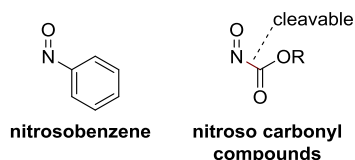


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

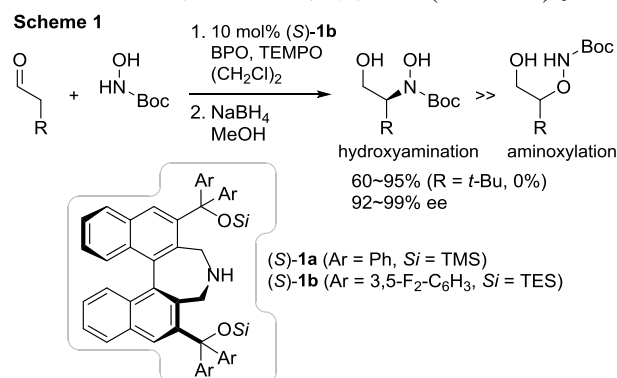
ニトロソカルボニル化合物を用いたアルデヒドの不斉ヒドロキシアミノ化反応の開発 A01 班 加納太一(京大院理)

ニトロソベンゼンに代表されるニトロソ化合物は、様々な炭素-窒素結合および炭素-酸素結合形成反応に用いられるなど、有機合成化学における窒素もしくは酸素源として汎用されている。アミン有機分子触媒の化学においても、アルデヒドとアミン触媒から生じるエナミン中間体と反応して、 α 位がヒドロキシアミノ化もしくはアミノオキシ化されたアルデヒドが高エナンチオ選択的に得られることが知られている¹。しかしながら、ニトロソベンゼンを用いたヒドロキシアミノ化反応では、反応生成物からフェニル基を取り除くことが出来ないという問題点があった²。そこでニトロソベンゼンの代わりに、窒素上の置換基の除去が可能なニトロソカルボニル化合物を用いたヒドロキシアミノ化反応の開発に取り組んだ。

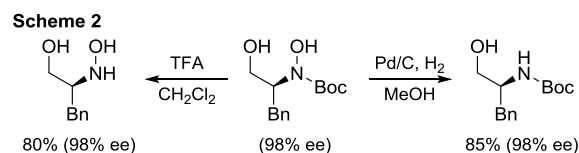


比較的安定で取り扱いやすいニトロソベンゼンと異なり、ニトロソカルボニル化合物は非常に反応性が高く短寿命な反応活性種であるため、対応する *N*-ヒドロキシカルバミン酸エステルの酸化によって系中発生させると同時に、ヘテロ Diels-Alder 反応やエン反応で捕捉するといった方法で用いられている³。一方、アミン触媒から生じるエナミン中間体は、系中に最大でも触媒量しか存在していないため、不安定なニトロソカルボニル化合物をそのわずかなエナミン中間体で効率よく捕捉する必要がある。アミン触媒(S)-1a 存在下で、通常用いられるヨードベンゼンジアセタート(PhI(OAc)₂)や二酸化マンガンなどを酸化剤に用いてニトロソカルボニル化合物を系中発生させたところ、3-フェニルプロパノールのヒドロキシアミノ化はほとんど進行せず、アミノオキシ化反応がわずかに進行しただけであった。一方、酸化剤として過酸化ベンゾイル(BPO)と TEMPO から生成するオキソアンモニウム塩を系中発生させて用いたところ、徐々にニトロソカルボニル化合物が発生するようになり、エナミンの形成速度と釣り合ったためか、中程度の収率で目的のヒドロキシア

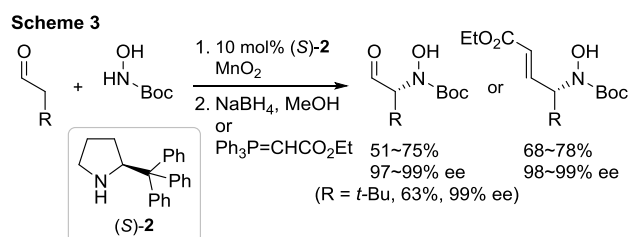
ミノ化体が主生成物として得られた(51%, 70% ee)。このとき、アミノオキシ化体も 20%と少量ではあるが得られている。そこで次に触媒の検討をした結果、アミン触媒として(S)-1b を用いると、位置および立体選択性が劇的に向上することを見出した(Scheme 1)⁴。



