



◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

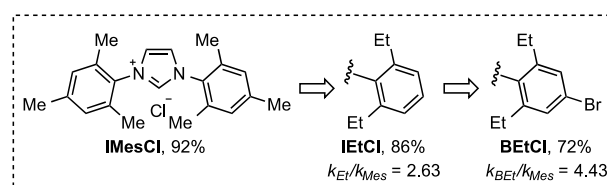
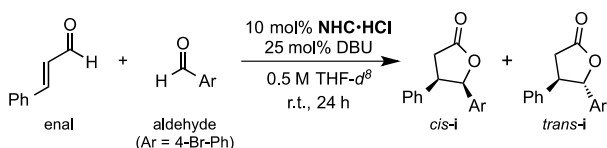
複合型高活性アゾリウム塩の創製と
不斉合成への応用

A01 班 鳴海 哲夫 (東京医歯大生材研)

含窒素複素環式カルベン (以下、*N*-Heterocyclic Carbene: NHC) は隣接するヘテロ原子の立体電子効果により安定化された一重項アゾリウムカルベンであり、極性転換反応や Redox 反応において特異な反応性を示す有機分子触媒である。我々は A01 班「有機分子触媒の制御システム設計開発 (触媒開発)」において、NHC 触媒の高活性化や汎用性の拡張、従来とは異なる触媒機能や協同効果の発見を目指し研究を進めている。本稿では、最近の成果について紹介したい。

高活性イミダゾリウムカルベンの創製および触媒的ラクトン化反応への応用

NHC は触媒前駆体であるアゾリウム塩に塩基を作用させることで生成し、触媒前駆体として主に用いられるのはチアゾリウム塩、イミダゾリウム塩、トリアゾリウム塩であり、それぞれの特性を生かした反応開発が精力的に行われている。なかでもイミダゾリウム塩は、他のアゾリウム塩に比べ電子豊富な NHC 触媒を生成し、ホモエノラト等価体の触媒的生成¹や、アルコール類やアニリン類の触媒的活性化において有用である²。我々は多様な反応性を示すイミダゾリウム塩に興味を持ち、イミダゾリウムカルベンの高活性化研究に着手したところ、*N*-アリアル基上の置換基が NHC 触媒の反応性に大きく寄与することを見出した。すなわち、ホモエノラト等価体による触媒的ラクトン化反応において、イミダゾリウムカルベン前駆体として汎用される I MesCl のメシチル基を 2,6-ジエチルフェニル基に置換することで、反応性は大きく向上し、触媒量を 1 mol% まで低減しても反応は効率よく進行した。さら

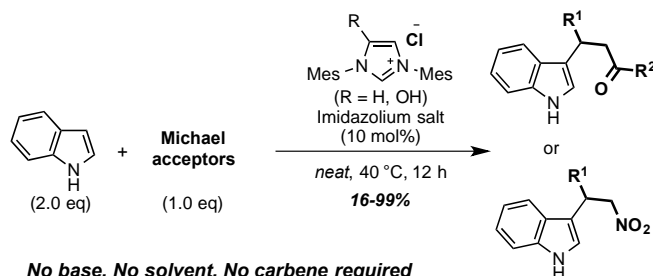


に、触媒活性を速度論的に評価したところ、I MesCl の

反応速度に比べ、I EtCl は約 3 倍程度反応速度の向上が認められ、さらに 4 位に電子求引基である臭素原子を導入した B EtCl ではさらに向上することを見出した。

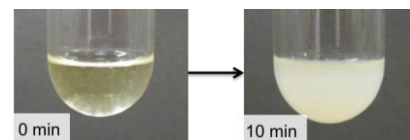
アゾリウム塩によるインドール類の Friedel-Crafts 型
共役付加反応の開発

