

### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

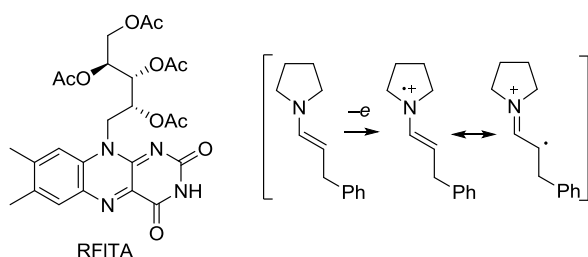
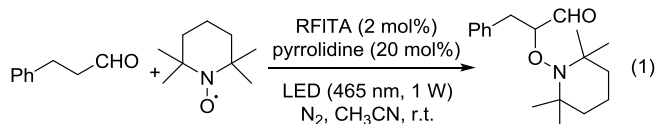
#### フラビン分子を有機フォトレドックス触媒とする 分子変換反応の開拓

A01 班 今田泰嗣 (徳島大院ソシオテクノ)

近年、Ir や Ru などの遷移金属錯体を可視光フォトレドックス触媒として有機合成に活用する研究が活発に展開されている<sup>1</sup>。我々の研究グループではフラビン酵素機能のシミュレーションから、フラビン分子の特異な酸化還元特性を活用した酸素酸化反応を開拓してきた<sup>2</sup>。フラビン分子は可視光領域に吸光係数の大きな吸収を有し特異な発光特性を示すことが知られているが、フラビン分子をフォトレドックス触媒として利用した例はアルコールやアミンの脱水素酸化反応など数例に限られている<sup>3</sup>。本稿では最近我々が展開している、フラビン分子の有機フォトレドックス触媒としての機能に焦点を当てた研究を紹介したい。

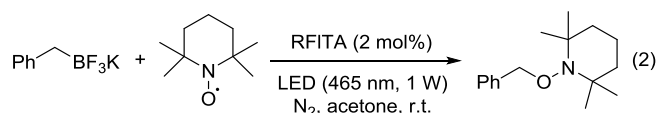
#### 1. アルデヒドの $\alpha$ 位オキシアミノ化反応

穂田らは Ru(bpy)<sub>3</sub> をフォトレドックス触媒とするアルデヒドの TEMPO による  $\alpha$  位オキシアミノ化を報告している<sup>4</sup>。この反応をモデル反応として、フラビン分子の有機フォトレドックス触媒としての機能を検証した。アルデヒド、TEMPO、四酢酸リボフラビン (RFITA) 触媒、ピロリジン触媒の CH<sub>3</sub>CN 溶液に窒素下で LED 光 (465 nm, 1 W) を照射したところ、アルデヒドの  $\alpha$  位オキシアミノ化体が効率よく得られた (式 1)。フラビン触媒、アミン触媒、LED 光の何れかが欠けた場合、反応は全く進行しない。また、酸素雰囲気下では反応の効率が低下する。本反応は、光励起された RFITA\* によるエナミンの一電子酸化で生成するカチオンラジカル種を経由して進行していると考えられる。



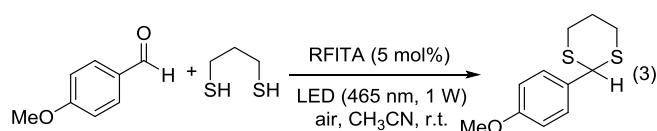
#### 2. 有機ボレート塩のオキシアミノ化反応

光励起された RFITA\* は有機ボレート塩の一電子酸化により炭素ラジカルを生成することができる。PhCH<sub>2</sub>BF<sub>3</sub>K、TEMPO、RFITA 触媒のアセトン溶液に窒素下で LED 光 (465 nm, 1 W) を照射したところ、ベンジルラジカルと TEMPO とのカップリング生成物が効率よく得られた (式 2)。反応の進行にはフラビン触媒と LED 光が必須である。



#### 3. アルデヒドのチオアセタール化反応

RFITA はアルデヒドのチオアセタール化反応において効率の良い有機フォトレドックス触媒として機能する。アルデヒド、1,3-プロパンジチオール、RFITA 触媒の CH<sub>3</sub>CN 溶液に空気下で LED 光 (465 nm, 1 W) を照射したところ、対応するチオアセタールが効率よく得られた (式 3)。この反応は上述の 2 つの反応とは異なり、空気下あるいは酸素下でのみ進行する。フラビン触媒、LED 光、酸素の何れかが欠けた場合、チオアセタールは全く得られない。



フラビン分子が効率の良い有機フォトレドックス触媒として機能することが明らかになってきた。フラビン分子はその酸化還元電位の調整が容易であり、分子内に新たな触媒活性部位を導入することも可能である。現状では適用できる反応は限られているが、フラビン分子のチューニングにより適用範囲の拡大を図り、新たな分子変換反応を開拓したい。

(1) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.