得られた生成物をトリフルオ酢酸(TFA)で処理すると、容易に *t*-ブトキシカルボニル基(Boc)を取り外すことが出来た。また反応生成物は、Pd/C 触媒存在下で水素化することで、Boc 保護されたアミンへと変換された。いずれの場合も光学純度の低下は見られなかった(Scheme 2)。



より簡便な触媒および反応条件でのニトロソカルボニル化合物による不斉ヒドロキシアミノ化反応の実現を目指し、触媒や酸化剤を検討した結果、アミン触媒(S)-2 存在下で酸化剤として比較的安価な二酸化マンガンを用いると、ヒドロキシアミノ化されたアルデヒドが高いエナンチオ選択性で得られることが分かった。また、反応後、生成物のホルミル基を還元する代わりに、Wittig 試薬と反応させることで、光学純度を損なうことなくアリルアミン誘導体をワンポットで得ることができた(Scheme 3)⁵。

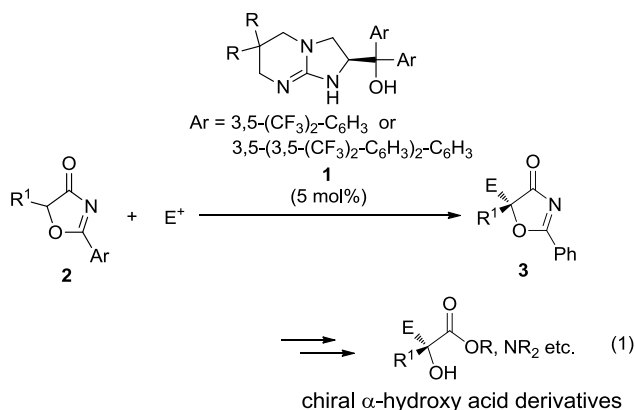


- (1) For reviews: (a) Zuman, P.; Shah, B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1621-1641. (b) Yamamoto, H.; Momiyama, N. *Chem. Commun.* **2005**, 3514-3525.
- (2) Kano, T.; Ueda, M.; Takai, J.; Maruoka, J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6046-6047.
- (3) For reviews: (a) Adam, W.; Krebs, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4131-4146. (b) Bodnar, B. S.; Miller, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630-5647.
- (4) Kano, T.; Shirozu, F.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* 18036-18039.
- (5) Kano, T.; Shirozu, F.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1530-1532.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラル二官能性有機分子触媒によるカルボン酸誘導体 α 位での C-C 結合形成反応の開発 A01 班 御前智則 (兵庫県立大院物質理)

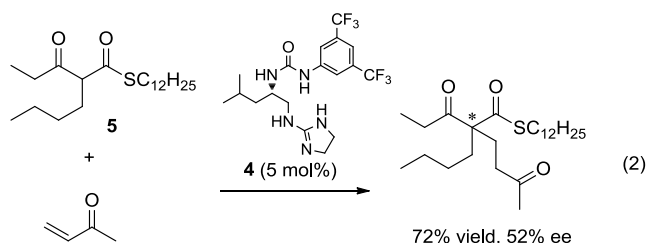
我々は塩基性キラル有機分子触媒反応を鍵反応とする有用有機化合物の新しい合成法の開発に取り組んでいる。特に目的化合物自体の重要性を考慮すると共に、既存法での合成の困難さといった点も意識し、最先端の「モノづくり」の科学と技術開発に貢献出来るように鋭意研究を継続している。その一つの例として、独自に開発した隣接位にヒドロキシ基を有する新しいキラルグアニジン **1** を触媒とする、5*H*-oxazol-4-one **2** の種々の求電子剤基質への高エナンチオ選択的付加反応を開発した。得られる付加体 **3** は、従来法では合成が煩雑であるが合成中間体として有用な、 α 位にキラル四置換炭素を持つ α -ヒドロキシ酸類へ容易に誘導化できる (式 1) ¹。



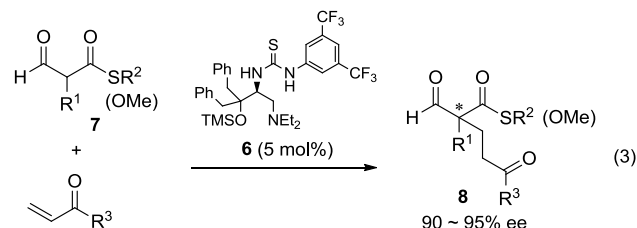
以上の研究から、触媒 **1** のヒドロキシ基が、反応促進、立体制御の両方において不可欠であることが示唆されたため、触媒の塩基性官能基が求核剤側基質の脱プロトン化を行うだけでなく、触媒分子に存在するヒドロキシ基等の水素結合供与基によって求電子剤側の基質の活性化及び配座の制御を行うことが重要であると考え、新しい二官能性有機分子触媒を設計し、様々な付加反応に適用することを検討した。その結果、 β -カルボニル (チオ) エステル類の共役付加反応において、最近幾つかの成果が得られたのでこれについて以

