



有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 10

<http://www.orgnocatalysis.jp/>

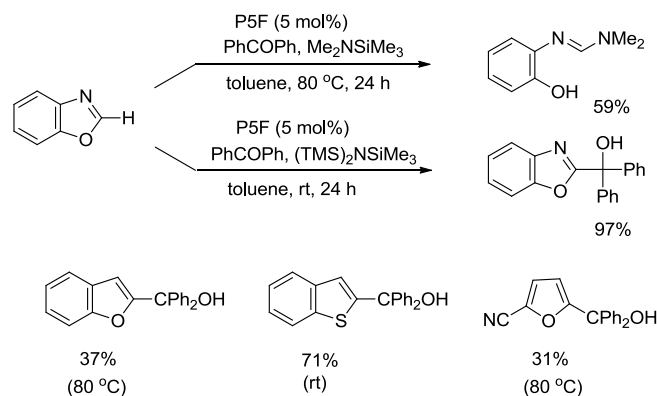
2012. Oct.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機触媒芳香族脱プロトン化による
分子変換システム開発
A02 班 根東 義則 (東北大院薬)

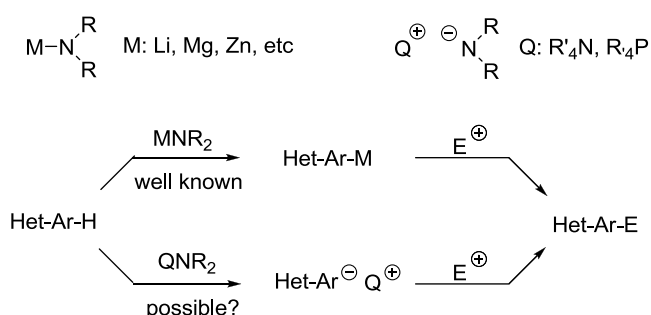
有機分子触媒による分子変換システム開発という研究項目の A02 班において、芳香族化合物の新しい修飾法について反応開発を進めています。芳香族化合物の選択的な修飾反応の中で、C-H の脱プロトン化を利用する反応は従来有機金属化学を用いて研究が進められ、環上の比較的酸性度の高い部位の脱プロトン化修飾反応に利用されてきました。最近では高い官能基共存性を志向しリチウム以外にもマグネシウム、亜鉛、銅、アルミニウムと多様な金属アミド類を用いて幅広い展開を見せています¹。一方、有機触媒プロセスはキラルな有機分子を触媒として不斉反応を中心に研究され、大きな成果が得られています。しかし芳香環あるいは芳香複素環を直接脱プロトン化修飾反応を行うための有機触媒反応は未開拓と考えられます。これまでに有機超強塩基を用いる芳香環の脱プロトン化の研究を行い、比較的酸性度の高い芳香環上のプロトンの引抜が可能であることを示すと同時にダイアジン類の反応において金属性の塩基とは異なる興味深い選択性を見出しています²。またその反応の触媒化についても検討を行ってきました³。本研究では芳香環の選択的修飾反応の自由度をさらに拡大するために新しい有機触媒プロセスの開発を行っています。これまでに脱プロトン化のための反応剤としてはほとんど知られていなかったオニウムアミド塩基をフッ化物オニウムとアミノシラン類を用いて系内で発生させ、脱プロトン化剤として活用することを考案しました⁴。

従来は金属アミドが脱プロトン化のための強塩基として用いられてきましたが、金属カチオンをアンモニウムやホスホニウムなどのオニウムに置き換えることにより金属を使わない新しい炭素アニオン化学が展開できるものと考えられます。金属性の試薬を用いることなく反応性の高いアミドアニオンを系内で発生させることにより、脱プロトン化を行うことが可能であり、さらに新電子剤との付加体がアミドアニオンの再生に寄与することにより、触媒化を達成することができると考えられます。まずジアルキルアミノトリメチルシラン類とフッ化物イオンとの反応を用いるオニウムジアルキルアミドの発生法について適用範囲を明らかとし、芳香複素環の脱プロトン修飾のシステムを検討しました。ベンゾチアゾールをはじめ種々の芳香複素環上においてこの触媒システムが有効であることが明らかとなりました。種々の置換アミドアニオンについて最適化を検討しましたところオニウム HMDS を用いた場合に最も適用範囲が広くまた温和な条件下に触媒反応が進行することが判明しました。



