

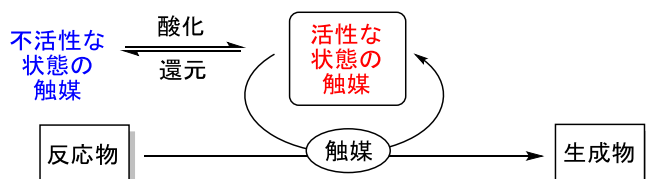
### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

#### レドックス応答型有機分子触媒の活性制御 を利用した反応スイッチング

A02 班 菅 誠治 (岡山大院自然)

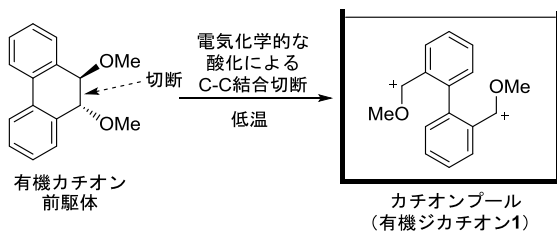
近年、外部刺激に応答する機能性物質に注目が集まっている。なかでも、レドックス(酸化・還元)に応答して機能や物性が変化する化合物は、さまざまな機能性材料としての応用が期待されている。最近では、レドックスにより触媒の機能(活性)をコントロールしようとする試みも行われるようになってきた。すなわち、酸化あるいは還元によって触媒活性を可逆的に活性化・不活性化できる触媒を用いて、反応を制御しようとする試みであり、新たな反応制御法の一つになることが期待される。

#### レドックスによる触媒機能のスイッチオン・オフ



レドックスに応答する触媒のこれまでの例のほとんどが、レドックス活性なフェロセン部位をもつ配位子を用いたものであり<sup>1</sup>、レドックスにより遷移金属触媒の活性を変化させたものが中心となっている<sup>2</sup>。有機触媒を用いた例はこれまで全く知られていない。

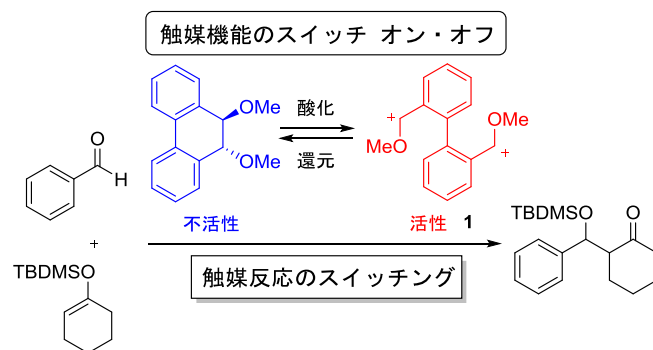
一方、我々は、これまでに電気化学的な酸化・還元反応により創製した高活性な化学種を用いた新規有機反応の開発に取り組んでおり、低温下で電気化学的な酸化反応を行うことにより、高活性な有機カチオン種を発生・蓄積する“カチオンプール法”という新たな手法を開発し、通常では実現不可能な多様な分子変換法を見出してきた。この手法を用いて下記の前駆体を低温で電気化学的に酸化すると、炭素-炭素結合が選択的に切断され、対応する有機ジカチオン **1** (カチオンプール) を活性種として蓄えることができる<sup>3</sup>。



以上のような背景のもと、我々は、A02 班「有機分子触媒による分子変換システム開発」において、①上記の方法で発生させた有機ジカチオン種をルイス酸触媒として用いる反応系へと展開し、さらに、②有機カチオン前駆体と有機カチオンを電気化学的な酸化・還元により相互変換することにより、レドックスに応答してスイッチオン・オフが可能な有機分子触媒反応系を実現することを目的として研究を行っている<sup>4</sup>。

まず、有機ジカチオン **1** がルイス酸触媒として機能するかどうか、検討を行ったところ、Diels-Alder 反応や Nazarov 環化において比較的高い触媒活性がみられた。つぎに、向山アルドール反応の触媒として用いた検討を行った。トリチルカチオンが向山アルドール反応においてすぐれた触媒として機能することは、すでに知られている<sup>5</sup>。触媒量の有機ジカチオン **1** を用いて、各種アルデヒドとエノールシリルエーテルやケテンシリルアセタールなどを基質とし用いて向山アルドール反応を行ったところ目的生成物が定量的に得られた。

以上の結果をもとに、最も反応効率の高かった向山アルドール反応をモデル反応として、有機ジカチオン種を触媒とする反応系がレドックス応答可能かどうかを調査することとした。その結果、予備的検討の段階ではあるが、反応系中に存在する有機ジカチオン前駆体の電気化学的酸化による有機ジカチオンの発生(活性化)と、このカチオンの還元による不活性により、この触媒反応のスイッチオン・オフがある程度行える現象を見出した。



- (1) (a) Lorkovic, I. M.; Duff, R. R., Jr.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3617-3618. (b) Tennyson, A. G.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9420-9429.
- (2) Maegnau, A. J. D.; Strandwitz, N. C.; Gennaro, A.; Matyjaszewski, K. *Science* **2011**, *332*, 81-84.
- (3) (a) Okajima, M.; Suga, S.; Itami, K. Yoshida, J. *J. Am.*

*Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6930-6931. 総説: (b) 菅 誠治, 有機合成化学協会誌 **2006**, *64*, 1010-1020. (c) 菅 誠治, *Electrochemistry* **2010**, *78*, 202-207.

(4) 本研究とは別に、当研究室では新規求核触媒反応の開発も行っている: (a) Mandai, H.; Murota, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3486-3489. (b) Mandai, H.; Irie, S.; Akehi, M.; Yuri, K.; Yoden, M.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Heterocycles* **2013**, *87*, 329-340.

(5) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1984**, 1759-1762.

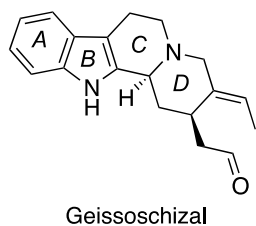
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 不斉有機触媒反応を鍵工程とした生物活性アルカロイドの効率的全合成研究

A03 班 石川 勇人 (熊本大院自然)

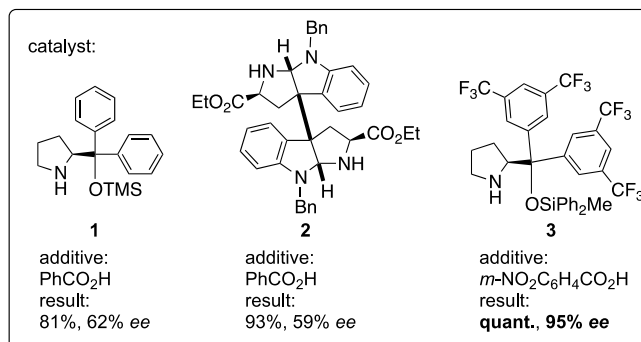
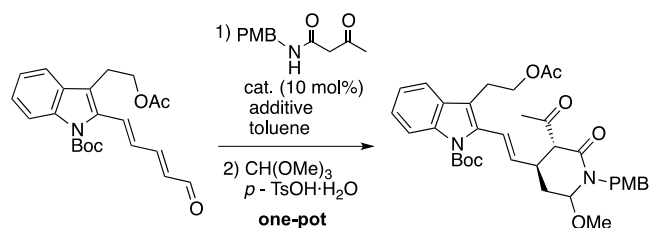
プロリンやジフェニルプロリノールシリルエーテルを代表とする第二級アミン型不斉有機触媒は、近年爆発的な進展を遂げている。我々は、容易にドミノ反応やワンポット反応に展開でき、煩雑な操作のいらない不斉有機触媒反応を生物活性天然物の全合成に効率的に利用する事を目標として研究に取り組んでいる<sup>1,2</sup>。

モノテルペノイドインドールアルカロイド類は、その総数が 1300 から 1500 と考えられており、実際はインドールアルカロイドというとき、ほとんどの場合がモノテルペノイドインドールアルカロイド類である。これらイン

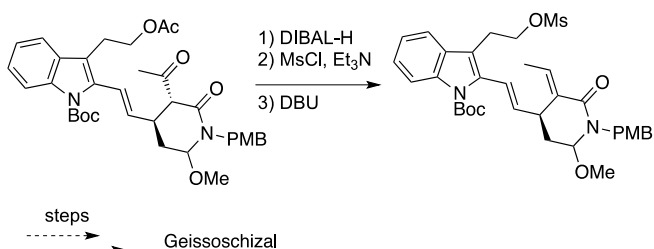


ドールアルカロイド類には強力な生物活性を有するものも多く報告されている。本アルカロイド類の生合成経路に着目すると、生合成共通中間体として四環性のガイソチザールの考えられる。もし、フラスコ内でこの共通中間体から生合成模擬的な化学変換を実現できるならば、モノテルペノイドインドールアルカロイド類の統一的な全合成が可能となり、有機合成化学上非常に意義深い。本提案を実現するため、ガイソチザールのグラムスケール合成研究に着手し、その鍵工程として不斉ドミノマイケル/ヘミアミナル化反応を設定した。市販のトリプトフォルから 5 段階、グラムスケールで導いた  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和アルデヒドを有するインドール誘導体と  $\beta$ -ケトアミド誘導体を基質とし、不斉反応を検討した。なお、本反応では不斉反応後、ワンポットでヘミアミナルメチルエーテルへと変換し、収率およびエナンチオ選択性を算出している。触媒として最も汎用されているジフェニルプロリノールトリメチルシリルエーテル (**1**)、添加剤として安息香酸を用いて反応を行ったところ、反応は速やかに進行したが、エナンチオ選択性は 62% ee であり、満足のいく値ではなかった。そこで、効率的に反応を進行させる触媒の探索を行った。我々は、トリプトファン由来ジケトピペラジナルカロイド類の生合成を模倣した効率