近年イミダゾリウムカルベンのルイス塩基性に基づくアルコール類やアニリン類の共役付加反応が報告されている。我々はこのルイス塩基性による触媒的活性化をインドール類に応用した Friedel-Crafts 型共役付加反応を検討したところ、触媒前駆体であるアゾリウム塩の興味深い触媒機能を見出した。すなわち、本反応は塩基によるカルベンの生成を必要とせず、無溶媒下触媒量のイミダゾリウム塩と基質を混合するのみで反応が進行し、特に 4 位に水酸基を有する HyMesCl³ においては収率良く進行した。これまでにイオン性液体中で同様の反応が進行することは報告されているものの、触媒量の固体イミダゾリウム塩を有機分子触媒として用いる手法は報告されていなかった。

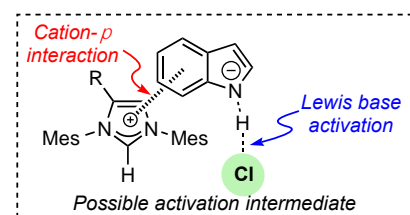


No base, No solvent, No carbene required

反応機構について精査した結果、イミダゾリウム塩とインドールをクロロホルム中等量ずつ混合するとすぐに懸濁液となり、新たなオニウム塩を形成した。さらに、反応効率がイミダゾリウム塩の対アニオンの塩基性に大きく左右されることから、本反応ではインドールとイミダゾリウムカチオンが相互作用し、イミダゾリウム塩由来の対アニオンのルイス塩基的な活性化により反応が進行していることが推測された。



I MesCl (0.20 mmol) + Indole (0.20 mmol)
in 0.2 M CDCl₃



以上のように、我々は高活性イミダゾリウムカルベ

ンの創製やイミダゾリウム塩の新たな触媒機能を見出すことに成功した。現在これらの特性を活かして高い触媒活性とエナンチオ制御能を兼ね備えた機能性アゾリウム塩の創製研究を進めている。

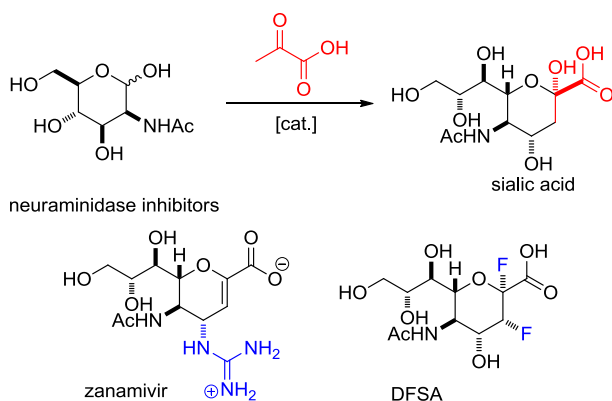
- (1) (a) Sohn, S. S.; Rosen, E. L.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370-14371. (b) Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6205-6208.
 (2) (a) Phillips, E. M.; Riedrich, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13179-13181. (b) Kang, Q.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6715-6720.
 (3) Benhamou, L.; César, V.; Gornitzka, H.; Lugan, N.; Lavigne, G. *Chem. Commun.*, **2009**, 4720-4722.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

シアル酸の自在合成を目指した触媒開発 A02 班 金井 求 (東大院薬)

糖は生体内で多様な生命現象にかかわる重要な構成分子である。特に、多くの糖鎖末端に存在するシアル酸類は細胞認識などの役割を担っており、その構造を模倣した多様な医薬品の創出が期待できる。例えば、ザナミビルや DFSA¹ といったノイラミニダーゼ阻害活性を有する化合物は、インフルエンザウイルスの感染過程に重要な役割を果たすシアル酸を模倣した構造となっている。

酵素を用いた糖とピルビン酸のアルドール反応によって、特定のシアル酸の合成は効率的に行うことができるようになってきている。しかし、酵素特有の基質特異性のために、多様なシアル酸を任意に合成することは困難である。そこで我々はシアル酸類の自在合成を目指し、人工触媒による上記プロセスの実現に取り組んでいる。

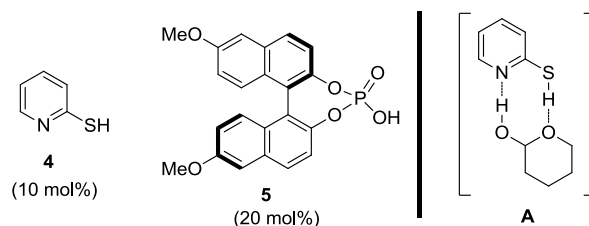
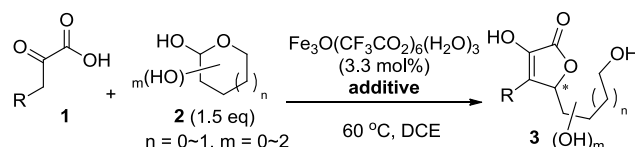


1. 金属触媒と有機触媒の協奏的効果

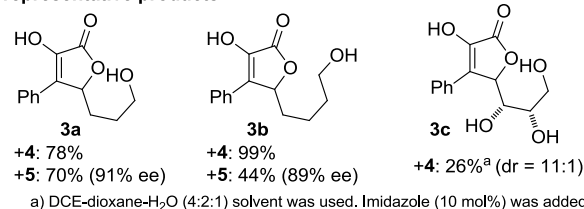
シアル酸合成へ向けた初期検討として、糖類に特有な環状ヘミアセタール **2** をモデル基質としてピルビン酸誘導体 **1** との反応を検討した。検討の結果、トリフルオロ酢酸鉄錯体と 2-メルカプトピリジン (**4**) の共触媒系によって反応が良好に進行することを見出した。鉄触媒がピルビン酸誘導体 **1** のエノラート形成を促進

し、2-メルカプトピリジンは酸・塩基触媒として働き環状ヘミアセタール **2** の開環を促進していると考えている (**A**)²。すなわち、本結果は金属触媒である鉄触媒と有機触媒の協奏的効果によるものであると考えている。

基質一般性の検討を行ったところ、低収率ではあるものの四炭糖であるエリトースを用いても反応が進行した (**3c**)。触媒活性は未だ十分ではないが、シアル酸の自在合成への第一歩になると期待できる。



representative products



2. 触媒的不斉イソテロン酸誘導體合成

上記反応で得られるイソテロン酸骨格はそれ自体も生物活性物質を構成する骨格である。2-メルカプトピリジン **4** の触媒作用 **A** に着目し、同様の働きを期待でき、かつ不斉誘起を見込めるリン酸ビナフチル³を用いることでイソテロン酸誘導體の触媒的不斉合成が可能になるものと想定した。この仮説のもと、2-メルカプトピリジンに代えて、メトキシ基を導入したリン酸ビナフチル **5** を添加すると、収率は中程度であるものの、高い不斉収率で目的物を得ることができた⁴。

- (1) Kim, J.-H.; Resende, R.; Wennekes, T.; Chen, H.-M.; Bance, N.; Bunchini, S.; Watts, A. G.; Pilling, P.; Streltsov, V. A.; Petric M.; Liggins, R.; Barrett, S.; McKimm-Breschkin, J. L.; Niikura, M.; Withers, S. G. *Science* **2013**, *340*, 71-75.
 (2) Swain, C. G.; Brown, Jr, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2538-2543.
 (3) 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. (c) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. (d) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, *12*, 1929-1082.
 (4) Shimizu, Y.; Yasuda, K.; Kanai, M. *Submitted*.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

鈴木 由美子 准教授（A03 班）が、第6回資生堂女性研究者サイエンスグラント受賞者（未来の指導的女性研究者トップ10）として選出されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

第2回 有機分子触媒 若手セミナー

日時：平成25年9月14日(土)～15日(日)

会場：ラフォーレ倶楽部 伊東温泉 湯の庭
(旧 ラフォーレ伊東)

<http://www.laforet.co.jp/lfhotels/ito/>

本セミナーは非公開で開催します。

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