

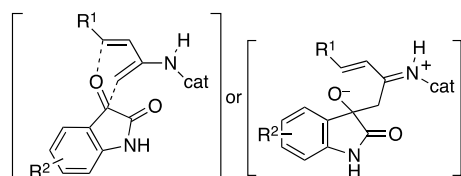
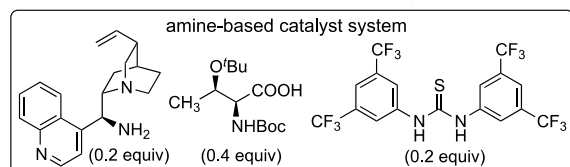
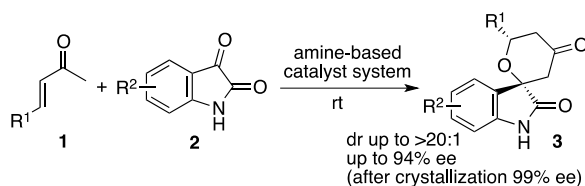


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

官能基化された分子の合成と触媒開発戦略

A01 班 田中富士枝 (沖縄科学技術大学院大)

有機分子触媒反応は、既知の医薬分子の合成に有用であるだけでなく、新規生物活性分子や生物機能探索子、また、それらのリードとなる化合物を探索、開発するための分子群を合成するためにも有用であると考えられる。後者の場合、特に、多様な置換基や官能基を有する一連の化合物を、穏和な条件下、簡単に、短時間で合成することが望まれる。私たちは、それらに適する有機分子触媒反応法の開発、また、それらの反応法を可能にする有機分子触媒の開発に取り組んでいる。本稿では、その研究の一環として最近開発した不斉 formal hetero-Diels-Alder 反応¹について紹介する。



テトラヒドロピラノン構造およびスピロオキシインドール構造は、生物活性を示す分子やその合成中間体によく見られる構造である²。従って、これらを組み合わせた分子骨格上に、種々の置換基や官能基を配置した分子群は、生物活性等を示す分子を探索、開発する上で有用であると考えられる。そこで、エノン **1** とイサチン **2** から、直接的にテトラヒドロピラノン環を構築することにより、テトラヒドロピラノン置換のスピロオキシインドール誘導体 **3** を合成する方法を開発することにした。

エノンとケトンやアルデヒドとの反応では、アルドール反応生成物等が主生成物となり、テトラヒドロピラノン誘導体を得られない報告も多い。エノンを基質とし、あらかじめシリルエノールエーテル等に変換

する必要なく、直接、テトラヒドロピラノン環を生成する³高立体選択的の反応は報告されていなかった。そこで、まず、大まかな方針として、アミン触媒を用い、反応系中、エノンからエナミンを生成させ、hetero-Diels-Alder 反応 ([4+2] cycloaddition)、または、アルドール反応-oxy-Michael 反応の経路により **3** を得るという戦略を立てた。そして、触媒候補として、アミン成分と酸成分の組み合わせ、また、それに第三成分を加えた組み合わせを検討し、テトラヒドロピラノン誘導体を、高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的に与える、アミン、酸、チオウレアの三成分から成る触媒システムを得た。

この触媒システムを用いることにより、種々の置換基や官能基を有する誘導体 **3** を合成することができた。また、**3** は、ケトンカルボニル基等を活用し、さらなる分子変換に用いることができた。従って、本反応は、引き続く分子変換を組み合わせることができる点も含め、分子群の合成にふさわしい反応法である。

現在のところ、触媒システムのアミン成分の一級アミンが、反応の進行に必須であるエナミンを生成し、酸成分は、単にプロトン化に関与するだけでなく、三級アミンとの相互作用により、かさ高さを作り出し、立体制御に関与するのではないかと考えている。また、チオウレアは、イサチン **2** と相互作用し、反応加速に関わると考えている。

触媒設計に必要な情報があまり存在しない状況のもと、触媒機能に必要であると予測する官能基を一分子中に取り入れた複雑な触媒分子を設計、合成することなく、比較的入手しやすい成分の組み合わせを検討することにより、設計した反応を、高立体選択的に加速する触媒システムを開発することができた。本反応の機構や本触媒システムの機能発現の機構の解明を行ない、より優れた触媒設計、触媒開発を可能にし、有用分子の合成、創製に繋がりたいと考えている。

- (1) Cui, H.-L.; Tanaka, F. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 6213-6216.
- (2) (a) Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398-2400. (b) Momiyama, N.; Tabuse, H.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882-12883. (c) Wang, J.; Crane, E. A.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3086-3089.
- (3) Lu, L.-Q.; Xing, X.-N.; Wang, X.-F.; Ming, Z.-H.; Wang, H.-M.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1631-1635.