的 3 段階合成を達成している<sup>3</sup>。その際の鍵中間体がもつ二量体型ピロリジノインドリン構造に有機触媒としての機能を期待し、不斉反応に応用した。その結果、



新規トリプトファン由来二量体型触媒 **2** に **1** と同等の触媒活性がある事を見出した。更なる条件検討の結果、触媒としてジアリールプロリノールシリルエーテル触媒 **3**、添加剤として *m*-ニトロ安息香酸を用いた際に定量的、95% ee で目的とする環化体が得られる事を見出した。本鍵反応では 1 つの不斉点を含むガイソチザールの合成に必要な炭素および窒素ユニットを全て導入する事が出来る。得られた環化体は、続く 3 段階の化学変換を経て *E* 選択的二重結合導入に成功した。今後、*C*, *D* 環部の構築によりガイソチザールの全合成を達成する予定である。また、生合成模擬的なモノテルペノイドインドールアルカロイドの統一的な全合成へと展開する。



- (1) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616-12626.
- (2) Ishikawa, H.; Honma, M.; Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824-2827.
- (3) Tadano, S.; Mukaeda, Y.; Ishikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7990-7994.

## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

① 原口直樹助教 (A03 班) が「新規高分子固定化型キラル触媒の開発」の業績で第 48 回 (平成 24 年) 東海化学工業会 学術賞 を受賞されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

**合同シンポジウム**  
**日本プロセス化学会2013 ウィンターシンポジウム**  
**新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」**  
**第3回公開シンポジウム**

主催：日本プロセス化学会・新学術領域「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

協賛：有機合成化学協会・分離技術会・日本化学会・日本薬学会

日時：2013年11月28日(木)13:00-11月29日(金)17:00

会場：宮城県仙台市 仙台市民会館

(〒980-0823 仙台市青葉区桜ヶ岡公園4-1)

(<http://www.tohoku-kyoritz.co.jp/shimin/index1.html>)

■特別講演

富岡 清 (日本プロセス化学会・会長 [同志社女大薬・京大名誉教授])

■プロセス化学会 招待講演

池本 哲哉 (住友化学(株))、江口 久雄 (東ソー有機化学(株))、三宅 信寿 (旭化成ケミカルズ(株))、和田 雄二 (東工大院理工)

■JSPC優秀賞受賞講演

奈賀 高志・外山 健一・小澤 宏樹 (田辺三菱製薬(株))  
福田 直弘・澤井 泰宏・山崎 健・湊 幸雄・佐川 隆司・稲垣 敦士・浦山 真一・池本 朋己 (武田薬品工業(株))  
加藤 淳輝・小山 泰人・折山 剛 (茨城大理)

■新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

雨夜 徹 (阪大院工)、石川 勇人 (熊大院自然科学)  
植田 光洋 (阪府大理)、浦口 大輔 (名大院工)、岡 夏央 (岐阜大工)、小笠原 正道 (北大触研)、金井 求 (東大院薬)、是永 敏伸 (岩大工)、根東 義則 (東北大院薬)、坂田 健 (星薬科大薬)、佐藤 敏文 (北大院工)、菅 誠治 (岡大院自然科学)、長澤 和夫 (東京農工大院工)、鳴海 哲夫 (東京医歯大生材研)、濱島 義隆 (静岡県大薬)、松原 亮介 (神戸大理)

参加申込・情報交換会参加：

参加申込：日本プロセス化学会 HP

「[http://www.jspc-home.com/in\\_symposium.html](http://www.jspc-home.com/in_symposium.html)」もしくは、新学術領域「有機分子触媒による未来型分子変換」HP「<http://www.organocatalysis.jp/event/>」よりお申込み下さい。(9月上旬受付開始予定)

参加申込締切：10月25日(金)

参加費：無料

情報交換会：2013年11月28日(木)18:30~20:30

「仙台市民会館 B1F 展示室」にて。会費：一般 6,000円、ポスドク・学生 2,000円

注) 情報交換会費は銀行振込にて10月25日(金)ま

でにご送金ください。

振込先口座 (口座名義：七十七銀行 八幡町支店 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田真浩)

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 寺田真浩

TEL/FAX:022-795-658

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