下に紹介する。

一つ目のテーマとして β -ケトエステル類の四級炭素構築を伴う不斉共役付加反応の開発を選択した。特に基質一般性を高めることを意識し、有機分子触媒反応での前例が乏しい鎖状の β -ケトエステル類の付加反応に焦点を絞った。求電子剤としてメチルビニルケトンを用いた検討の結果、新しく開発したグアニジン-ウレア触媒 **4** を用いると β -ケトチオエステル **5** の共役付加反応が、現段階では最高 52% ee で進行することが分かった (式 2)。現在改良を検討中である。



二つ目のテーマとして、比較的反応性の高い α -ホルミルチオエステルの共役付加反応の検討を試みた。まず **1** や **4** の様な二官能性のグアニジン触媒で、検討を行ったが、エナンチオ選択性は最高でも 68% ee であった。これらグアニジン触媒では選択性は不十分であったが、反応は速やかに進行したため、より塩基性度が低い第三級アミノ基を有するキラル二官能性触媒を用いることを検討した。その結果、 α -アミノ酸から容易に合成できる第三級アミン-チオウレア触媒を用いると高い選択性で反応が進行することを見出した。更に触媒構造の最適化を行ったところ、セリン由来の触媒 **6** を用いると種々の基質の共役付加反応で 90% ee 以上の非常に高い立体選択性を示すことを見出した (式 3)。この反応で得られる生成物 **8** は、従来構築が困難なキラル第四級炭素を持ち、その周辺に、種々変換が容易なアルデヒド、ケトン、チオエステルを有しているため、第四級炭素を持つキラルシントンとして非常に有用性の高い化合物であると考えられる。尚、 β -ケトエステル等の活性メチン化合物のエナンチオ選択的付加反応は多くの報告例があるが、環状の求核剤に限定される場合が殆どである。本反応の様な非環状の求核剤の場合、そのエノラート (エノール) の *E*, *Z* の制御や、その配座制御が困難であるといった問題、また求核剤の酸性度や、エノラート自体の求核性がやや不十分といった問題もあり、非常に困難で前例も極めて乏しい。



- (1) (a) Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286-6287. (b) Misaki, T.; Kawano, K.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695-5697. (c) Misaki, T.; Jin, N.; Kawano, K.; Sugimura, T. *Chem.*

Lett. **2012**, *41*, 1675-1677. (d) Jin, N.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 894-896. (e) Morita, A.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1826-1828. (f) Morita, A.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Tetrahedron Lett.* doi: 10.1016/j.tetlet.2014.11.079.

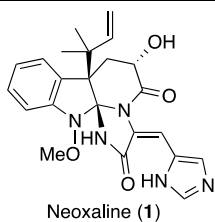
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機触媒を用いた創薬を指向した 生理活性天然物の実践的合成 A03 班 砂塚敏明 (北里大院感染制御)

我々は、北里研究所で見出された特異な分子骨格を有し、しかも有用な生理活性を示す微生物由来新規天然物をリードとした創薬研究を行ってきた¹。本領域に参画後は、1. 有機分子触媒を用いた有用天然物の位置選択的な官能基化 (京都大学川端教授との共同研究)、2. 有機分子触媒を用いた天然有機化合物の全合成に取り組んでいる。本 News Letter では、最近達成した特異なインドリンスピロアミナル骨格を有するネオキサリン類の全合成と新規有機分子触媒反応の開発について紹介する。

