

### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

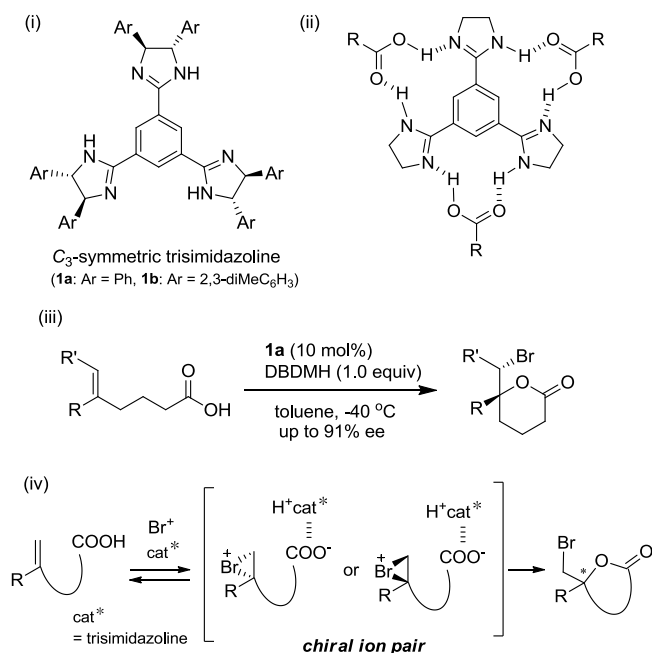
#### トリスイミダゾリンの分子認識能を利用する 不斉触媒システムの開発

A01 班 村井健一(阪大院薬)

触媒的不斉ハロ環化反応の開発は近年活発に研究されており、有機触媒の利用を中心として様々な手法が報告されている<sup>1</sup>。炭素-炭素多重結合として、アルケンを用いる反応はこれまでに多数報告されているが、アレンを用いる反応はほとんど報告されていない。今回、アレンを有するカルボン酸での初の不斉ヨードラクトン化反応の開発に成功したので紹介する<sup>2</sup>。

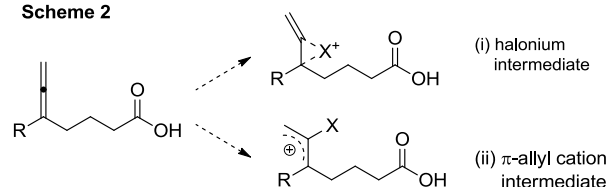
我々は、トリスイミダゾリンの分子認識能を利用した不斉触媒反応の開発に取り組んでいる (Scheme 1, i)。本分子の特徴として、カルボン酸と水素結合を介して複合体を形成することが挙げられる(ii)。我々は、この特徴を活かし、独自に開発したキラルトリスイミダゾリン **1a** を用いるアルケン基質での不斉ブロモラクトン化反応をこれまでに報告している(iii)<sup>3</sup>。エナンチオ選択性発現の機構は、本触媒によりキラルカルボキシラートが生成し、ブロモニウムイオン中間体への付加が選択的に進行したためと考えている(iv)。なお、本反応をβ置換カルボン酸の速度論的光学分割<sup>4a</sup>や、対称ジカルボン酸の不斉非対称化<sup>4b</sup>へ展開することにも最近成功している。

Scheme 1



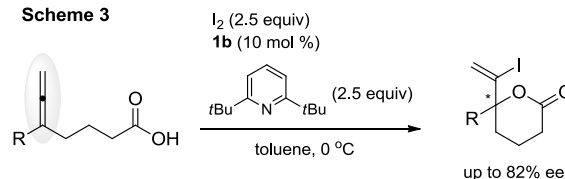
今回、本触媒をアレンカルボン酸の不斉ハロラクトン化反応に応用した。アレンとハロゲン化剤の反応では、三員環状ハロニウムイオンとπ-アリルカチオンの2種の間体が生成する可能性があるが (Scheme 2)、不斉発現のために、前者ではハロゲンの付加段階で、後者では中間体生成後の環化段階での制御が重要と考えられる。前述のように、トリスイミダゾリン触媒存在下ではカルボン酸がキラルカルボキシラートとして環化反応が進行すると考えられるので、適切なハロゲン化剤を用いてπ-アリルカチオン中間体が生成する条件で反応を行えば、アレンカルボン酸の不斉ハロラクトン化が達成できると考えた。

