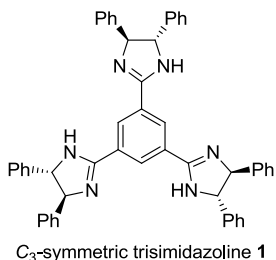


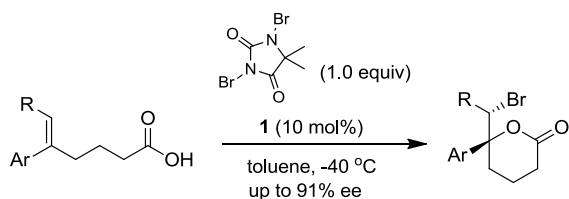
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

トリスイミダゾリンとカルボン酸の相互作用を利用する有機触媒の開発 A01 班 村井 健一 (阪大院薬)

我々はイミダゾリンを有機触媒としての利用することに興味を持ち、新たな有機触媒分子としてトリスイミダゾリン **1** を設計し、その特徴を活かした反応開発に取り組んでいる。**1** は、 C_2 対称ジアミン由来のイミダゾリンがベンゼン環の 1,3,5 位に置換した C_3 対称性分子であり、2 つのイミダゾリンに挟まれた C_2 対称性反応場を 3 つ有するユニークな構造をしている。これまでに **1** が、有機塩基触媒として β -ケトエステルを基質とする、ニトロマイケル反応や α -アミノ化反応等に適用できることを見出し、イミダゾリンを有機触媒として用いる初めての高エナンチオ選択的反応の開発に成功している。興味深いことに、 C_3 対称構造が選択性発現に重要であり、イミダゾリンを 1 つ、もしくは 2 つ欠いた触媒では選択性が大きく低下する¹。



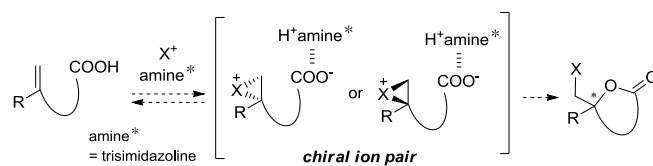
最近、本触媒が不斉プロラクトン化反応に利用できることを見出したので、本稿ではその成果について紹介する²。



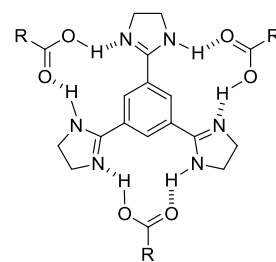
ハロラクトン化反応は、合成化学上重要な反応のひとつであり、反応生成物は様々な変換に利用し得る有用な合成中間体であるため、不斉反応によって光学活性ハロラクトンが容易に合成できれば、大変魅力的な手法になると期待される。最近まで、触媒的不斉ハロラクトン化反応の開発は困難とされ、高選択的反応は、ほとんど報告されていなかった。しかし、2010 年以降、有機触媒を用いる高エナンチオ選択的ハロラクトン化反応が数例報告され注目を集めている³。

我々は、不斉ハロラクトン化反応において、エンカルボン酸と適切なキラル塩基触媒の相互作用によりキラルイオン対を形成させれば、カルボン酸を活性化す

るとともに不斉環境を構築し、続く環化反応が選択的に進行すると考えた。ハロニウム中間体形成反応は可逆反応と考えられているため、本アプローチではハロゲン化の面選択性の制御は不斉発現における重要な要因とならず、環化段階において一方のハロニウムイオンが選択的に反応することで不斉発現するのではないかと期待した。



ところで、以前に材料化学の領域において、エチレンジアミン由来のアキラルなトリスイミダゾリンが、カルボン酸と 1 対 3 複合体を形成するという興味深い分子認識が報告されている⁴。この分子認識の合成化学的利用は報告されていないが、キラルな **1** もカルボキシアニオンと解離することなく、イオン対として近傍に存在できると期待され、上記に示した不斉ハロラクトン化のアプローチに利用できると考えた。



実際に検討すると期待通り良好な結果が得られ、種々の置換エンカルボン酸から六員環プロラクトンを高エナンチオ選択性に得ることに成功した。非極性溶媒を用いると触媒とカルボン酸の相互作用が強くなるためか、溶媒としてはトルエンが最適であった。なお、本反応においても触媒の C_3 対称構造が選択性発現に重要であった。

この様に、トリスイミダゾリン **1** を用いて、カルボン酸を基質とする反応において有望な結果が得られたので、現在反応機構について詳細に調べると共に関連反応への応用を検討している。

- (1) (a) Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 964-966. (b) Murai, K.; Fukushima, S.; Nakamura, A.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4862-4868.
- (2) (a) Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174-9177. (b) Murai, K.; Nakamura, A.; Matsushita, T.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *27*, 8448-8453.