Metal Dialkylamides

Onium Dialkylamides



さらなる反応条件の最適化が必要と考えられますが、様々な芳香複素環上の環プロトンの pK_a の値からこのオニウムアミドを用いる触媒反応は多様な芳香族化合物について適用することが可能と考えられ、さらにその展開について詳細に検討しています。

- (1) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802-3824.
- (2) Imahori, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8082-8083.
- (3) (a) Ueno, M.; Yonemoto, M.; Hashimoto, M.; Wheatley,

A. E. H.; Naka, H.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2264-2266. (b) Hirono, Y.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7623-7624.

(4) Inamoto, K.; Okawa, H.; Taneda, H.; Sato, N.; Hirono, Y.; Yonemoto, M. Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9771-9773.

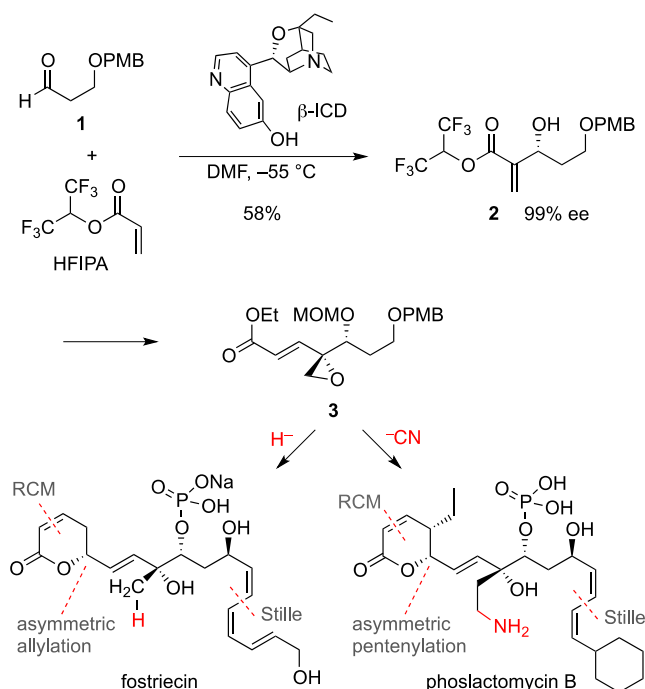
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

不斉有機触媒反応を駆使する生理活性天然物の実践的合成

A03 班 畑山 範 (長崎大院医歯薬)

今日、医農薬や機能性材料等の開発における中核的役割を担う有機合成化学には、効率性、多様性、環境負荷の軽減等の観点から、不斉炭素-炭素結合形成反応の格段のレベルアップが求められている。このような背景の下、我々は、有機触媒を用いる不斉森田-Baylis-Hillman (MBH) 反応の開発に挑戦し、酸-塩基複合型触媒 β -イソクプレイジン (β -ICD) とフッ素原子で活性化されたヘキサフルオロイソプロピルアクリラート (HFIPA) を組み合わせた β -ICD-HFIPA 法を見出し、それまで全く実現されていなかった高エナンチオ選択的な触媒的不斉 MBH 反応の開発に成功した¹。以来、我々の研究室では、有機触媒反応を駆使した分子構築法の開発と生理活性天然物の合成研究を行っている。ここでは、最近のその成果について紹介する。

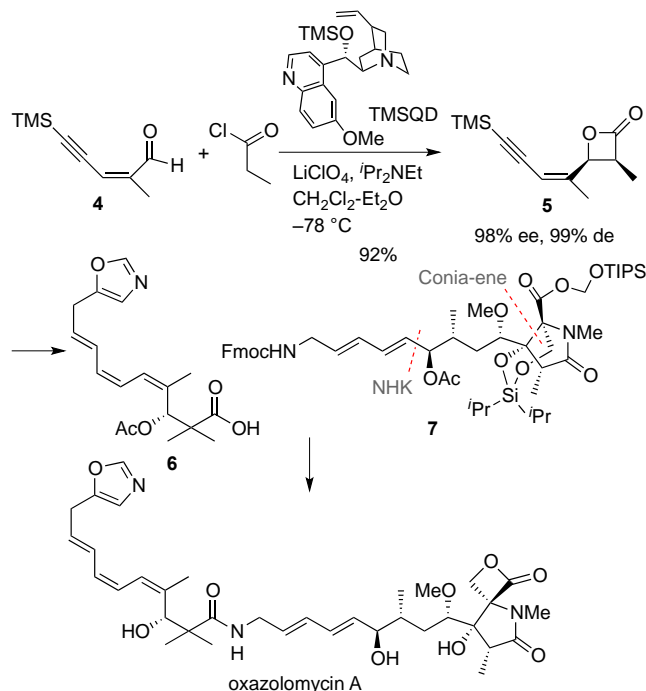
ホスラクトマイシン類天然物の合成²:ホスラクトマイシン類天然物は、強力な細胞毒性作用と高選択的なプロテインホスファターゼ 2A 阻害作用を示し、抗腫瘍剤開発のリードとして注目を集めている。最近、我々は、 β -ICD-HFIPA 法に基づき、ホスラクトマイシン類全般に適用できる一般合成法を開発した。



すなわち、アルデヒド **1** に β -ICD-HFIPA 法を適用し **2**

をエナンチオ純粋に合成後、高ジアステレオ選択的エポキシ化を経て共通中間体 **3** に導いた。この中間体より、不斉アリル化あるいは不斉ペンテニル化と閉環メタセシスを組み合わせたラクトン部の構築、エポキシドのヒドロイドイオンあるいはシアニドイオンによる開裂を経るルートでホストリエシンとホスラクトマイシン **B** の全合成を達成した。

オキサゾロマイシン類天然物の合成³:オキサゾロマイシン類天然物は抗グラム陽性菌作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用など幅広い生物活性を有する抗生物質である。その構造は、オキサゾール環、共役トリエン、 β -ヒドロキシ酸を含む左セグメントと、ラクタムラクトンコア部、ヒドロキシジエナミン部を有する右セグメントから構成されている。このように、オキサゾロマイシン類天然物はその生物活性ならびに特異な構造から非常に魅力的な合成標的である。我々は、キニジン TMS エーテル (TMSQD) を触媒とする β -ラクトン合成法をこれまでに前例のない共役エンイナール **4** に適用し **5** をエナンチオ純粋に得、これより左セグメント **6** に導き、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 触媒 Conia-ene 反応ならびに野崎-檜山-岸反応を鍵とするルートで合成した右セグメント **7** と連結し、オキサゾロマイシン **A** の初の全合成を達成した。



(1) Hatakeyama, S. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2006**, 64, 1132-1138.

(2) Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5907-5909.

(3) (a) Onyango, E. O.; Tsurumoto, J.; Imai, N.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6703-6705. (b) Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 217-226. (c) Eto, K.; Yoshino, M.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5398-5401.

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第1回有機分子触媒若手セミナー A01班 浦口大輔・山中正浩（名大院工・立教大理）

平成24年9月8日(土)と9日(日)の2日間、ラフォーレ那須にて第1回有機分子触媒若手セミナーを開催しました。計画班・公募班の若手研究者(と研究代表者)を中心とする33名が参加し、昼の講演では同世代が胸襟を開いて、有機分子触媒のみならず「モノづくり」の新たな未来像について活発な質疑・討論を交わしました。招待講演として、内山先生より「元素の特性を活かした合成化学・物質科学・生命科学」と題して、幅広い研究トピックのみならず、研究に対する姿勢、学生に対する思いなどが随所に感じられる印象深いご講演をいただきました。

さらに講演会での熱気そのままに、情報交換会では参加者同士の交流も深まり、和気藹々とした雰囲気の中で意見交換が行われました。



最寄駅から離れた会場でご不便をおかけしてしまいましたが、お蔭をもちまして盛況のうちに第1回若手セミナーを終えることができました。このような同世代の貴重な交流をきっかけとして、各班の枠組みを越えた共同研究が立ち上がることを願っております(山中)。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

First Japan-USA Organocatalytic Symposium

主催：First Japan-USA Organocatalytic Symposium
組織委員会（丸岡啓二・寺田眞浩・秋山隆彦・
林雄二郎・竹本佳司・Li Deng・Jon Antilla）

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