



## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

π空間を利用する有機分子フラスコ触媒の創成と  
トリフルオロメチル化反応の開発

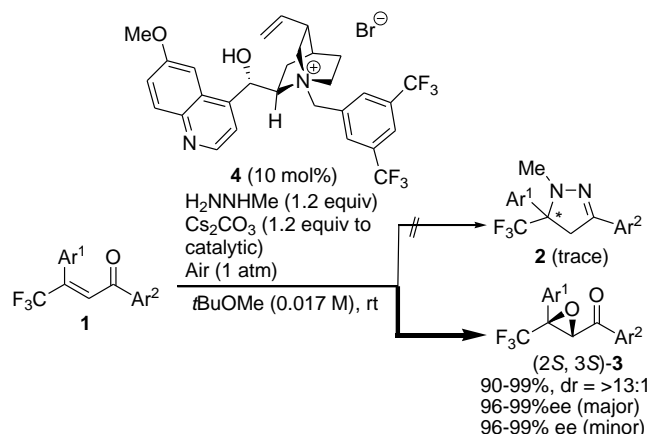
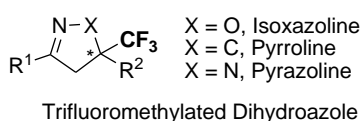
A02 班 柴田 哲男 (名工大院工)

我々は A02 班の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において、安価な天然アルカロイドであるシンコナルカロイドを有機触媒として用いたフルオロアルキル基の立体選択的導入法の開発に焦点を当てて研究を展開している。とりわけ、キノリン環とキヌクリジン環に挟まれた空間で反応を制御することにより、効率的に反応を進めるべく手法を開発しており、最近の成果について紹介したい。

## 分子状酸素を酸化剤に用いる有機分子触媒の不斉エポキシ化反応の開発

近年我々は顕著な殺虫活性を示し、次世代の農薬候補化合物群として注目を集め

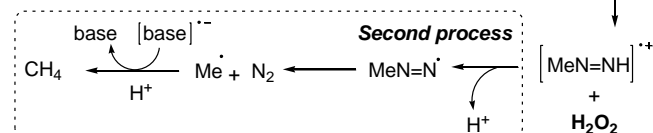
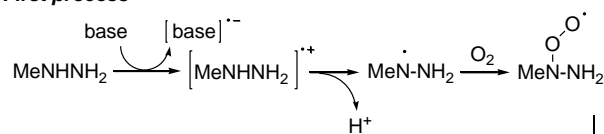
ているトリフルオロメチル置換ジヒドロアゾール化合物群の不斉合成に興味を持ち、シンコナルカロイド由来の第四級アンモニウム塩を用いることでトリフルオロメチル置換イソキサゾリンおよびピロリンの不斉合成法の開発に成功してきた<sup>1</sup>。これまでの反応系をもとに、ピラゾリン誘導体の不斉合成に展開したところ、我々は予期しない興味深い反応に遭遇した。すなわち空気雰囲気下において、β位二置換エノン **1** とメチルヒドラジンとを塩基および第四級アンモニウム塩 **4** 存在下において反応させたところ、予期していたピラゾリン **2** は得られず、光学活性トリフルオロメチル置換エポキシド **3** が高収率に得られることを見出した<sup>2</sup>。



オレフィンに対する触媒的不斉エポキシ化反応は光学活性エポキシドを合成する最も実用的な手法である。得られたエポキシドは様々な天然物の中間体として用いられ、また医薬品などの生理活性物質合成の際の重要なビルディングブロックである。1980年、Sharpless, 香月らは Ti(OiPr)<sub>4</sub>/酒石酸ジエチル/tBuOOH 系を用いたアリルアルコールの画期的な不斉エポキシ化反応を報告した<sup>3</sup>。本反応は現在においても強力な不斉エポキシ化反応の実用的手法として広く用いられている。この報告以後、非常に多くの不斉エポキシ化反応の触媒システムが開発されている<sup>4</sup>。金属(Ti, V, Mn, Fe, Zr, Hf, V など)と活性酸化剤(各種ペルオキサイド, NaOCl など)を用いる手法、有機触媒と活性酸化剤を用いる手法、および金属(Ru など)と分子状酸素を用いる手法が挙げられる。しかし有機触媒と分子状酸素を用いる手法は報告されていなかった。

重酸素(<sup>18</sup>O<sub>2</sub>)を用いたトレーサー実験を行った結果、エポキシドの酸素原子は空気中の分子状酸素由来であることが確認された。また TEMPO 存在下での反応により、メチル化された TEMPO が確認された。よってメチルヒドラジンからメチルラジカルが発生していることが示唆され、本反応はラジカル機構で進行していることが推測された。また過酸化水素水溶液を用いた場合よりも反応性が高く、同様な選択性が得られた事実から、本反応は系内で純粋な過酸化水素が発生し、エポキシ化反応が進行していると推測できる。

