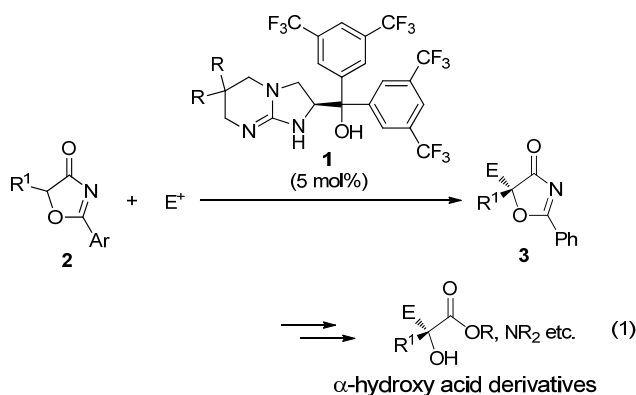


### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

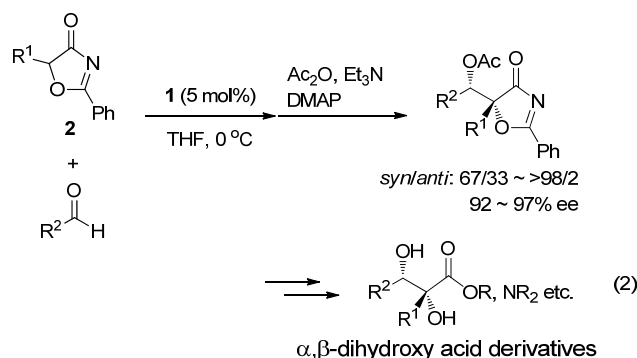
#### キラルグアニジン触媒の開発及び β-ケトエステル類の共役付加反応への応用 A01 班 御前 智則 (兵庫県立大院物質理)

我々は塩基性キラル有機分子触媒反応を鍵反応とする有用有機化合物の新しい合成法の開発に取り組んでおり、目的化合物の重要性、有用性といった点だけでなく、既存法での合成の困難さといった点も意識し、研究を継続している。最近、独自に開発した隣接位にヒドロキシ基を有する新しいキラルグアニジン触媒 **1** が、5*H*-oxazol-4-one **2** を求核剤基質とする種々の求電子剤基質へのエナンチオ選択的付加反応に、非常に有効である事を見出した。得られる付加体 **3** は、従来法では合成が煩雑であるが合成中間体として有用な、α位にキラル四置換炭素を持つ α-ヒドロキシ酸類へ容易に誘導化できる (式 1)。これら付加反応の一部を紹介する。



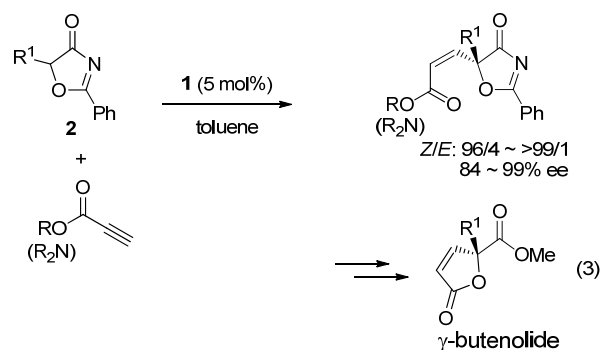
#### 1. 直接的触媒的不斉アルドール反応

求電子剤としてアルデヒドを用いるとアルドール反応が首尾よく進行し高い立体選択性を与えた (式 2)<sup>1</sup>。これは、四置換炭素構築を伴う α-ヒドロキシ酸誘導体の直接的触媒的不斉アルドール反応の初めての例である。エナンチオ選択性は、いずれの基質の場合にも非常に高い (92~97% ee)。syn/anti 選択性に関しては、α位に枝分かれのない鎖状のアルデヒドを求電子剤として用いた場合、syn/anti = 7/3 ~ 8/2 程度と、やや不十分であったが SiO<sub>2</sub>-カラムクロマトグラフィーによる分割が容易であった。一方 α位に枝分かれを持つアルデヒドや、ベンズアルデヒドの場合には非常に高い選択性 (syn/anti = 95/5 ~ 98/2) を与えた。アルドール付加体の誘導化についても検討を行い、該当するキラル α,β-ジヒドロキシ酸アミドや、メチルエステルへと光学純度を損なうことなく誘導化することができた。