(3) For a review, see: Murai, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* **2013**, *4*, 763-805.

(4) Kraft, A.; Fröhlich, R. *Chem. Commun.* **1998**, 1085-1086.

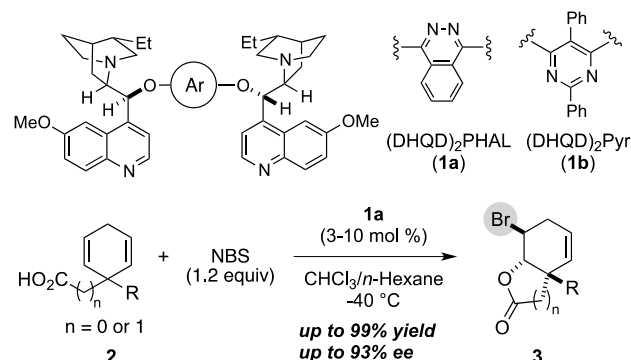
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

不斉ハロラクトン化反応と 生物活性天然物の効率的合成 A03 班 濱島 義隆 (静岡県立大薬)

顕著な生物活性を有する天然物は医薬リードの宝庫であり、化学合成による天然物の量的供給は新たな医薬品を創製する上で重要である。また、有機分子触媒反応は簡便な操作や穏やかな反応条件が特徴であるため、全合成における実践的応用が期待されている。我々はこれまでに、ハロラクトン化反応を利用する天然物の合成研究を行ってきた。ハロラクトン化反応は頻りに利用される分子変換反応であるが、ハロニウムイオンを不斉空間内で制御することが難しいため、不斉触媒化は課題として残されていた。本研究では、「有機触媒を用いた不斉ハロラクトン化反応」を開発し、それを鍵とする「生物活性天然物の効率的合成法」の確立に取り組んでいる。

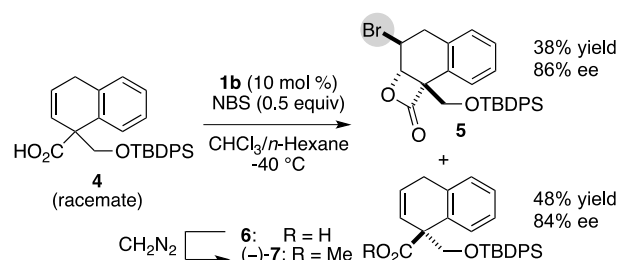
環状ジエンの触媒的不斉プロモラクトン化反応

ハロラクトン化反応は、近年不斉触媒化の研究が盛んに行われている¹。しかし、1,1-二置換アルケン酸に対する研究が殆どであり、合成化学的に有用なキラル合成素子を提供する方法として、更なる深化が求められる。そこで我々は、ハロラクトン化の一般性の向上と天然物合成への応用を目指し、対称ジエンの非対称化を伴う不斉ハロラクトン化反応を検討することとした。その結果、シンコナルカロイドを二量化した **1a** または **1b** を用いることで、新規の不斉プロモラクトン化反応の開発に成功した。



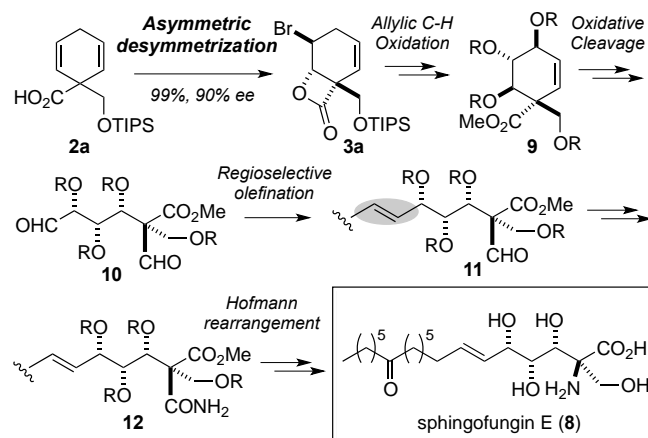
安息香酸から容易に合成可能な環状ジエン **2** に対し、触媒量の(DHQD)₂PHAL (**1a**) 存在下、ハロゲン化剤として NBS を反応させたところ、プロモラクトン化が円滑に進行し、対応する β-ラクトン体または γ-ラクトン体を高収率、高エナンチオ選択的に得ることができた。本反応は第四級炭素を含む三連続不斉中心を一挙に構築できるため、合成化学的に有用な反応である²。また、我々は下に示すようにプロモラクトン化に