Scheme 2



上記の観点から、ハロゲン化剤の探索を行い、トリスイミダゾリンとの組み合わせにおいて、ヨウ素が最適なハロゲン化剤であることを見出した。なお、NIS、I(collidine)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>、ICl などを用いた場合にはエナンチオ選択性は低下し、NBS や DBDMH 等のブロモ化剤を用いた場合には反応は複雑となった。触媒や反応条件の最適化の結果、嵩高い塩基である 2,6-di-*tert*-butylpyridine (DTBP) 存在下、DMP-tris (**1b**) と I<sub>2</sub> を用いることで良好な選択性でヨードラクトン化反応が進行することを見出した (Scheme 3)。DTBP は、I<sub>2</sub> から生じる HI を捕捉するために重要である。詳細な反応機構については明らかにできていないが、アレンとヨウ素の反応においてはπ-アリルカチオンが生じるという報告が以前にされており<sup>5</sup>、また、三置換アレンを用いた対照実験より、主にπ-アリルカチオンを経て進行しているものと考えている。

Scheme 3



- (1) For a review: Murai, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* **2013**, *87*, 763-805.
- (2) Murai, K.; Shimizu, N.; Fujioka, H. *Chem. Commun.* **2014**, *15*, 2526-2529.
- (3) (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.

(4) (a) Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Hyogo, N.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2526-2529. (b) Murai, K.; Nakajima, J.; Nakamura, A.; Hyogo, N.; Fujioka, H. *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 3511-3517.

(5) Jiang, M.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9656-9664.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### keto-ABNO 触媒を用いるトリフルオロメチルカルビノール類の酸素酸化 A02 班 金井 求 (東大院薬)

我々は第一列遷移金属および有機ラジカルが備える 1 電子レドックス特性が官能基受容型化学変換に有効であるとの洞察に基づき、それらを基盤とする新規レドックス触媒系の開発研究を行っている<sup>1</sup>。この過程で銅と電子不足有機ラジカル keto-ABNO<sup>2a</sup> の協働触媒系が多官能基性複雑化合物の酸素酸化に有効であることを見だし、アミンのイミンへの酸素酸化を経由する触媒的不斉酸化カップリング反応<sup>2a</sup>、ヒドロキシメチル側鎖の化学選択的酸素酸化を起点とするセリン残基選択的ペプチド鎖切断法<sup>2b</sup> などへの応用に成功した。

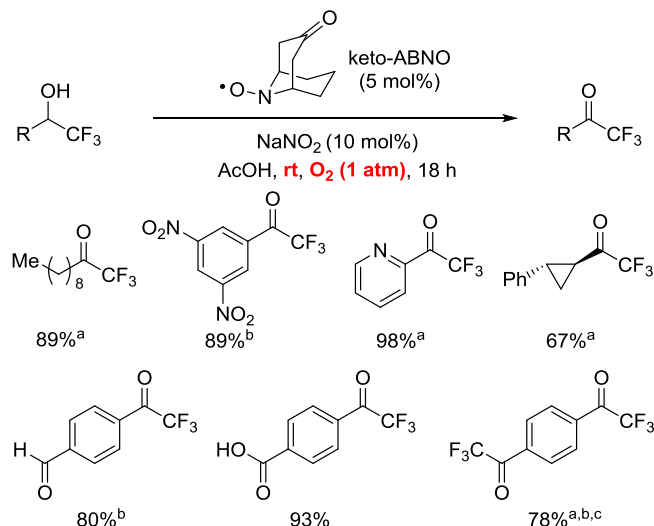
これと並走する別プロジェクトにおいて、我々はトリフルオロメチルケトン誘導体を幅広く合成する必要性に迫られた。アルデヒドへの TMSCF<sub>3</sub> 付加 (Ruppert-Prakash 法)<sup>3</sup> によって容易に得られるトリフルオロメチルカルビノールの酸化が汎用合成法の一つであるが、この酸化反応は CF<sub>3</sub> 基の強力な電子求引性ゆえ見た目以上に困難であることが知られている。既報条件はアトムエコノミーに乏しく環境負荷の大きな酸化剤を当量以上要請する反応、もしくは高温加熱が必要な触媒反応に限られており、およそ理想的な酸化法とは言いがたい<sup>4</sup>。keto-ABNO の高い酸化力を活用できれば、環境調和性が高く実施容易なトリフルオロメチルケトンへの酸化を実現でき、医農薬・材料応用の観点で高い需要がある含フッ素合成素子の効率的供給に貢献できるものと期待した。