## First process



今回、分子状酸素を酸化剤に用いる有機分子触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功した。この新規エポキシ化システムはメチルヒドラジンと塩基から、爆発性の高い純粋な過酸化水素が系内で発生すると推定している。本手法は今回の基質に限らず、種々の空気酸化反応に適用であると考えられ、様々な反応へと現在展開中である。

(1) (a) K. Matoba, H. Kawai, T. Furukawa, A. Kusuda, E. Tokunaga, S. Nakamura, M. Shiro, N. Shibata, *Angew.*

*Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5762-5766. (b) H. Kawai, S. Okusu, E. Tokunaga, H. Sato, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959-4962.

- (2) H. Kawai, S. Okusu, Z. Yuan, E. Tokunaga, A. Yamano, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2221-2225.  
 (3) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976  
 (4) For reviews: (a) M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215-1225. (b) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603-1662. (c) O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.

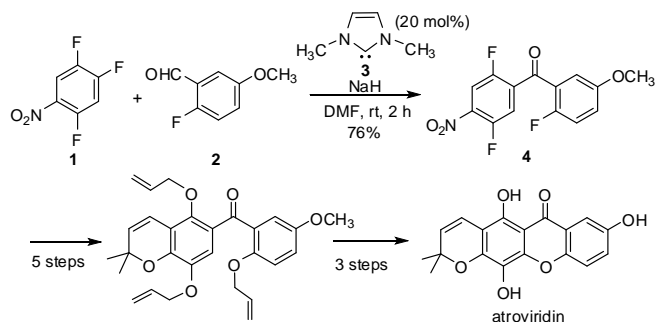
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 新薬創出に向けた有機分子触媒を用いる生物活性化合物の合成 A03 班 鈴木由美子 (上智大理工)

医薬品探索・開発に直結する実践的合成法の開発を目的とし、有機分子触媒を利用した生物活性天然物の合成、ヘテロ環化合物の合成法開発、抗がん活性化合物の誘導体合成を行っている。有機触媒反応としては、私達研究グループが開発した含窒素複素環式カルベン(NHC)を触媒とする求核的置換を中心に用いる。この反応は、NHCによるアルデヒドの極性転換で生成するアシルアニオン等価体を求核剤として利用し、一段階で求核的にアシル基を導入するもので<sup>1</sup>、他に類例のない反応である。

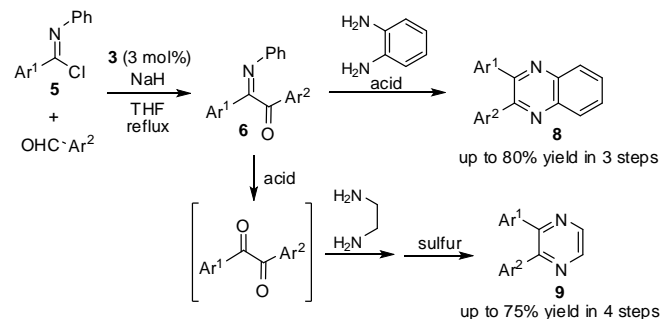
#### [1] 生物活性キサントン天然物の合成

私達は、NHC触媒反応を用いたポリフェノール型キサントン天然物 atroviridin の全合成を達成した<sup>2</sup>。市販の化合物 **1** と **2** を出発物質として、複素環式カルベン **3** を触媒とする求核的アロイル化によりベンゾフェノン誘導体 **4** を得た後、フルオロ基とニトロ基の求核置換反応、クライゼン環化反応によるクロメン環の構築などの工程を経て atroviridin を合成した。現在この合成経路を応用した、抗がん活性物質 termicalcicolanone A, B<sup>3</sup>、抗多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MDRSA) 活性物質 citreamicin  $\delta^4$  の全合成研究に取り組んでいる。



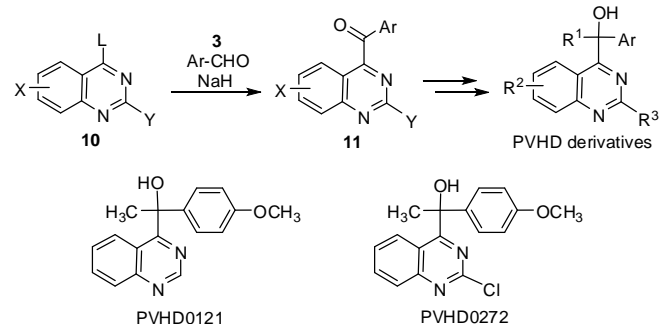
#### [2] 含窒素ヘテロ環化合物の合成法開発

イミドイルクロリド **5** とアルデヒドから NHC 触媒反応にて生成する  $\alpha$ -ケトイミン **6** を経由したヘテロ環合成法の開発を行っている。**6** の酸加水分解後<sup>5</sup>、1,2-ジアミンと反応させることでキノキサリン **8** およびピラジン **9** が合成できた。この一連の反応は one-pot で行うことができる<sup>6</sup>。**6** からは、イミダゾール、ピロール、ピリジンなどの合成も可能と考え、これらヘテロ環化合物の簡便な合成法を開発していく予定である。



#### [3] 抗がん活性化合物 PVHD の構造最適化を目指した誘導体合成

NHC 触媒反応を用い合成されたキナゾリン誘導体 PVHD 121 が、がん細胞増殖阻害活性を持つことが見出された<sup>7</sup>。この化合物の構造最適化が新規抗がん剤開発につながると期待し、誘導体合成を行った。適切な脱離基を持つキナゾリン誘導体 **10** を NHC 触媒反応にてケトン体 **11** とし、この化合物から種々のキナゾリン誘導体を合成した。ヒト肺がん細胞株 A549 の増殖阻害を指標とした活性評価の結果、PVHD 121 (IC<sub>50</sub>: 0.27  $\mu$ M) と比較して 10 倍強い増殖阻害活性を示す化合物 PVHD 272 (IC<sub>50</sub>: 0.027  $\mu$ M) を見出した。



私達は、創薬化学、プロセス化学の両面から新規医薬品開発に貢献することを目指して研究を進めている。生物活性なキサントン天然物合成からは新たな医薬品リード化合物の創出が期待できる。ヘテロ環合成法の開発は多様な化合物の入手を容易にし、創薬研究へ優れた化合物ライブラリーを提供する。抗がん活性化合物の合成研究は生物化学者との共同研究であり、活性発現機構の解明も並行して遂行中である。

- (1) 鈴木由美子, 有機合成化学協会誌, **2008**, *66*, 377-386.  
 (2) Suzuki, Y.; Fukuta, Y.; Ota, S.; Kamiya, M.; Sato, M. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 3960-3967.  
 (3) Cao, S.; Brodie, P. J.; Miller, J. S.; Randrianaivo, R.;

- Ratovoson, F.; Birkinshaw, C.; Andriantsiferana, R.;  
 Rasamison, V. E.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.*, **2007**,  
 70, 679-681.
- (4) Hopp, D. C.; Milanowski, D. J.; Rhea, J.; Jacobsen, D.;  
 Rabenstein, J.; Smith, C.; Romari, K.; Clarke, M.; Francis,  
 L.; Irigoyen, M.; Luche, M.; Carr, G. J.; Mocek, U. *J. Nat.*  
*Prod.*, **2008**, 71, 2032-2035.
- (5) Suzuki, Y.; Md. A. B.; Tanoi, T.; Nomura, N.; Sato, M.  
*Tetrahedron* **2011**, 67, 4710-4715.
- (6) Suzuki, Y.; Murofushi, M.; Manabe, K. *Tetrahedron*  
**2013**, 69, 470-473.
- (7) Asai, A.; Sawada, J.; Matsuno, K.; Suzuki, Y. *Jpn. Kokai*  
*Tokyo Koho* **2011**, JP2011178753 A 20110915.

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 日本化学会・第93春季年会・特別企画 「有機分子触媒の最先端」

- 主催：日本化学会・第93春季年会(2013)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25年3月25日(月)13時30分～16時30分  
 会場：立命館大学 びわこ・くさつキャンパス(第93春季年会・会場内：滋賀県草津市野路東1丁目1-1) フォレストハウス2階 F206会場
- 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、その最先端研究の推進に貢献している若手研究者を中心に、触媒の設計開発から応用展開までわたる最近の研究成果を紹介して頂きます。
- 座長 林 雄二郎(東北大院理)
- 13:30-13:40 4SE-11(東北大院理) 寺田 眞浩  
 「有機分子触媒の最先端」趣旨説明
- 13:40-14:00 4SE-12(名大院工) 浦口 大輔  
 キラルアミノホスホニウム塩を触媒とする高選択的分子変換
- 14:00-14:20 4SE-13(名大院工) Uyanik Muhammet  
 デザイン型ヨウ素触媒を用いる酸化反応
- 14:20-14:40 4SE-14(学習院大理) 森 啓二  
 キラルリン酸触媒による非対称化/速度論的光学分割の二重不斉臭素化を鍵とする軸不斉ピアリールの不斉合成
- 14:40-15:00 4SE-15(京大院理) 加納 太一  
 アミノアルコール有機触媒によるアクリル酸エステルへの不斉共役付加反応の開発
- 15:00-15:10 休憩
- 座長 寺田 眞浩(東北大院理)
- 15:10-15:30 4SE-16(東大院工) 三宅 由寛  
 有機触媒および遷移金属触媒を協奏的に利用した特異な分子変換反応の開発

- 15:30-15:50 4SE-17(東大院工) 村瀬 隆史  
 孤立空間で分子を固定し反応させる
- 15:50-16:10 4SE-18(京大院薬) 山田 健一  
 含窒素複素環カルベン触媒を用いるアルデヒドのアミド・カルボン酸・エステルへの変換反応と不斉合成への展開
- 16:10-16:30 4SE-19(京大化研) 古田 巧  
 分子内にカルボキシレートを持つ求核触媒の創製と触媒活性

### 第4回 UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis

- 主催：UK/Japan CAS 組織委員会  
 協賛：有機合成化学協会・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
- 会期：4月19日(金)9時30分～20日(土)17時  
 会場：仙台国際センター 3階 白樺  
<http://www.sira.or.jp/center/index.html>

#### 講演(敬称略)

- 英国：Michael Willis (Univ. of Oxford), Darren Dixon (Univ. of Oxford), Matthew Gaunt (Univ. of Cambridge), Nick Turner (Univ. of Manchester), Jim Anderson (Univ. College London), Veronique Gouverneur (Univ. of Oxford), David Procter (Univ. of Manchester), Martin Smith (Univ. of Oxford), Igor Larossa (Queen Mary, Univ. of London), Stephen Fletcher (Univ. of Oxford)
- 日本：丸岡啓二(京大院理), 香月昴(九大院理), 小笠原正道(北大触研セ), 伊藤肇(北大院工), 林雄二郎(東北大院理), 寺田眞浩(東北大院理), 金井求(東大院薬), 田中健(東京農工大院工), 石原一彰(名大院工), 大井貴史(名大院工)

#### ポスター発表

- ポスター発表申込：HPよりお申込み下さい。  
 ポスター発表申込締切：3月15日(金)  
 予稿原稿締切：3月24日(日)までにHPよりアップロードしてください。  
 参加申込：HPよりお申込み下さい。  
 参加申込締切：4月5日(金)  
 参加費：一般 20,000円、ポスドク・学生 無料  
 懇親会 4月19日(金)19:00～21:00  
 「アークホテル仙台青葉通り スイート・ポール」にて。  
 会費：10,000円  
 問合先 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 寺田眞浩  
 電話/FAX(022)795-6584  
 E-mail: [organocatalysis@m.tohoku.ac.jp](mailto:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp)  
<http://www.organocatalysis.jp/event/>

### 第1回 国際会議 (兼) 第6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

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会  
日時：2013年5月27日(月)9:30～28日(火)16:45  
会場：滋賀県大津市 大津プリンスホテル  
(〒520-8520 滋賀県大津市におの浜 4-7-7)

<http://www.princehotels.co.jp/otsu/>

シンポジウム講演：

海外：Jon C. Antilla (Univ. South Florida), Jeffrey N. Johnston (Vanderbilt Univ.), Michael J. Krische (Univ. Texas Austin), Benjamin List (Max-Planck-Institute), Tomislav Rovis (Colorado State Univ.), Ying-Yeung Yeung (National Univ. Singapore)

日本：秋山 隆彦 (学習院大理), 岩渕 好治 (東北大院薬), 加納 太一 (京大院理), 川端 猛夫 (京大化研), 北 泰行 (立命館大薬), 柴田 哲男 (名工大工), 砂塚 敏明 (北里大生命研), 滝澤 忍 (阪大院工), 竹本 佳司 (京大院薬), 寺田 眞浩 (東北大院理), 林 雄二郎 (東北大院理), 原口 直樹 (豊橋技大院工), 御前 智則 (兵庫県大物質理), 山中 正浩 (立教大理)

プログラム詳細は領域HPに掲載の「有機分子触媒 第1回 国際会議 (兼) 第6回 有機触媒シンポジウム」をご覧ください (4月上旬掲載予定)。

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。

ポスター発表申込締切：4月14日(日)

予稿原稿締切：4月21日(日)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：当領域公式HPよりお申込み下さい。

参加申込締切：4月26日(金)

参加費：一般 30,000円、大学 20,000円、ポスドク・学生 無料

懇親会：2013年5月27日(月)18:00～20:00

「大津プリンスホテル 淡海」にて。会費：10,000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、5月10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](mailto: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