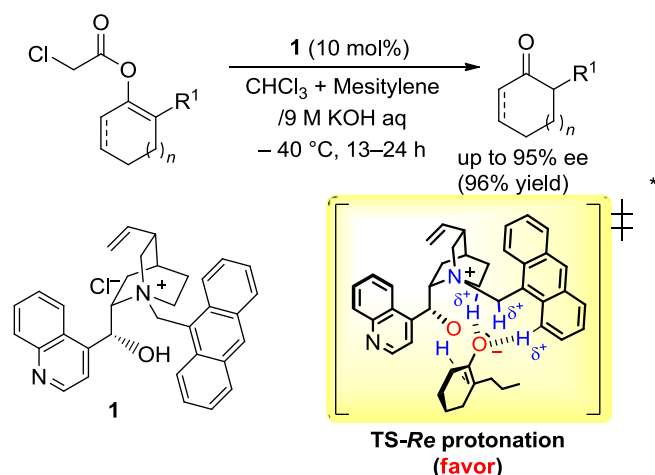
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラル四級アンモニウム塩を用いる
エステルの不斉加水分解反応
A02 班 徳永 信 (九大院理)

キラル四級アンモニウム塩は古くから有機分子触媒として用いられてきた。特に近年、不斉アルキル化に有効な丸岡触媒が開発され、不斉 Darzens 反応や不斉エポキシ化など様々な応用例が報告されている。一方、我々は水和や加水分解反応、加アルコール分解反応など水やアルコールを求核剤とする反応の開発を行ってきた。その一環としてキラル四級アンモニウム塩を用いるエステルの不斉加水分解反応に取り組んだ。逆反応である不斉アシル化や不斉エステル化でアルコールやカルボン酸の速度論的光学分割などを行う研究は有機分子触媒でも数が多いが、加水分解の形式はこれまで例がなかった。四級アンモニウム塩を相間移動触媒として使い、通常、均一系で行われる塩基加水分解を二相系で行うことにより不斉反応化した。

様々な基質、触媒、反応条件を用いて不斉加水分解を試したところ、まずエノールエステル (アルケニルエステル) 類で比較的高い選択性 (90% ee) が出せる触媒系が見つかった¹。触媒として、シンコナルカロイド由来の **1** を用いた。触媒量を 2 mol% に減らしてもほぼ同様の結果が得られるが、0.1 mol% に下げると、選択性、収率 (78%) とも低下した。共役エノンから誘導したジエニルエステルを基質として用いると選択性は最高で 95% ee にまで向上した²。6員環基質では、一般性よく 90% ee 以上の選択性が発現した。

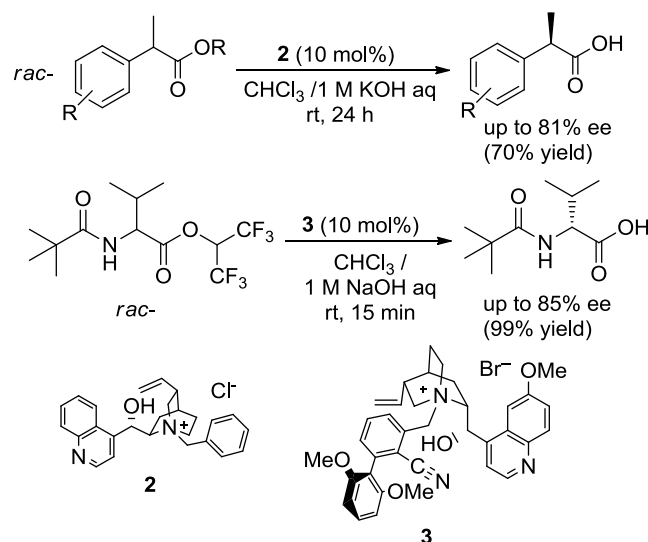
この反応では、触媒 **1** がまず水相中の塩基と陰イオンを交換し、アンモニウムヒドロキシドがエステルを加水分解する。



このあと生成したエノラートがプロトン化を受ける。これらのアンモニウム塩について、NMR や計算化学 (九大吉澤研との共同研究) を用いて、その構造を調べた。陰イオンは触媒のヒドロキシ基の近くとビニル基の近くの 2 か所に存在するが、アルコキシイオン、水酸化物イオン、エノラートともに触媒のヒドロキシ基近くでは水素結合を作れるため、安定であることがわか

った。エノラートがプロトン化を受ける際には、この水素結合が組み替わり、図示したような遷移状態を経て反応が進行することがわかった。この成果は *Synfacts* などで紹介された³。

エノールエステル基質の反応では立体選択性決定段階はエノラートのプロトン化である。エノラートに対する反応という点では、不斉アルキル化や不斉 Darzens 反応と同じである。そこで、ラセミ体のエステルの加水分解を行い、キラルなアンモニウム水酸化物自体が立体を識別できるかどうかを試した。その結果、2-アリールプロパン酸エステル類やアミノ酸エステル類の不斉加水分解で、最高 85% ee の選択性が得られている。反応条件下、基質はラセミ化するが、生成物はラセミ化せず動的速度論分割が進行する。



当研究室では、有機分子触媒のほか、錯体触媒、固体触媒も扱って研究を進めている。特に、実用性の観点から固体触媒は将来重要になると考えており、これらとのハイブリッド化なども視野に入れていきたい。

- (1) Yamamoto, E.; Nagai, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7178-7182.
- (2) Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6178-6181.
- (3) (a) B. List, J. H. Kim, *Synfacts*, **2013**, *9*, 328. (b) D. F. Taber, *Org. Chem. Highlights* **2013**, August 12.

◆◆◆ 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：日本化学会・日本薬学会・分離技術会・有機合成化学協会

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 小ホール

(〒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㈱)、江口 久雄 (東ソー有機化学㈱)、三宅 信寿 (旭化成ケミカルズ㈱)、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㈱)
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
㈱)、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」または、
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。

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 ^{はちまんまち} 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:022-795-6584

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