

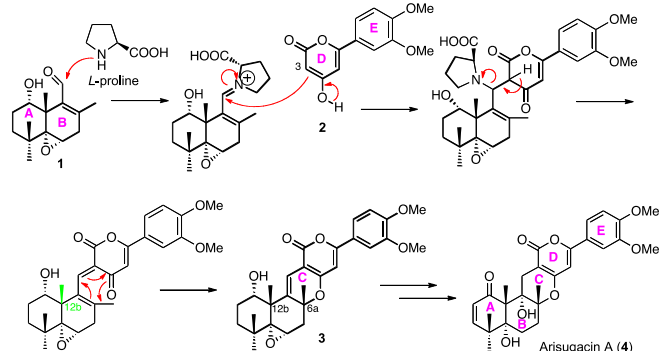
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機触媒を用いた創薬を指向した 生理活性天然物の実践的合成 A03 班 砂塚 敏明 (北里大生命研)

A03 班「有機触媒による実践的有用物質合成」の計画班に参画している。そこで我々は、創薬を指向して北里研究所で見出された特異な分子骨格を有し、しかも有用な生物活性を示す新規天然物を標的化合物として、様々な有機触媒を用いて実践的な新規分子骨格構築法の開発を行っている¹。また、我々の研究所には、様々な有用なマクロライド化合物 (Avermectin Leucomycin, Erythromycin 等) を有しており、それらは医薬、動物薬として使用されている。そこで、京都大学の川端先生との共同研究として、光学活性ピリジン誘導体を利用した Avermectin B2a の位置選択的アシル化反応を検討した。

[1]新規アセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤 Arisugacin 類の実践的合成

北里研究所において、AChE を強力かつ選択的に阻害する新規物質 Arisugacin 類が単離された。それらは、セスキテルペン骨格の AB 環と α -ピロン部分の D 環、それらが縮合してできたピラン環の C 環の 4 つの連続する環骨格を有する特徴的な構造を有する。そこで構造的にも活性的にも興味深い Arisugacin 類を標的化合物とし、有機触媒を用いた簡便かつ効率的で、しかも誘導体合成にも応用可能な全合成ルートの開発を行った。

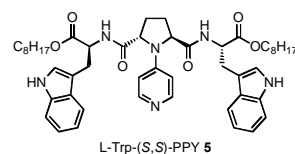


α -Ionone を出発原料として得られた α,β -不飽和アルデヒド **1** と α -ピロン環 **2** を用い種々カップリング反応を検討した所、THF 溶媒中有機触媒である L-proline を用い加熱還流することにより Arisugacin 骨格を有するオレフィン化合物 **3** を立体選択的に合成できた。そして 1 位の水酸基を反転させた後過酢酸により 12a 位に水酸基の導入、さらに 12 位水酸基のデオキシ化、最後に

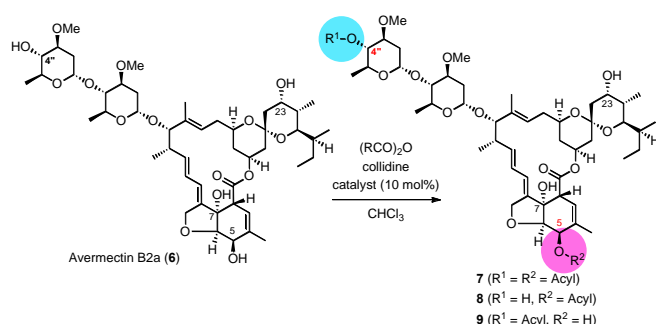
1 位水酸基をケトンに酸化、 α 位のフェニルセレンニル化、脱離によってエノンに変換することで Arisugacin A (**4**) の不斉全合成を達成した²。

[2]川端触媒を用いた有用マクロライドの位置選択的アシル化

複数の水酸基を有する生物活性天然物の位置選択的変換は、天然物を利用した構造活性相関研究において必須である。我々は、川端らによって開発された有機触媒である光学活性ピリジン誘導体 **5**³ を利用し、北里で発見された顕著な抗寄生虫活性、抗昆虫活性を有する Avermectin の天然テトラオール類縁体である Avermectin B2a (**6**) の位置選択的モノアシル化を検討した。



まず、**6** を CHCl_3 中、1 当量の無水酢酸、コリジン存在下、DMAP を用いて -40°C で撹拌したところ、5 位アセチル体と 4'' 位アセチル体の混合物 (**8** : **9** = 1.4 : 1.0) が、収率 61% で得られた。同様の条件下、L-Trp-(S,S)-PPY **5** を用いて反応させたところ、ジアセチル体 **7** の生成量が大幅に減少し、高収率かつ高位置選択的にモノアセチル体が得られた (78%, **8** : **9** = 15.5 : 1.0)。本触媒の立体異性体を計 4 種検討したところ L-Trp-(S,S)-PPY **5** が最も良い選択性、収率を示した。



次にアシル化剤に立体的に嵩高いイソ酪酸無水物を用いたところ、位置選択性が向上した。続いて電子吸引性のトリクロロ酢酸無水物を検討した。本反応では、DMAP を触媒に用いたところ、これまでと逆の 4'' 位選択的にモノアシル化が進行したが、ジアシル体が多量副生した。一方 **5** を用いたところ、これまでと同様に 5 位アシル体の生成比が向上したが、**9** が主生成物であった。次に、エナンチオマーである D-Trp-(R,R)-PPY **5** を用いたところ、DMAP よりも高収率、高選択的に **9** を得た。以上のように、アシル基および光学活性有機分子触媒の選択により Avermectin B2a の位置選択的アシル基導入が可能となった。

以上のように今後も、創薬を指向して様々な有機触媒を駆使して有用な生物活性化合物の実践的合成を目指して研究を行なって行きたい。

- (1) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Omura, S. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 302-314.
- (2) Sunazuka, T.; Handa, M.; Nagai, K.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Otoguro, K.; Kuwajima, I.; Omura, Satoshi. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 367-370.
- (3) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

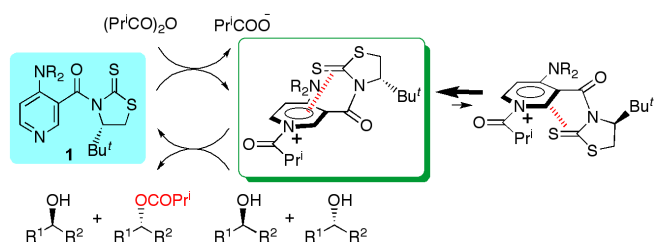
カチオン- π 相互作用に基づく有機触媒設計

A01 班 山田 眞二 (お茶大院理)

酵素反応では、酵素と基質との間に様々な分子間相互作用が効率的に働くことで触媒作用が発現しており、有機触媒においても同様に、様々な分子内および分子間相互作用の重要性が明らかにされている。カチオン- π 相互作用は相互作用エネルギーが大きいという利点を有し、小さな有機分子のコンホメーション制御にも有効であるため有機合成への利用が期待される。本相互作用は様々な有機反応において、潜在的役割を果たしていると考えられ¹、それらの積極的利用による新たな有機分子触媒の開発を目的として検討を行っている。本稿では、カチオン- π 相互作用のアシル化触媒への利用ならびに MacMillan 触媒における役割について紹介する。

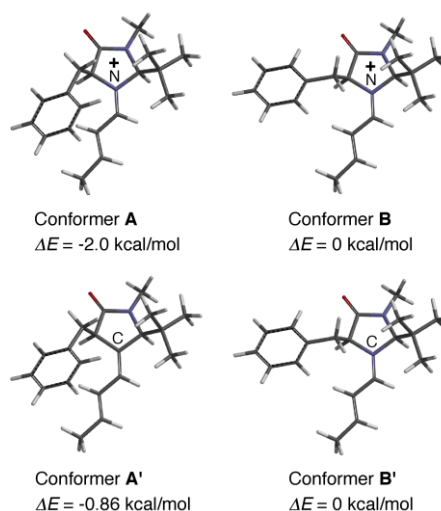
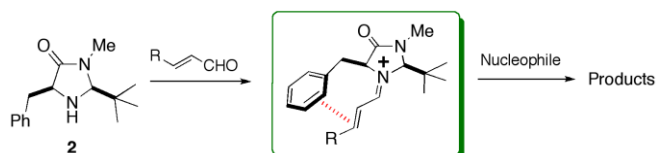
1. ピリジニウム環とチオカルボニル基との相互作用を利用した不斉アシル化触媒 **1** の開発

触媒として DMAP 誘導体 **1** を合成し、第二級アルコール類の不斉アシル化について検討した。5~0.05mol%の触媒存在下、温和な条件下でアシル化を行い、種々の第二級アルコール類の速度論分割を検討した結果、いずれの場合にも高い選択性が得られた^{2a}。また、*meso*-ジオールの非対称化^{2b}、さらにヘミアミナル類の動的速度論分割についても有効であることが明らかになった^{2c}。NMR および DFT 計算により、触媒 **1** のアシル中間体において、ピリジニウム環とチオカルボニル基の間に分子内カチオン- π 相互作用が生じ、コンホメーションが固定されることが確認された。本中間体に対し、アルコールが C=S 基により遮蔽されていない面から *N*-アシル基を攻撃することで選択性が発現したものと考えられる (下図)。



2. イミニウム中間体におけるカチオン- π 相互作用の検証

光学活性第二級アミンは様々な反応に対する触媒として利用されている。中間体としてイミニウムを経由する場合、イミニウム面の区別が選択性発現の鍵となる。我々は、MacMillan 触媒 **2** による種々のエナンチオ選択的反応において、イミニウム中間体のコンホメーションがカチオン- π 相互作用により固定された結果 (下図)、面選択性が発現しているものと考え、本相互作用の関与を確かめるべく計算による検討を行った^{1,3}。



MP2 法により、イミニウム中間体のコンホマー **A** および **B**、さらに電荷を持たない **C**-アナログのコンホマー **A'** および **B'** 間のエネルギーの比較を行った。その結果、重なり型の **A** は、**B** に比べ 2.0 kcal/mol 安定であり、相互作用の存在が

強く示唆された。また、**A** は **C**-アナログの **A'** に比べ、1.14 kcal/mol の安定化を受けていることから、カチオンが安定化に大きく寄与していることが明らかになった。さらに、相互作用エネルギーの内訳を調べた結果、静電相互作用と分極相互作用の寄与が大きいことから、カチオン- π 相互作用の関与を裏付けることができた⁴。

最近我々は、分子間カチオン- π 相互作用が立体選択的光反応に有効であることを明らかにしており⁵、今後はカチオン性触媒による種々の光反応の立体制御に関する検討を行っていく予定である。

- (1) Yamada, S.; Fossey, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7257-7580.
- (2) (a) Yamada, S.; Misono, T.; Iwai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2239-2242. (b) Yamada, S.; Misono, T.; Iwai, Y.; Masumizu, A.; Akiyama, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6872-6880. (c) Yamada, S.; Yamashita, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 32-35.
- (3) Erkkilä, A.; Majamder, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.
- (4) Mori, Y.; Yamada, S. *Molecules* **2012**, *17*, 2161-2168.
- (5) (a) Yamada, S.; Uematsu, N.; Yamashita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12100-12101. (b) Yamada, S.; Tokugawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2098-2099.

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

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 (富山大院医歯薬), 矢内 光 (東京薬大薬), 山田 真二 (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

First Japan-USA Organocatalytic Symposium

主催： First Japan-USA Organocatalytic Symposium
組織委員会 (丸岡啓二・寺田眞浩・秋山隆彦・林雄二郎・竹本佳司・Li Deng,・Jon Antilla)

日時： 平成24年12月15日(土)～18日(火)

会場： ハワイ プリンズホテル ワイキキ

問合せ先： 京都大学大学院理学研究科 丸岡研究室

E-mail : maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp (丸岡)

: yyamashita@kuchem.kyoto-u.ac.jp (山下)

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