よる光学的速度論分割が可能であることも見出した。これは、ハロラクトン化による速度論分割の初めての例である²。



免疫抑制活性を有する天然アミノ酸の合成研究

不斉反応を確立できたので、複雑な天然物の全合成に応用した。ここでは紙面の都合上、強力な免疫抑制活性を示す (-)-Sphingofungin E (**8**) の全合成を簡単に紹介する。本不斉反応は実践的であり、触媒量を 3 mol % に低減し 10g スケールにて行った場合でも、同等の結果が得られた。ラクトン **3a** に対し、アリル位酸化反応を行い、シクロヘキセン上にて **8** の連続不斉中心を構築し、**9** へと誘導した。オゾン分解によりジアルデヒドへと変換した後、立体障害を利用する位置選択的なオレフィン化反応により、左側アルキル鎖を導入することに成功した。残った右側のアルデヒドは、アミドへの酸化と Hofmann 転位を行うことでアミンへと変換し、**8** の全合成を達成することに成功した³。現在、キラル合成素子 **3a** の有用性を更に確認すべく、生物活性分子の合成研究を行っている。



(1) Denmark, S. E. Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938.

(2) Hamashima, Y.; Kan, T. *et al.*, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6016-6019.

(3) Ikeuchi, K.; Inai, M.; Hamashima, Y.; Kan, T. *et al.*, *submitted*.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

波多野 学 准教授 (A01 班) が「酸塩基協奏型高次機能触媒を用いる精密有機合成法の研究」の業績により、「平成 25 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞」を受賞されました。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis A01 班 寺田 眞浩 (東北大院理)

平成 25 年 4 月 19 日(金)~20 日(土)にかけて、仙台国際センターにおいて開催されました「4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis」を協賛しました。仙台では丁度、桜が満開を迎え、歓迎ムードの漂う中で開催された本会議では、英国側からは 9 名、日本側からは 10 名の講演者が不斉合成に関する最新の研究成果を発表しました。4 月半ばを過ぎての開催でしたが、最高気温が 10℃をわずかに超えるという花冷えのする生憎の天気であったにもかかわらず、参加者は総勢 240 名と予想を超える人数となり大盛況となりました。会場内は最新の研究成果を巡っての熱い議論が交わされ、常に熱気に包まれた雰囲気となりました。ご講演頂きました先生方に改めて感謝申し上げます。19 日の午後には 42 件がエントリーされたポスター発表がなされました。ポスドク・学生の発表はポスター賞の選考対象になるとのアナウンスのもと、英国側の講演者の一人は必ず審査員になるように配慮したこともあり、慣れない英語での説明に四苦八苦しつつも、良い経験になったと発表者からの声が聴かれました。19 日の晩には日英間の親睦を深めるために懇親会を開催し、英国側講演者 9 名、日本側講演者 10 名を含む 52 名が参加し、最新の研究に関する情報交換をするとともに、新たなネットワーク作りと四方山話に華が咲きました。また、20 日の晩には講演者に対する感謝の意を込めて催されたスピーカーズディナーにおいてさらに懇親を深めることができました。21 日は 4 月中旬を過ぎていたにもかかわらず雪が降るという前代未聞の悪天候の中、エクスカッションを執行し、塩釜から松島へと船で渡り、松島にてしばしの散策を楽しみました。雪景色に桜という想像しがたい景観は逆に記憶に残る小旅行



<写真>会場内の様子

になったのではと思います。午後

には英国側講演者 9 名は立ち寄り先や英国への帰途につき、足掛け 4 日に渡った会議を無事に終えることができました。



<写真>講演者集合写真

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

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)

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

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

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

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