#### 2. アルキニルカルボニル化合物への共役付加反応

アルキニルカルボニル化合物への共役付加反応もアルドール反応と同様に触媒 **1** を用いると高エナンチオ選択的に進行した。特にアセチレンカルボン酸エステルや、アミドを求電子剤とした場合には、本来熱力学的に不安定である *Z* 体を高選択的に与えた<sup>2</sup>。これは、類似の共役付加反応において高エナンチオ選択性と高い *Z* 選択性を両立した初めての例である (式 3)。これら付加体は、キラル四置換炭素を有する γ-ブテノライドへと光学純度を損なうことなく誘導化することが可能であった。また、アルキニルケトンへの付加も高いエナンチオ選択性で進行した。この場合 *E/Z* 選択性はほとんど発現しなかったが、共役付加反応終了後ホスフィン化合物を添加すると異性化が進行し *E* 体のみを得ることが可能であった<sup>3</sup>。尚、この場合の付加体の誘導化も光学純度を損なうことなく達成できた。



これらの研究からグアニジン触媒 **1** のヒドロキシ基が、反応促進、立体制御の両方において不可欠であることが、分かってきた。この経験から、我々はこの様な二官能性有機分子触媒が様々な有機反応に有効であると考え、最近ではグアニジン等の塩基性官能基と水素結合供与基を併せ持つ有機分子触媒の開発に注力している。今後、このような塩基性官能基を持つ有機分子触媒の開発を主軸に、これら触媒の特徴を生かした有機分子触媒反応の開発を展開していきたい。具体例と

して、現在、基質一般性の極めて高い  $\beta$ -ケトエステル類の四級炭素構築を伴う不斉共役付加の開発を目指し、鋭意検討中である。

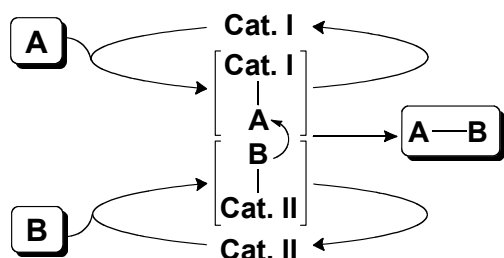
- (1) Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286-6287.
- (2) Misaki, T.; Kawano, K.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695-5697.
- (3) Misaki, T.; Jin, N.; Kawano, K.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1675-1677.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 有機触媒および遷移金属触媒を協奏的に利用した高エナンチオ選択的分子変換反応の開発 A02 班 三宅 由寛 (名大院工)

近年、有機化学の分野において、従来の単一触媒系では不可能であった反応を実現するために異なる複数の触媒を協奏的に用いる反応の研究が行われるようになってきている。協奏的触媒反応とは、二種類の異なる触媒がそれぞれ独立して異なる基質を活性化して、生成した中間体同士が反応することで目的物生成物を与える反応である(Scheme 1)。二種類の触媒が共存した時のみ特異的に進行する協奏的触媒反応は、単一の触媒系では実現できなかった反応を可能にする有機合成化学的に極めて有用である。しかしながら、協奏的触媒反応においては、二種類の触媒をそれぞれの反応性を互いに阻害することなく、適切に制御することは容易ではなく、その成功例はこれまで極めて限られている。従来には知られていなかった、適切な二つの異なる触媒を共存させることで、求電子剤及び求核剤を同時に活性化し、その活性化された中間体同士を反応させることにより、新たなエナンチオ選択的反応が達成可能であると考え、本研究では有機触媒と遷移金属触媒を協奏的に利用した反応系を設計した。

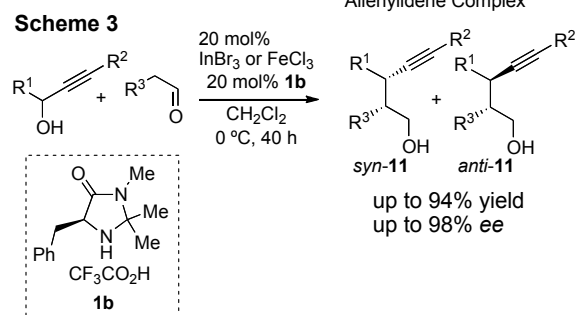
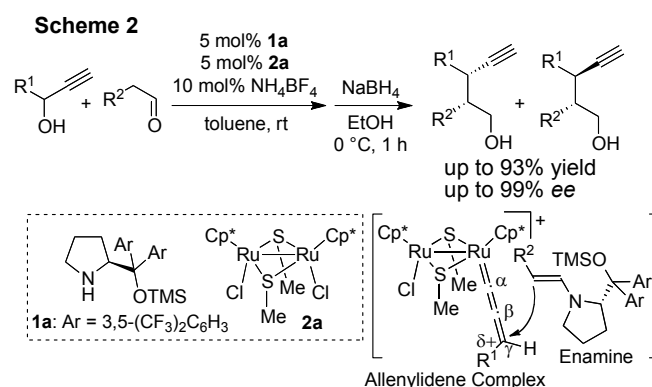
Scheme 1



### 遷移金属触媒と有機触媒を協奏的に利用したプロパルギルアルコールのエナンチオ選択的プロパルギル位アルキル化反応

我々はこれまでにルテニウムおよび銅触媒を用いたエナンチオ選択的プロパルギル位置換反応の開発を行ってきたが、用いることのできる求核剤には多くの制限があった<sup>1</sup>。そこで、本研究において、従来用いることの出来なかった求核剤を使用することを目的として、

協奏的触媒反応の概念を導入することで新たなエナンチオ選択的プロパルギル位置換反応の開発に取り組んだ。求核剤であるアルデヒドを活性化する触媒として光学活性アミン **1a** を、求電子剤であるプロパルギルアルコールを活性化する触媒としてこれまで用いてきたルテニウム錯体 **2a** を同時に用いることで、アルデヒドとプロパルギルアルコールとの反応はすみやかに進行し、対応するプロパルギル位アルキル化生成物が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた(Scheme 2)。また、ルテニウム-アレニリデン錯体を用いた化学量論反応の結果から本反応はルテニウム-アレニリデン錯体と系中で発生したエナミンとが反応することで生成物が得られることも明らかにした。アルデヒドは従来のルテニウム触媒を単一で用いた反応系では適用できなかった求核剤であった。このため本反応系は二種類の触媒を協奏的に用いることで初めて達成できる反応系と言える<sup>2</sup>。



これまで、我々が開発してきたエナンチオ選択的プロパルギル位置換反応はいずれもアレニリデン錯体を鍵中間体として進行するため、内部アルキン部位を有するプロパルギルアルコールを用いることはできなかった。そこでルイス酸であるインジウム触媒と光学活性アミンを用いることで、プロパルギルカチオンとエナミン中間体との反応により高エナンチオ選択的プロパルギル位アルキル化反応の開発にも成功している(Scheme 3)<sup>3</sup>。

- (1) (a) Inada, Y.; Nishibayashi, Y.; S. Uemura, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7715. (b) Matsuzawa, H.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6488. (c) Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10498. (d) Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10592.
- (2) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289.

(3) Motoyama, K.; Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239.

## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

① 濱島 義隆 氏(A03 班)が平成 25 年 4 月 1 日をもちまして静岡県立大学・薬学部・医薬品創製化学分野・教授(赤井 周司 教授後任)にご昇任されました。誠におめでとうございます。濱島教授のご研究の益々のご発展を祈念しております。

② 三宅 由寛 氏(A02 班)が平成 25 年 4 月 1 日をもちまして名古屋大学・大学院工学研究科・化学・生物工学専攻・応用化学分野・有機構造化学研究室(忍久保研究室)・准教授にご昇任されました。誠におめでとうございます。三宅准教授のご研究の益々のご発展を祈念しております。

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 第 4 回 UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis

主催：UK/Japan CAS 組織委員会

協賛：有機合成化学協会・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

会期：4 月 19 日(金) 9 時 30 分～20 日(土) 17 時

会場：仙台国際センター 3 階 白樺

<http://www.sira.or.jp/icenter/index.html>

講演(敬称略)

英国：Michael Willis (Univ. of Oxford), Darren Dixon (Univ. of Oxford), Matthew Gaunt (Univ. of Cambridge), Nick Turner (Univ. of Manchester), Jim Anderson (Univ. College London), Veronique Gouverneur (Univ. of Oxford), David Procter (Univ. of Manchester), Martin Smith (Univ. of Oxford), Igor Larossa (Queen Mary, Univ. of London), Stephen Fletcher (Univ. of Oxford)

日本：丸岡啓二(京大院理), 香月昂(九大院理), 小笠原正道(北大触研セ), 伊藤肇(北大院工), 林雄二郎(東北大院理), 寺田眞浩(東北大院理), 金井求(東大院薬), 田中健(東京農工大院工), 石原一彰(名大院工), 大井貴史(名大院工)

ポスター発表

ポスター発表申込：HP よりお申込み下さい。

ポスター発表申込締切：3 月 15 日(金)

予稿原稿締切：3 月 24 日(日)までにHP よりアップロードしてください。

参加申込：HP よりお申込み下さい。

参加申込締切：4 月 5 日(金)

参加費：一般 20,000 円、ポスドク・学生 無料

懇親会 4 月 19 日(金) 19:00～21:00

「アークホテル仙台青葉通り スイート・ポール」にて。

会費：10,000 円

問合せ先 980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

東北大学・大学院理学研究科・化学専攻 寺田眞浩

電話/FAX(022)795-6584

E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp)

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

### 第 1 回 国際会議 (兼) 第 6 回 有機触媒シンポジウム

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：2013 年 5 月 27 日(月) 9:30 ~ 28 日(火) 16:45

会場：滋賀県大津市 大津プリンスホテル

(〒520-8520 滋賀県大津市におの浜 4-7-7)

<http://www.princehotels.co.jp/otsu/>

シンポジウム講演：

海外：Jon C. Antilla (Univ. South Florida), Jeffrey N. Johnston (Vanderbilt Univ.), Michael J. Krische (Univ. Texas Austin), Benjamin List (Max-Planck-Institute), Tomislav Rovis (Colorado State Univ.), Ying-Yeung Yeung (National Univ. Singapore)

日本：秋山 隆彦(学習院大理), 岩淵 好治(東北大院薬), 加納 太一(京大院理), 川端 猛夫(京大化研), 北 泰行(立命館大薬), 柴田 哲男(名工大工), 砂塚 敏明(北里大生命研), 滝澤 忍(阪大院工), 竹本 佳司(京大院薬), 寺田 眞浩(東北大院理), 林 雄二郎(東北大院理), 原口 直樹(豊橋技大院工), 御前 智則(兵庫県大物質理), 山中 正浩(立教大理)

プログラム詳細は領域HPに掲載の「有機分子触媒 第 1 回 国際会議 (兼) 第 6 回 有機触媒シンポジウム」をご覧ください(4 月上旬掲載予定)。

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。

ポスター発表申込締切：4 月 14 日(日)

予稿原稿締切：4 月 21 日(日)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。

参加申込締切：4 月 26 日(金)

参加費：一般 30,000 円、大学 20,000 円、ポスドク・学生 無料

懇親会：2013 年 5 月 27 日(月) 18:00～20:00

「大津プリンスホテル 淡海」にて。会費：10,000 円(注) 参加費ならびに懇親会費は銀行振込(七十七銀行 八幡町(はちまんまち)支店 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩)または、下記連絡先まで現金書留にて、5 月 10 日(金)までにご送金ください。

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3  
東北大学・大学院理学研究科・化学専攻 寺田眞浩  
TEL/FAX:022-795-6584

E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp)

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

## ◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

### 日本化学会第 93 春季年会 特別企画「有機分子触媒の最先端」 A01 班 寺田 眞浩（東北大院理）

日本化学会春季年会において平成 25 年 3 月 25 日 13:30 より特別企画「有機分子触媒の最先端」を開催しました。本新学術領域研究を代表する計画班・公募班の研究代表者ならびに計画班員の所属研究室メンバーの若手 5 名と関連分野から 3 名の若手研究者をお招きし、それぞれの最先端研究をご講演頂きました。本領域ならびに関連分野を代表する若手の先生方のご講演に相応しく、実験室の熱気がそのまま伝わってくるような臨場感あふれる内容で、活発な質疑・討論が交わされました。ご講演頂きました先生方、浦口大輔准教授（名大院工）（A01 班）、森啓二助教（学習院大理）（A01 班所属メンバー）、Uyanik Muhammet 助教（名大院工）（関連分野）、加納太一講師（京大院理）（A01 班）、三宅由寛助教（東大院工）（A02 班）、村瀬隆史助教（東大院工）（関連分野）、山田健一准教授（京大院薬）（関連分野）、古田巧准教授（京大化研）（A02 班所属メンバー）の皆様にご挨拶申し上げます。先生方のおかげをもちまして、年会の最終日でしかも午後からの開催でしたが多くの方々にご参加頂き、大変な盛況となりました。本領域への関心の高さを伺い知るとともに、「モノづくり」の未来像創出に向けた取り組みの重要性を再認識する良い機会となりました。



<写真>特別企画会場内の様子

### 市民向け公開講座 カフェ企画：「化学物質ってどんなイメージ？」 A01 班 寺田 眞浩（東北大院理）

本新学術領域研究では、「モノづくり」の未来像創出を最終的な目標として掲げていますが、「モノづくり」のできる「化学物質」について、市民向け公開講座の一環として、「化学物質ってどんなイメージ？」の題目のもと生活者視点からの「化学物質のイメージ」について市民の方々と語り合いの機会を平成 25 年 3 月 7 日（木）に持ちました（場所：仙台市内カフェレストラン・ギャラリーカフェ）。ナビゲーターとして NHK 教育番組

「サイエンサー」の「失敗の達人」でおなじみの内田麻理香氏をお迎えし、解説ゲスト役として小職、寺田（A01 班）が務め、ご参加頂いた 9 名の方々と「化学物質」にまつわる四方山話でひと時を過ごしました。新聞などメディアを賑わせた化学物質の代表例として、猛毒とされたダイオキシンや、界面活性剤として活用されている SDS、「内分泌攪乱物質（環境ホルモン）」として最後まで疑われたビスフェノール A、「シックハウス症候群」の元凶とされているホルムアルデヒドなど、指摘された危険性とその後の見解などを交えながら問題点について語り合うとともに、食品添加物（保存料）、合成甘味料、合成着色料などについても生活者からの視点と化学的な見方との開きを議論したうえで、問題とすべきリスクとその問題回避によって新たに犠牲となる事柄のトレードオフの視点が重要であることを紹介しました。



<写真>カフェ企画後のランチ風景：  
右から 3 番目：内田麻理香氏、4 番目：寺田

化学物質（＝合成品）というだけで嫌悪感を持つ方が多いこと、一方で、天然だから良いという全く根拠のない安心感のもとに判断されていることが多いと実感するとともに、科学者の一員として、こうした語り合いの機会を持ち、危険性だけが強調されがちな化学物質について、その多大なる恩恵についても併せて伝える必要性を強く感じました。

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