まずはトリフルオロメチルカルビノール類を基質として種々検討を行った結果、岩渕および Liang らの報告にある<sup>5</sup>、NO<sub>x</sub> 共触媒を用いる金属フリー酸素酸化条件が効果的であることが分かった。他の N-オキシラジカル類 (TEMPO, AZADO, ABNO, nor-AZADO) も検討したが、keto-ABNO が最も良好な結果を与えた。本反応は室温・常圧酸素雰囲気下、金属を使用せずフルオロアルコールを酸化可能な世界初の触媒系である<sup>6</sup>。

既報条件は主としてベンジル、プロパルギル、アリル位に位置するフルオロアルコールの酸化には十分な活性を示すが、脂肪鎖置換のものは収率の低下が見られるものが多い。我々の触媒系は大変活性が高く、触

媒量わずか 5 mol% で脂肪鎖置換の基質、強力な電子求引基を備える基質に対しても定量的に酸化が行なえる。また金属を使用しないため、配位性官能基を備える基質でも触媒失活を起こすことなしに進行する。官能基選択性も良好である。またシクロプロピル基を備える基質の反応結果から、本反応は炭素ラジカルを介する機構では無く、系中生成するオキソアンモニウム種が関与する機構で進行しているものと想定している。

現在はより広範な基質一般性の精査中である。



<sup>a</sup> GC or NMR yield <sup>b</sup> combined yield with hydrate <sup>c</sup> double oxidation

- (1) Kanai, M.; Matsunaga, S.; Oisaki, K.; Shimizu, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 433.
- (2) (a) Sonobe, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3429. (b) Seki, Y.; Tanabe, K.; Sasaki, D.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6501. (c) Seki, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3788.
- (3) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.
- (4) Review: Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N.E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11133.
- (5) (a) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2679. (b) Shibuya, M.; Osada, Y.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.
- (6) Kadoh, Y.; Tashiro, M.; Oisaki, K.; Kanai, M. *manuscript in preparation*.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### ペプチド二次構造制御の方向からの 有機分子触媒の設計

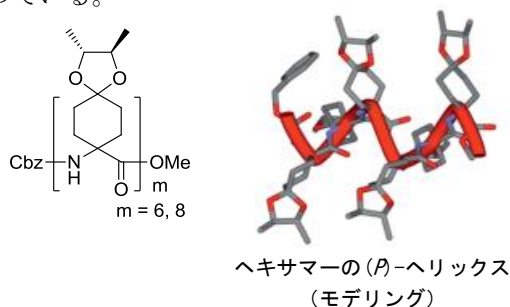
#### A02 班 田中正一 (長崎大院医歯薬)

ペプチドのヘリカル二次構造精密制御の方向から、未来指向型の革新的な不斉有機分子触媒を創製するという目標を掲げて、試行錯誤を行っている。

我々は、 $\alpha$ -ヘリカルな配座自由度を制限したペプチド

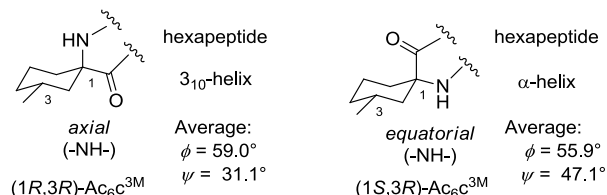
を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの不斉エポキシ化反応を開発し、そのヘリカルな二次構造を精密解析している<sup>1</sup>。しかし、L-Leu を一部に利用したペプチドフォールドマーは、1) 反応条件で触媒の一部分解が起こること 2) 鏡像体の合成のためには、D-Leu を用いて最初から左巻きヘリカルペプチドを合成しないといけないこと 3) 不斉エポキシ化以外の反応への適用が制限されていること というような欠点が存在している。そこで、エポキシ化反応の塩基性条件でもエピメリ化が起きなく、左右のヘリックスの巻き方制御が容易に達成できることを目標として、新規なキラル環状アミノ酸とそのペプチドの二次構造の研究を行った。また、不斉エポキシ化以外の反応への適応を探るとともに  $\alpha$ -と  $3_{10}$ -ヘリックス二次構造の精密制御の方法について、研究を行っている。