(2) 今田泰嗣, *化学と工業* **2014**, *67*, 1566–1568.

(3) Schmaderer, H.; Hilgers, P.; Lechner, R.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 163–174; Lechner, R.; König, B. *Synthesis* **2010**, *10*, 1712–1718.

(4) Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 166–167.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### キラルな有機オキシド化合物を分子触媒とした不斉アルドール反応およびその関連反応の開発 A02 班 中島誠 (熊本大院薬)

アミン *N*-オキシドやホスフィンオキシド等の有機オキシド化合物は、トリクロロケイ素化合物のケイ素原子を求核攻撃することで高配位シリカートを与えて活性化される。こうしたシリカートを中間体とするルイス塩基触媒反応は、類似の化学変換を促すルイス酸触媒反応とは異なる特徴を持つことから注目を浴びている。当研究室では、有機オキシド化合物の触媒機能の開拓研究の一環として、キラルなオキシド化合物を有機分子触媒として、カルボニル化合物から四塩化ケイ素により系内でエノールエーテルを調製することにより、エノラート等価体の事前調製を必要としない不斉アルドール反応が進行することを見出している (図1)<sup>1</sup>。

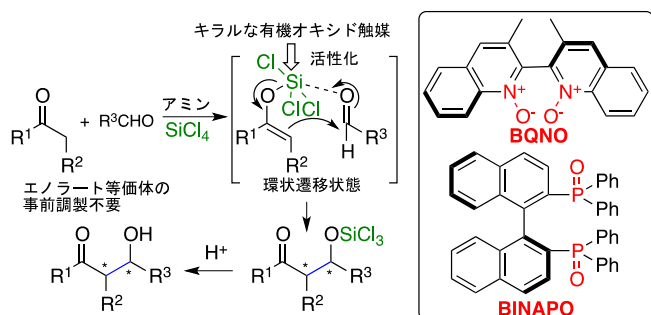
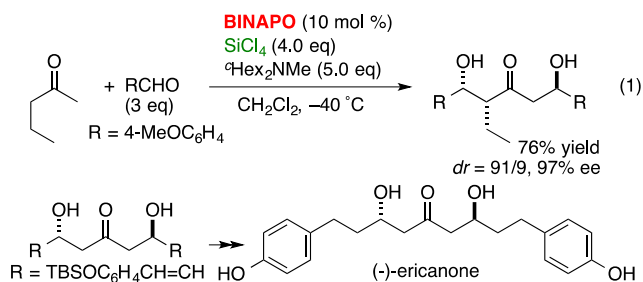


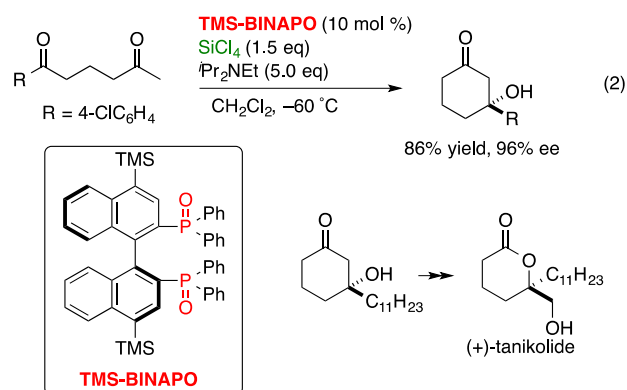
図1 有機オキシド化合物を触媒とする不斉アルドール反応

アルドール供与体に  $\alpha$  水素が複数ある場合は、1つのアルドール供与体に複数のアルドール受容体を反応させることが可能である<sup>2</sup>。例えば、当研究室ではすでに、アルドール供与体の1つの炭素に受容体が2回反応するダブルアルドール反応を開発していた<sup>3</sup>。最近新たに、供与体の異なる2つの炭素に受容体が1度ずつ反応するダブルアルドール反応を見出した。すなわち、エチルメチルケトンを供与体とし BINAPO を触媒として受容体であるベンズアルデヒドと反応させると、2分子のベンズアルデヒドがカルボニルの左右の炭素に1度ずつ反応したジオールが高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られることが分かった (式1)<sup>4</sup>。アセトンを経由して得られた  $C_2$  対称なジオールは、この後数工程を経て、抗酸化活性が期待されるエリカノンの短段階不斉合成に利用することができた。



ジケトンの分子内アルドール反応は、有機分子触媒研究の黎明期から報告例があるが、意外なことに単純な1,5-ジケトンを経由して得られる例はない。われわれは、ホ

スフィンオキシドを触媒として1,5-ジケトンを基質とすると、高収率かつ高エナンチオ選択的に  $\beta$ -ヒドロキシシクロヘキサノン誘導体が得られることを見出した (式2)<sup>5</sup>。3種の  $\alpha$  水素のうち、メチルケトンの水素のみが脱プロトンされて分子内アルドール反応が起こった結果であり、脱水体等の副生成物はほとんど得られなかった。なお、本反応では、BINAPO より、本領域の北大・小笠原正道先生から供与いただいた TMS-BINAPO の方が良好な結果を与えた。また、本反応を鍵反応として、抗菌活性を持つタニコライドを、極めて短工程で不斉合成することができた。

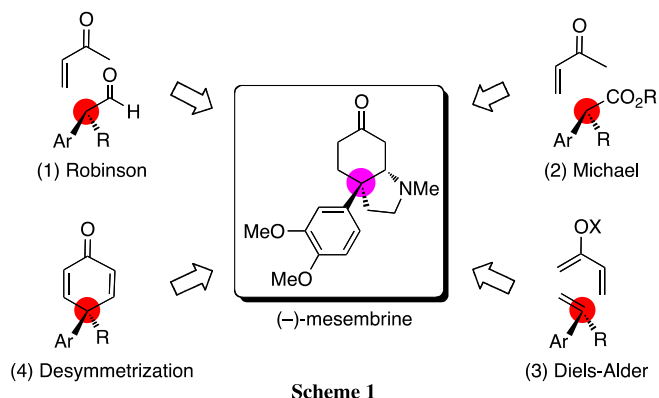


- (1) (a) Kotani, S.; Shimoda, Y.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4602-4605. (b) Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Rec.* **2013**, *13*, 362-370.
- (2) Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Synlett* **2014**, 25, 631-640.
- (3) Shimoda, Y.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7992-7995.
- (4) Shimoda, Y.; Kubo, T.; Sugiura, M.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3461-3464.
- (5) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* DOI: 10.1021/ol502269w.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 有機不斉触媒反応を活用した 第四級不斉炭素中心含有生物活性天然物の合成 A03 班 小槻日吉三 (高知大理)

天然には第四級不斉炭素中心を有する生物活性物質が多数存在し、医薬品材料のリード化合物となるものも多い。このような化合物を合成する上で、第四級不斉炭素中心を望む立体配置で構築することは最重要事項となっており、有機合成化学者に極めてチャレンジングなテーマを投げかけている。合成戦略的には種々の手法が考えられるが、我々は有機不斉触媒反応の活用により多大な関心を寄せている<sup>1</sup>。我々独自のアプローチについて、(-)-mesembrine を例に Scheme 1 に示した。

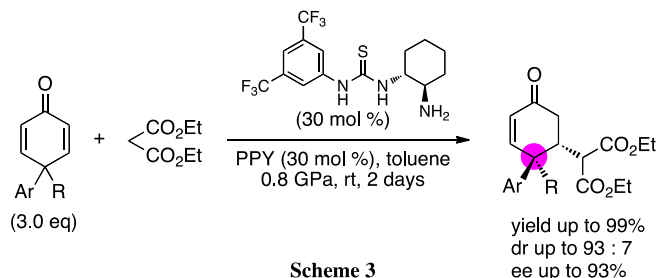
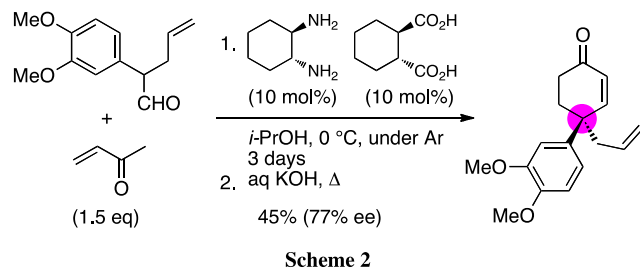


1. **Robinson 型環化反応**：この手法の有用性の検証として、キラルジアミン/キラルジカルボン酸二重触媒システムを用いた不斉 Robinson 型環化反応を開発し<sup>2</sup>、それを用いた(-)-mesembrine の形式的な不斉全合成を達成している(Scheme 2)。しかし、この場合の弱点は、鍵となる不斉 Robinson 環化が低収率なことにあり、現在その改良法について検討している。

