

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

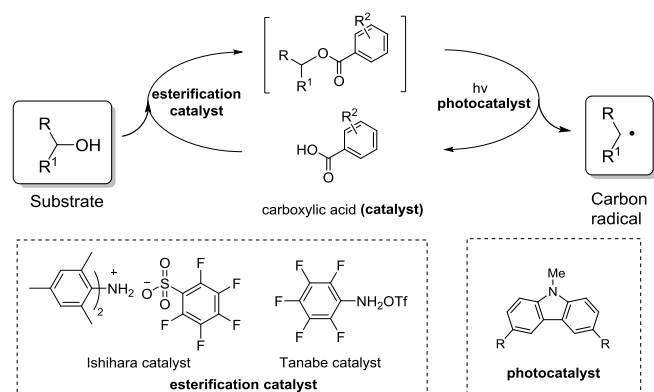
光エネルギーを用いる有機分子触媒的 アルコール還元反応への挑戦

A01 班 松原 亮介 (神戸大院理)

還元反応は有機合成において最も基本的な反応の一つである。希少で高価、また毒性などが懸念される遷移金属触媒を用いる還元反応に対して相補的となる、有機分子触媒を用いる還元反応が近年注目されている。例えば、Hantzsch エステル類を用いる、多重結合 (C=N や C=C) の単結合への還元など、優れた求核付加型還元反応は既に達成されている。しかしながら現在のところ、C-O 単結合の C-H 結合への還元など、強い結合の切断を伴う置換反応型の還元反応を有機分子触媒で行った報告例は少ない。

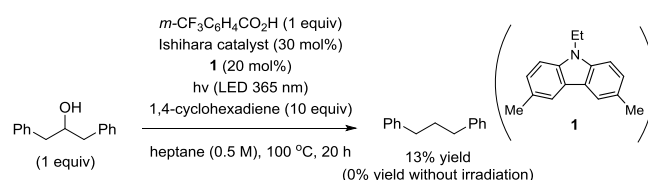
我々は A01 班で、置換反応型還元反応であるアルコールの一段階還元反応 (脱酸素化反応) を、有機分子触媒を用いる光反応により行うことを目的として研究を行っている。

本研究目標達成のための戦略を下図に示す。Saito らの開発した電子不足安息香酸エステルからの光還元反応¹、Tanabe, Ishihara らの開発した Brønsted 酸触媒を用いる直接的エステル化反応²を組み合わせた触媒サイクルである。すなわち、安息香酸と基質のアルコールから Brønsted 酸触媒を用いて安息香酸エステルを形成する。形成された安息香酸エステルはカルバゾールを光触媒として光化学的に還元され炭素ラジカルを形成し、炭素ラジカルは系中の還元剤によりアルカンに還元される。この時安息香酸は再生するため、理想的には安息香酸、Brønsted 酸、カルバゾールの三者が触媒量で機能する。

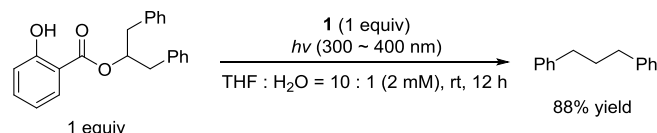


現実にはそう甘くはなく、様々な問題に直面した。一番問題となったのは、①直接的エステル化では高濃度

(0.5 M)、低極性溶媒 (ヘプタン) 条件、②光反応では低濃度 (2 mM)、高極性溶媒 (THF-MgClO₄ aq) 条件、がそれぞれ適しているという相反する最適条件である。この妥協点を探る検討を行ったところ、光反応は 1,4-cyclohexadiene を還元剤とすることで、低極性溶媒、高濃度においても高収率で反応が進行することが分かった。そこで、実際にアルコールの直接的還元反応を検討したところ、低収率ながら望み通り二級アルコールを還元することができた (下図)。現在さらなる反応の最適化を行っている。



Yamamoto, Ishihara らは、ホウ酸や *N*-methyl-4-boronopyridinium iodide などのホウ素系の触媒を用いることで、サリチル酸などの β-ヒドロキシカルボン酸または α-ヒドロキシカルボン酸がアルコールと特異的にエステル形成を行うことを報告している³。そこで、*m*-CF₃ 安息香酸の代わりにサリチル酸を触媒として用いるアルコール直接的還元反応を視野に入れ、サリチル酸エステルの光還元反応の検討を行った (下図)。



その結果、*m*-CF₃ 安息香酸エステルとほぼ同程度の収率で光還元反応が進行した。計算(MP2/6-311+G**)で求めたサリチル酸エステル(1.69 eV)と *m*-CF₃ 安息香酸エステル(1.51 eV)の LUMO のエネルギーに大きな差があることを考えると、この結果は意外であった。また、通常は Mg(ClO₄)₂ の添加が反応を大きく促進するのに対し、サリチル酸エステルを基質とした場合においては Mg(ClO₄)₂ を添加しない方が反応が速く進行した。現在この要因を調査中であるが、サリチル酸のフェノール性水酸基による分子内水素結合または分子内水素移動が、光反応の低効率化を招く逆電子移動を効果的に抑制していると考えており、触媒開発に関する重要な知見を得た。

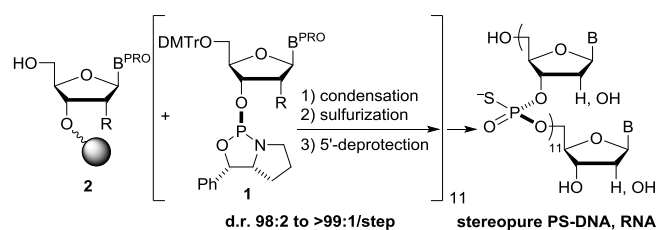
現在は、上記反応のさらなる検討とともに、カルバゾールと安息香酸を一つの分子内に導入した複合型触媒も設計し、より優れた触媒の開発を目指して研究を続けている。

- (1) Saito, I.; Ikehira, H.; Kasatani, R.; Watanebe, M.; Matsuura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3115-3117.
 (2) (a) Wakasugi, K.; Misaki, T.; Yamada, K.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5249-5252. (b) Ishihara, K.; Nakagawa, S.; Sakakura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4168-4169.
 (3) Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5047-5050.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

リン原子修飾オリゴ核酸の 触媒的不斉合成法の開発 A03 班 岡 夏央 (岐阜大工)

リン原子修飾オリゴ核酸は、核酸分解酵素に対する耐性を持つ核酸アナログであり、核酸医薬の有力候補である。これらの核酸アナログは不斉リン原子を有し、その絶対立体配置によって生体内での安定性や標的 mRNA への親和性が異なる。そのため、不斉合成法の開発が求められているが、実用的な手法の確立には至っていない。我々は、アミノアルコールを不斉源として立体選択的にオキサザホスホリジン誘導体 **1** を合成し、これをモノマーとして固相担体上のヌクレオシド、またはオリゴマーの伸長末端水酸基 (**2**) と立体特異的に縮合させ、リン原子の硫化、伸長末端の脱保護を経てオリゴ核酸を伸長する合成法 (オキサザホスホリジン法) を開発し、ホスホロチオエート DNA (PS-DNA¹) や PS-RNA² を始めとする種々のリン原子修飾オリゴ核酸の立体選択的合成に成功している^{3,4}。

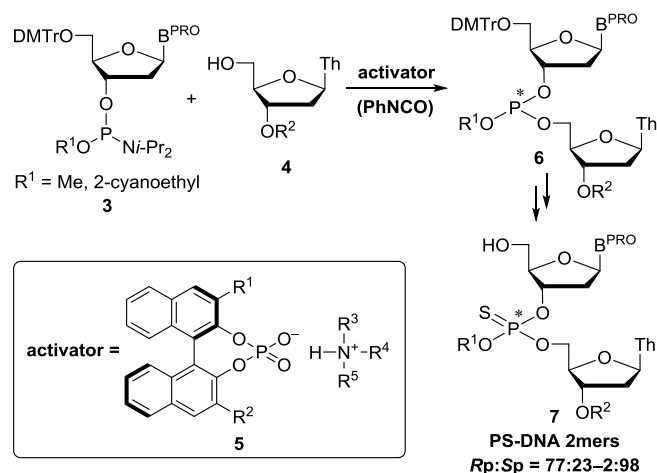


B: base, B^{PRO}: protected base, DMTr: 4,4'-dimethoxytrityl, R = H or protected OH group

しかしながら、オキサザホスホリジン法は、モノマーの合成が煩雑であることや、化学量論量の不斉補助基を必要とし、そのモノマーへの導入と生成物からの除去を必要とすることなど、本質的な問題点を多く抱えている。これらの問題点を解決すべく、我々は、リン原子修飾オリゴ核酸の触媒的不斉合成法の開発を最終目的とし、ビナフチルリン酸塩を酸性活性化剤とする新しい不斉合成法の開発に着手した。即ち、天然型核酸やリン原子の立体が制御されていない PS-DNA の合成用に市販されており、入手容易なホスホロアミダイトモノマー **3** を、ビナフチルリン酸塩 **5** によって活性化し、ヌクレオシド **4** と縮合させてジヌクレオシドホスファイト中間体 **6** とした後、硫化や脱保護によって、PS-DNA 2 量体 **7** を合成する。ビナフチルリン酸塩 **5** の置換基や溶媒、反応温度などの条件について種々検討

を行った結果、3,3'位に 2,4,6-triisopropylphenyl 基を持つビナフチルリン酸と *N,N*-dibutylaniline の塩を活性化剤とした場合、目的物 **7** が 87–95%、d.r. = 77:23–98:2 で得られた。更に、反応に伴ってモノマー **3** から遊離し、活性化剤 **5** を失活させるジイソプロピルアミンの捕捉剤として PhNCO を加えたところ、活性化剤 **5** の使用量を化学量論量から 20 mol% にまで削減しても反応は進行し、52%、97:3 の立体選択性で **7** が生成した。なお、PhNCO を加えない場合、20 mol% の活性化剤 **5** による反応はほとんど進行しなかった。化学量論量の **5** を用いる反応の進行度には劣るものの、本反応は、キラル酸触媒を用いる不斉重リン酸化反応の初めての例と言える。なお、キラル酸性活性化剤を用いる PS-DNA 2 量体の不斉合成は、本研究の他に 1 例のみ報告されているが、立体選択性は最大で 62:38 と低い⁵。

以上の様に、光学活性ビナフチルリン酸塩が、ホスホロアミダイトモノマーとヌクレオシド水酸基との縮合反応において、既存の手法を大幅に上回る立体選択性を誘起することを見出した。現在、触媒活性と立体選択性の向上を目指し、ビナフチルリン酸塩の分子構造の検討を行っている。



- (1) Oka, N.; Wada, T.; Saigo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16031-16037.
 (2) Nukaga, Y.; Yamada, K.; Ogata, T.; Oka, N.; Wada, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7913-7922.
 (3) Iwamoto, N.; Oka, N.; Sato, T.; Wada, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 496-499.
 (4) For a review: Oka, N.; Wada, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5829-5843.
 (5) Hirose, M.; Kawai, R.; Hayakawa, Y. *Synlett* **1997**, 495-497.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

村井健一助教 (A01 班)並びに雨夜徹助教 (A02 班) の御二方が当領域における研究活動の業績により大阪大学総長奨励賞を受賞されました。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第2回有機分子触媒若手セミナー

A01 班 浦口大輔・山中正浩（名大院工・立教大理）

平成 25 年 9 月 14 日(土)と 15 日(日)の 2 日間、ラフォーレ倶楽部 伊東温泉 湯の庭にて第 2 回有機分子触媒若手セミナーを開催しました。今年度は、本領域に研究代表者として参画する若手研究者に、関連研究室所属の若手スタッフを加え、47 名の参加者にご参集いただきました。一般・依頼講演では、同世代の研究者の率直な討論に加えて、化学的な意見交換を超えた研究哲学に迫るような盛り上がりを感じられました。



初日最後の招待講演では、東京理科大学の椎名先生より「計算化学によるトランスアシル化触媒(反応)の機能評価—抗肥満剤の合成を例として

と題して、ご自身の研究背景から現在の研究に至るまでのストーリーを、人名反応となったマクロラクトン化を軸にご紹介いただきました。2 日目の招待講演では、(株)エーザイの田上先生より「新規抗癌剤エリブリンのプロセス開発」と題して、研究者と製造者をつなぐプロセス化学について、基礎から実際の開発現場までを実例を持って解説いただきました。いずれも問題意識の持ち方から独自の解決策の提案、実用的な方法論として磨き上げていく過程に至る力強いお話に、刺激を受けるとともに夢を感じることができたのではないかと思います。

さらに情報交換会では、和気藹々とした雰囲気の中で意見交換が行われ、参加者同士の交流もますます深まったことと思います。折しも台風の不安を抱えた日程となってしまいましたが会期中は天気が崩れることもなく、お蔭をもちまして盛況のうちに第 2 回若手セミナーを終えることができました。



このような現場レベルの貴重な交流が各班の枠組みを越えた共同研究のきっかけとなることを願っております。

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