出した。本反応において、エナンチオ選択的に炭素-水素結合が活性化されたものと考えられている。



リン酸は、反応の種類により 3,3'-位の置換基ならびにビナフチル骨格を適宜選択する事が必要である。しかし、その置換基効果は明確には理解されていないのが現状である。今後、共同研究による理論化学計算等の結果をもとに、基質/触媒との相互作用を明らかにし、触媒作用の本質を理解する事により、求める反応に最適なリン酸置換基の予測化を目指す。これにより、触媒反応の開発が大幅に効率化される事が期待される。更に、イミン以外の基質を用いた不斉触媒反応にも積極的に取り組み、リン酸触媒の基質適用範囲を更に拡大すると共に、新たなプレnstेटド酸触媒の開発を目指す予定である。

- (1) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- (2) For reviews: (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010. (b) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.
- (3) Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.

- (4) (a) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183.
 (b) Zhu, C.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846-1850. (c) Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180-8183. (d) Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4573-4575.
- (5) (a) Mori, K.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Noji, T.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9652-9654. (b) Akiyama, T.; Katoh, T.; Mori, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4226-4228.
- (6) Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166-6169.

『本研究ならびに関連する研究業績により、秋山教授は「平成24年度名古屋シルバーメダル」を受賞されます(受賞式は11月)。』

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

オキシド化合物を有機分子触媒とする 不斉アルドール反応の開発 A02 班 中島 誠 (熊本大院薬)

「塩基」は「酸」と並ぶ代表的な活性化剤であることから、不斉塩基を触媒とする反応例は枚挙に暇がない。しかしそこに登場する塩基触媒の多くは、文字通り塩基性化合物であるアミンや金属アルコキシドである。ところが最近、中性化合物でありながらルイス塩基としての機能を持つピリジン *N*-オキシドやホスフィンオキシドが、有機分子触媒として用いられるようになった。これらの化合物は、非プロトン性極性溶媒としてよく用いられる DMF、DMSO、HMPA と同様に、酸素原子とそれに隣接する原子との結合の分極に由来する高い求核性を持つため、トリクロロケイ素化合物のケイ素原子を求核攻撃して高配位シリカートを与えて活性化させる。こうした高配位シリカートを中間体とするルイス塩基触媒反応は、類似の化学変換を促すルイス酸触媒反応とは異なる特徴を持つことから、近年注目を浴びている。当研究室では *N*-オキシドやホスフィンオキシド等の有機オキシド化合物の触媒機能の開拓を中心に新しい反応開発に取り組んでおり、本領域の皆様をはじめ、多くの方々にそれらを活用してもらおうことを希望している。

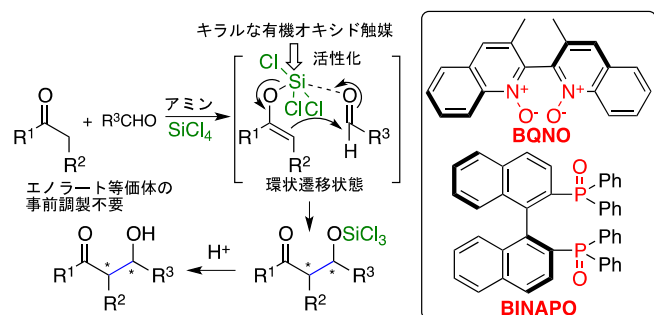
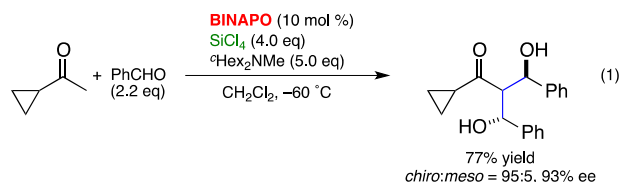


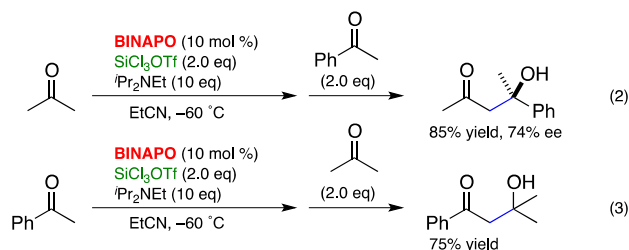
図1 有機オキシド化合物を触媒とする不斉アルドール反応

当研究室では、キラルなオキシド化合物を有機分子触媒として、カルボニル化合物から四塩化ケイ素により系内でエノールエーテルを調製することにより、エノラート等価体の事前調製を必要としない不斉アルドール反応が進行することを見出していた(図1)¹。

最近、アルドール供与体にα水素が複数ある場合は、一つのアルドール供与体に複数のアルドール受容体を反応させることが可能なことを見出した。例えば、メチルケトンを経質とした場合、同じ炭素に2回アルドール付加した生成物が得られる。立体選択性は、第一段階のアルドール反応では触媒の立体化学に支配されるが、第二段階のアルドール反応では中間体のモノアルドール体の立体化学に支配されている。BINAPOを触媒としたシクロプロピルメチルケトンに対するベンズアルデヒドの反応では、90%以上の高いジアステロおよびエナンチオ選択性が観測された(式1)²。本反応では3つの連続した不斉炭素を一挙に制御できることから、現在、連続する不斉中心を持つ生物活性物質合成への応用を検討している。



アルドール受容体としてのケトンの反応性は低いため、2種のケトン間の不斉反応の例は限られている。当研究室では、四塩化ケイ素より反応性の高いトリクロロシリルトリフラートが不斉アルドール反応におけるケイ素化試薬として有用であることを見出した³。これをアセトンとアセトフェノン間のアルドール反応に適用したところ、円滑に反応が進行し、しかも試薬を加える順序を変えるだけで、どちらがアルドール受容体または供与体として働くかを制御することができた(式2, 3)⁴。現在、立体選択性の向上を目指し、配位子のスクリーニングと反応条件の最適化を行なっている。



- (1) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605.
- (2) Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7992-7995.
- (3) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2834-2836.
- (4) Aoki, S.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5524-5526.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①秋山 隆彦 教授 (A01 班) と寺田 眞浩 教授 (A01 班) が平成 24 年度 名古屋シルバーメダル (万有生命科学振興国際交流財団) を同時受賞されます (受賞式は 11 月)。

秋山 隆彦 教授 (A01 班) は「Control of Stereochemistry by Chiral Brønsted Acid Catalyst」の研究業績によって、寺田 眞浩 教授 (A01 班) は「Enantioselective Catalysis by Chiral Brønsted Acids and Bases」の研究業績によってそれぞれ受賞されます。

<http://www.banyu-zaidan.or.jp/sympo/nagoya/index.html>

◆◆◆ 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)

時間を空間で制御する合成化学

○招待講演 満田 勝 (株カネカ)

医薬品プロセス化学の課題と

有機触媒への期待

○依頼講演 今田 泰嗣 (徳島大院ソシオテクノ), 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