2. **Michael 付加反応**：不斉 Michael 付加反応を活用した直接的な第四級不斉炭素中心構築法として、新たな触媒システムの開発を検討している。その結果、キラルチオ尿素/PPY を組み合わせた二重触媒システムが極めて有効なことを見つけた<sup>3</sup>。

3. **Diels-Alder 反応**：我々は既に、キラルチオ尿素触媒を活用したカルボニル基の活性化を基軸とする、不斉ヘテロ Diels-Alder 反応を開発している<sup>4</sup>。この延長として、現在、3-アルキリデンオキシインドールをジェノフィルとするスピロ置換型オキシインドール類の簡便合成法の開発を行っている。

4. **不斉識別反応 (desymmetrization)**：この手法は、アトムエコノミーの観点からも極めて興味深い。その手がかりを得るべく、2で得た成果を利用して、4位に2種の異なる置換基を有するシクロヘキサジエン類に対する不斉識別的 Michael 付加反応を検討した。その結果、超高圧反応を適用することにより、望む不斉識別反応が高ジアステレオ/高エナンチオ選択的に進行することを見つけた(Scheme 3)<sup>5</sup>。本反応のメリットは、シクロヘキサジエン環上に隣接する二つの不斉点を一挙に構築できることと、そのうちの一つを第四級不斉炭素中心として調製できることにある。現在、本成果を利用した天然物合成を検討中である。



- (1) Kotsuki, H.; Sasakura, N. *Asymmetric Organocatalysis for the Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers*, In "New and Future Developments in Catalysis", Suib, S. L. (Ed.), Elsevier, 2013; Chap. 19, pp 563–603.
- (2) Inokoishi, Y.; Sasakura, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1616–1619.
- (3) (a) Moritaka, M.; Miyamae, N.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2012**, *23*, 2554–2558; (b) Moritaka, M.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Heterocycles* **2013**, *87*, 2351–2360.
- (4) Mori, K.; Yamauchi, T.; Maddaluno, J.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Synlett* **2011**, 2080–2084.
- (5) Miyamae, N.; Watanabe, N.; Moritaka, M.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *31*, 5847–5855.

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 「有機分子触媒による未来型分子変換」第2回 国際会議(兼) 第7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

日時：2014年11月21日(金) 9:30~11月22日(土) 17:05

会場：東京大学 伊藤国際学術研究センター「伊藤謝恩ホール」(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ext01/iirc/index.html>

シンポジウム講演：

Jan-Erling Bäckvall (Stockholm Univ.), Yonggui Robin Chi (Nanyang Tech. Univ.), Pier G. Cozzi (Univ. of Bologna), László Kürti (UT Southwestern Medical Center), Keiji Morokuma (Kyoto Univ.), Tomislav Rovis (Colorado State Univ.), Daniel Seidel (Rutgers Univ.)

秋山 隆彦 (学習院大理), 今田 泰嗣 (徳島大院ソシオテクノ), 岩渕 好治 (東北大院薬), 浦口 大輔 (名大院工), 小笠原 正道 (北大触媒研), 川端 猛夫 (京大)

化研), 北 泰行 (立命館大薬), 根東 義則 (東北大院薬), 工藤 一秋 (東大生研), 白川 誠司 (長崎大院水産環境科学), 砂塚 敏明 (北里大北里生命研), 竹本 佳司 (京大院薬), 寺田 眞浩 (東北大院理), 長澤 和夫 (東京農工大院工), 畑山 範 (長崎大院医歯薬), 林 雄二郎 (東北大院理), 間瀬 暢之 (静岡大院工), 山田 眞二 (お茶大院人間文化創成科学)

プログラム詳細は領域HP掲載の「有機分子触媒 第2回 国際会議 (兼) 第7回 有機触媒シンポジウム」をご覧ください (10月中旬掲載予定)。

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

**ポスター発表申込締切:** 10月17日 (金)

**予稿原稿締切:** 10月24日 (金) 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・懇親会参加:**

**参加申込:** 当領域公式HPよりお申込み下さい。

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

**参加申込締切:** 10月31日 (金)

**参加費:** 一般 20,000円、学生・ポスドク 無料

**懇親会:** 2014年11月21日 (金) 18:15~20:15「多目的スペース」にて。会費: 一般 7,000円、ポスドク・学生 3,000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11月7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

<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