アミノ酸側鎖上の不斉中心のみにてヘリックスの左右の巻き方の制御が可能であることを報告している<sup>2</sup>。そこで、キラルなアセタール部分に不斉中心を有する環状アミノ酸を設計すれば、両鏡像体の合成が容易と考えた。(R,R)-ブタン-1,2-ジオール由来アセタールを有する環状アミノ酸からホモペプチドを合成した。このホモペプチドでは、キラルアセタール部分の構造が変換可能であり、塩基性条件でもアミノ酸のエピメリ化は生じないと考えられる。このホモヘキサ並びにオクタペプチドの CD スペクトルでは、右巻きヘリックスに特徴的な極大(208 nm, 225 nm)を示したが、強度が弱く完全な片方の巻き方には制御されていないことが分かった<sup>3</sup>。現在、キラルアセタール部分の改変を行い、そのオリゴマーによる不斉反応への応用を目指して研究を行っている。

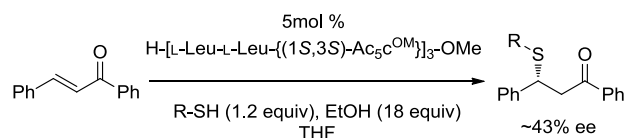


ペプチドのヘリカル二次構造として、 $\alpha$ -ヘリックスと  $3_{10}$ -ヘリックスが知られている。不斉エポキシ化反応で利用した  $\alpha$ -ヘリックスに対して、工藤らが報告しているニトロメタンの不斉 1,4-付加反応では  $3_{10}$ -ヘリックスの精密制御が重要である<sup>4</sup>。我々は、五員環状アミノ酸を導入したペプチドや、架橋により  $\alpha$ -ヘリックスを安定化したペプチドを開発している。ところで、ヘリックス制御について、Toniolo らは計算化学により六員環状アミノ酸のいす型配座でアミノ基が equatorial 配置になるとペプチド主鎖のねじれ角  $\psi$  が大きくなることを予想している<sup>5</sup>。しかし、単純な六員環状アミノ酸ではアミノ基が axial 配置になり、計算結果を検証するには至っていない。そこで、六員環状アミノ酸に置換基を導入し、その置換基効果によりアミノ基を equatorial に配置させることにした。3 位にメチル基を導入した六員

環状アミノ酸(1R,3R)-と(1S,3R)-Ac<sub>6</sub>C<sup>3M</sup> よりなるホモヘキサペプチドを合成し、結晶状態での二次構造を調べたところ、ヘリックスの左右の巻き方制御は困難であったが、アミノ基が axial になる(1R,3R)-Ac<sub>6</sub>C<sup>3M</sup> ペプチドでは  $3_{10}$ -ヘリックスを形成し、アミノ基が equatorial になる(1S,3R)-Ac<sub>6</sub>C<sup>3M</sup> ペプチドでは  $\alpha$ -ヘリックスを形成することが分かった。これらの知見を利用して、ヘリカル有機分子触媒への応用を進めている。



井上らは、ポリアミノ酸よりなる  $\alpha$ -ヘリックスを触媒としたイソプロペニルメチルケトンへの 1-ドデカンチオールの不斉 1,4-付加反応(最高 47% ee)を報告している<sup>6</sup>。そこで、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの不斉エポキシ化反応で用いた  $\alpha$ -ヘリカルペプチド H-[L-Leu-L-Leu-(1S,3S)-Ac<sub>5</sub>C<sup>OMe</sup>]<sub>3</sub>-OMe を不斉有機分子触媒(5 mol %)として、種々のアルキルチオールのカルコンへの不斉チオマイケル反応を検討した。その結果、嵩高い 1-ナフチルチオールでは 43% ee の鏡像体過剰率で 1,4-付加体が得られた。今後、可逆反応の制御を含めた反応条件の検討とペプチド N 末構造の修飾を含めたさらなるヘリカル二次構造の構築が必要と思われる。