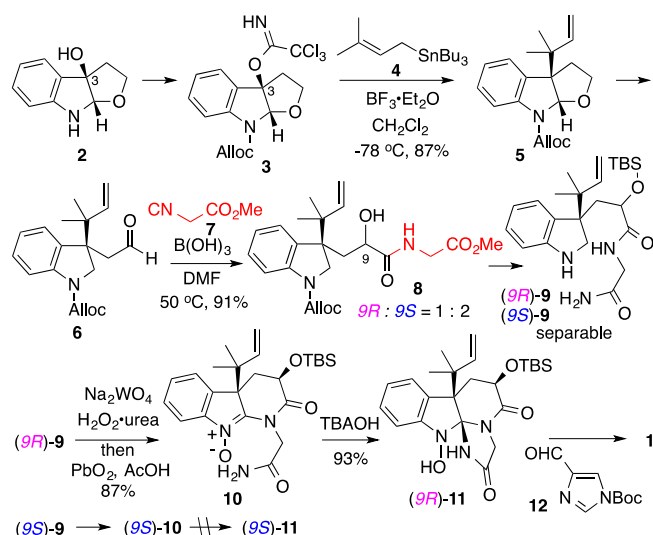
特異なインドリンスピロアミナル骨格を有するネオキサリン類の全合成

ネオキサリン(**1**)は、我々の研究グループが単離した特異なインドリンスピロアミナル骨格を有するインドールアルカロイドであり、チューブリン重合阻害による抗がん活性を示す^{2,3}。我々は、**1**の特異な構造とその生物活性に興味を抱き、まず不明であった**1**の絶対立体配置を確定させるため、その全合成に着手した。



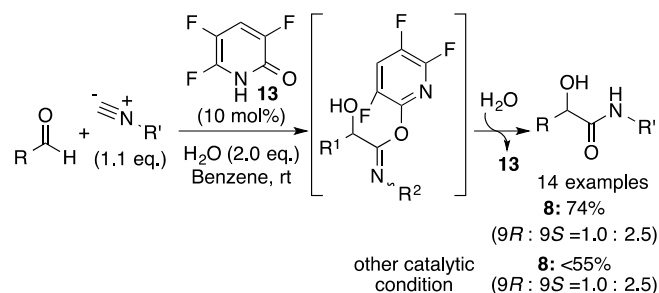
合成法を確立した光学活性フロインドリン**2**⁴をトリクロロアセトイミデート体**3**へ変換し、ルイス酸存在下、プレニルスズ**4**を作用させることで、高立体選択的にリバースプレニル基を導入した。続いて、アルデヒド体**6**へ導いた後、ホウ酸存在下、イソシアノアセテート**7**を作用させることで、ジアステレオ混合物として α -ヒドロキシアミド体**8**を合成した (9R:9S=1:2)。続いて、適した位置にアミノ基を有するインドリン**9**へ導き、ジアステレオマーを分離した。単離した(9R)-**9**を過酸化水素・尿素、NaWO₄を用いて酸化し、原料消失後に、PbO₂・酢酸を添加することで、三度の酸化と環化を経て、環状ニトロン体**10**が1ポットで得られた。続いて、TBAOHで処理することで、インドリンスピロアミナル体(9R)-**11**を高収率で合成できた。一方、メジャージアステレオマーである(9S)-**9**は、(9S)-**10**に導いたものの最後の環化が進行しなかった。得られたインドリンスピロアミナル体(9R)-**11**はアルドール付加、続くイミダゾール部を利用した脱離反応を経てE選択的にデヒドロヒスチジンを構築できた。最後に9位エピメリ化を伴った脱保護を経て、ネオキサリン(**1**)の初の全合成を達成し、その絶対立体配置を決定した⁵。

有機分子触媒を用いたイソシアニドの α -付加反応



上述のように、我々は**1**の初の全合成を達成し、不明であった絶対立体構造を明らかとした。しかし、アルデヒド**6**とイソシアニド**7**の α -付加反応のジアステレオ選択性に課題があり、既存の様々な条件を試したが、選択性は改善されなかった。そこで我々は、これまで例のない有機分子触媒を用いた立体選択的なイソシアニドの α -付加反応の開発に着手することとした。

アルデヒドを活性化すると同時にイソシアニドへ水酸基を供与できる有機分子が、本反応に有効な触媒になり得ると考え、様々な(E)-アミドを精査した。その結果、ベンゼン中、2当量の水存在下、3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン**13**が、本反応を良好に触媒することを初めて見出した⁶。本反応は、様々な脂肪族アルデヒドやイソシアニドに適用することが出来、立体的に嵩高い**6**においては、既存の触媒的手法 (<55%) よりも高収率で対応する α -ヒドロキシアミド体**8**を与えた (74%)。以上のように、前例のない有機分子触媒を用いたイソシアニドとアルデヒドの α -付加反応の新規触媒系を見出した。現在、本反応の不斉触媒化による、**8**のジアステレオ選択性の改善を検討している。



- (1) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Ōmura, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 302.
- (2) Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R.; Tei, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 781.
- (3) Koizumi, Y.; Arai, M.; Tomoda, H.; Ōmura, S.; *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1693*, 47.
- (4) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122.

- (5) Ideguchi, T.; Yamada, T.; Shirahata, T.; Hirose, T.; Sugawara, A.; Kobayashi, Y.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12568.
- (6) Yamada, T.; Hirose, T.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *in press*.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

第2回国際会議(兼)第7回有機触媒シンポジウム(平成26年11月21日(金)~22日(土))において、下記7名の方が優秀ポスター賞を受賞されました。誠にありがとうございます。

優秀ポスター賞受賞者 (50音順・敬称略)

井手口哲也(北里大院感染制御科学)、佐藤真(立教大理)、清水裕介(東大院薬)、鳴海智裕(東北大院理)、古郡孝太(東京農工大工)、宮下博光(学習院大院自然)、吉岡翔太(東大院工)

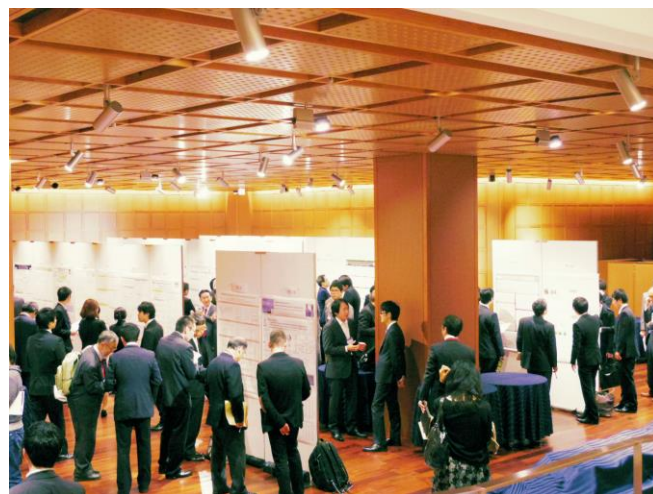
皆様のますますのご活躍を祈念しております。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

Advanced Molecular Transformations by Organocatalysis: 2nd International Conference & 7th Symposium on Organocatalysis A02 班 金井求(東大院薬)

平成26年11月21日(金)~22日(土)にかけて、本新学術領域が主催する第2回国際会議を東京大学本郷キャンパス内の伊藤国際学術研究センターにおいて開催しました。国外からは Seidel 教授(米国)、Chi 准教授(シンガポール)、Bäckvall 教授(スウェーデン)、Kürti 助教授(米国)、Cozzi 教授(イタリア)、Rovis 教授(米国)の6名、日本側からは19名の講演者により、有機触媒を活用した様々な分子変換反応や不斉合成、天然物全合成、計算科学に関する最新の研究成果が発表されました。2日間に渡り、朝から夕刻に至るまでのタイトなスケジュールでしたが、すべての講演のレベルが非常に高く、あっという間に時間が過ぎた感がありました。有機触媒研究は論理的な分子設計のもとに(当たるかどうかは別として)展開して行く特徴があり、各研究者がどのような考え方のもとに研究を進めているのかが明快である点も、講演に集中できる一つの理由であると感じました。一方で諸熊先生が、有機触媒こそ理論科学的な解析が難しいとおっしゃっていたことが印象に残りました。21日の午後には54件がエントリーしたポスター発表が、若手研究者らにより活発に討論されました。国際会議という機会をとらえて、前もって英語での発表の練習を積んで来て、日本人の質問者とも英語でディスカッションしている学生も何人

か見受けられ、ポスター会場は活気で満ち溢れていました。いずれのポスター発表も非常に優れた素晴らしい内容でしたが、発表者の中から7人が選ばれて優秀ポスター賞を受賞しました。21日の晩には国内外から参加した研究者の親睦を深めるために懇親会を開催し、外国人講演者6名、日本人講演者19名を含む97名が参加し、最新の研究に関する情報交換をするとともに、新たなネットワーク作りに華が咲きました。このように、第2回国際会議は2日間を通して活発かつ和やかに進行し、2日間の会議中の参加者は総勢220名と予想を超える人数となり、大盛況のもとに実りの多い会として無事に終了しました。参加者として学生が多かったことも、本国際会議の特徴であったと思います。ご講演頂きました先生方ならびにポスター発表の皆様、参加者の皆様に改めましてお礼申し上げます。



<写真>ポスター会場内の様子

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