- (1) (a) Nagano, M.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3564–3566. (b) Demizu, Y.; Yamagata, N.; Nagoya, S.; Sato, Y.; Doi, M.; Tanaka, M.; Nagasawa, K.; Okuda, H.; Kurihara, M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6155–6165.
- (2) Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Maruyama, T.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2430–2439.
- (3) Oba, M.; Ishikawa, N.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7679–7682.
- (4) Akagawa, K.; Suzuki, R.; Kudo, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 514–522.
- (5) Paul, P. K. C.; Sukumar, M.; Bardi, R.; Piazzesi, A. M.; Valle, G.; Toniolo, C.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6363–6370.
- (6) Inoue, S.; Kawano, Y. *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 1405–1411.

## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①波多野 学 准教授 (A01班) が "Thieme Chemistry

Journal Award 2015" を受賞されました。  
②上條 真 准教授 (A02班) が"Thieme Chemistry  
Journal Award 2015" を受賞されました。

連絡先：東北大学・理学研究科 寺田眞浩  
電話/FAX(022)795-6602  
E-mail: [mterada@m.tohoku.ac.jp](mailto:mterada@m.tohoku.ac.jp)

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 日本化学会・第95春季年会・特別企画 「有機分子触媒の最前線 (Cutting-Edge of Organocatalysts)」

主催：日本化学会・第95春季年会(2015)実行委員会  
協賛：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：平成27年3月26日(木) 13時30分～16時30分  
会場：日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部(第95春季年会・会場内SC会場：1SC-12～1SC-19)  
参加費：無料(本特別企画のみに来場される場合は春季年会の参加登録は不要です)  
プログラム：近年、金属錯体触媒、生体触媒(酵素)に次ぐ、第三の触媒として大きな注目を集めている「有機分子触媒」に焦点を当て、その設計開発から有用物質の合成などの応用展開までわたる最先端研究の動向を紹介していただきます。

注) 講演は全て英語での発表となります。

[http://www.csj.jp/nenkai/95haru/5-1.html#sp\\_prog10](http://www.csj.jp/nenkai/95haru/5-1.html#sp_prog10)

13:30-13:40 有機分子触媒の最前線 趣意説明  
(東北大院理) 寺田 眞浩

座長 寺田 眞浩

13:40-14:00 有機分子不斉触媒を用いるキラル四置換炭素の構築(阪大産研) 滝澤 忍

14:00-14:20 1,2,3-トリアゾリウム塩を活かした高選択的分子変換反応(名大WPI-ITbM・名大院工) 大松 亨介

14:20-14:40 二官能性有機分子触媒を用いるキラル四置換炭素構築を伴うC-C結合形成反応の開発(兵県大院物質理) 御前 智則

14:40-15:00 カルボン酸とボロン酸で作る有機分子触媒(京大院理) 橋本 卓也

座長 林 雄二郎

15:10-15:30 高分子固定化有機分子触媒の開発と不斉反応への応用(豊橋技大院工) 原口直樹

15:30-15:50 不斉有機触媒反応を鍵工程とするアルカロイドの合成研究(熊本大院自然) 石川 勇人

15:50-16:30 Design and Application of Simple Hydrogen Bond Donors as Enantioselective Catalysts (University of Chicago, USA)  
Viresh H. Rawal

### 第8回有機触媒シンポジウム 兼「有機分子触媒による未来型分子変換」 第5回公開シンポジウム

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：平成27年5月10日(日) 9時55分～平成27年5月11日(月) 15時00分(予定)

会場：沖縄県市町村自治会館・自治会館ホール(那覇市旭町116-37) <http://www.okinawa-jichikaikan.com/>

参加費：無料

※詳細は後日HPにてお知らせいたします。

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩  
電話/FAX(022)795-6584

E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.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](mailto:takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp)