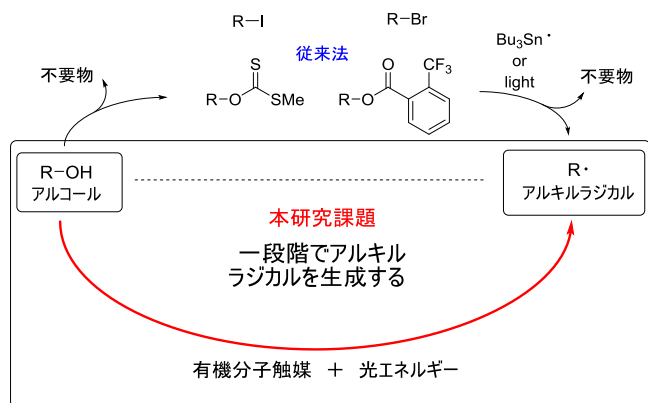


### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

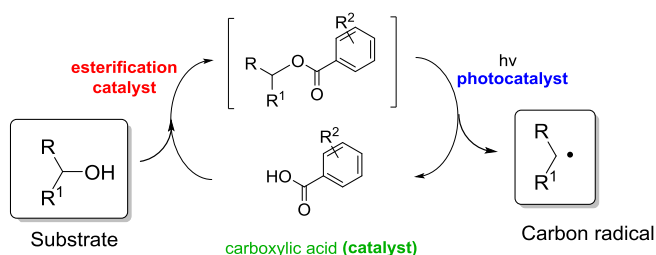
#### 光エネルギーを用いる有機分子触媒的炭素ラジカル生成反応の研究

A01 班 松原亮介(神戸大院理)

ラジカル分子は高い反応性を示すため、豊富な反応形態がこれまでに報告されている。その中でも炭素フリーラジカルは、有機合成において最も重要な炭素原子上での変換反応を提供するため合成化学上有用な化学種であり、国内外問わずその生成法や反応性に関して多くの研究がなされている(下図上部)。一般的なアルキルラジカル生成法は、ハロアルカンまたはキサンテート(Barton-McCombie 反応)にスズラジカルを作用させる方法である。また、電子不足芳香族エステルに光を作用させる方法も知られている。いずれの場合も、アルコールから誘導される活性化体を基質として用いるため原子効率の観点から課題を残しており、有害なスズ試薬を当量以上用いる点も改善すべき大きな問題である。そこで我々は、光エネルギーを有効に利用して、この課題を解決できないかと考え、そのために必要な有機分子触媒の開発を行っている(下図)。

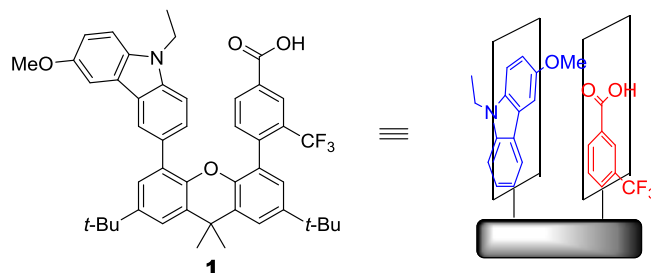


我々はアルコールを系中で触媒的に活性化することができれば一段階でのアルキルラジカル生成が可能になると考えた。そこで下図に示すように、異なる種類の触媒3者、すなわち安息香酸類縁体、エステル化触

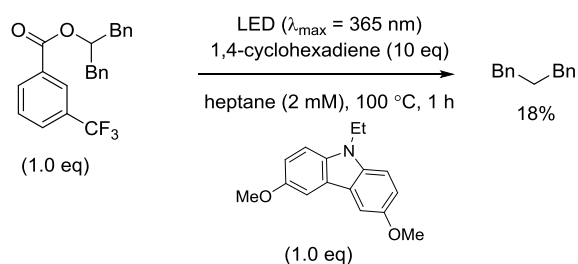
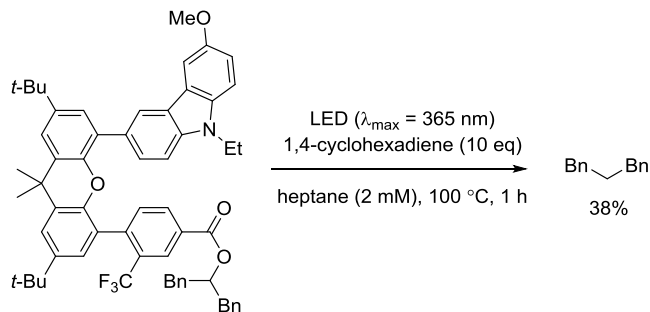


媒、光触媒、を同時に用いる検討を行っている。ニューズレター第24号では、安息香酸類縁体を触媒量ではなく1当量用いているが、アルコールが13%収率にて直接的にアルカンに還元できたことを報告した。

この反応をより効率化するためには、3者の触媒のうち少なくとも2者を同一分子内に組み込むことで、各触媒反応段階において活性化体が少量しか系中に存在しないという必然的な欠点を補う必要があると考えた。そこで、安息香酸類縁体と光触媒を一体化した化合物**1**をデザインした(下図)。光触媒であるカルバゾール(図中青)とエステル形成部位となる安息香酸類縁体(図中赤)が作るそれぞれの平面がお互い近傍かつ平面になり光反応の効率が向上すると期待した。



根岸カップリング、続く鈴木-宮浦カップリングを用いて、土台骨格となる9H-キサンテンの4,5位にカルバゾール、安息香酸を導入し、**1**のエステル体を合成した<sup>1</sup>。合成したエステル体の光還元反応をヘプタン中<sup>2</sup>で検討したところ(下図上部)、カルバゾールと安息香酸部分が分離した従来型(下図下部)と比較して、反応の加速が見られた。反応速度を観測したところ、反応初期ではそれほど速度は変わらないが、反応が進行



し基質が消費されるにつれて反応速度に差が生じてくることが分かった。このことは、活性化体（エステル）が平衡的に少量しか生じない状況下でも、一体型分子の場合には効率的に反応が進行する可能性を示唆する結果と我々は考えている。現在は触媒の最適化をさらに進めている。

- (1) Matsubara, R.; Koide, M.; Shin, Y.-S.; Shimada, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2015**, 47, 187-192.  
 (2) Matsubara, R.; Shin, Y.-S.; Shimada, T.; Hayashi, M. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1054-1057.

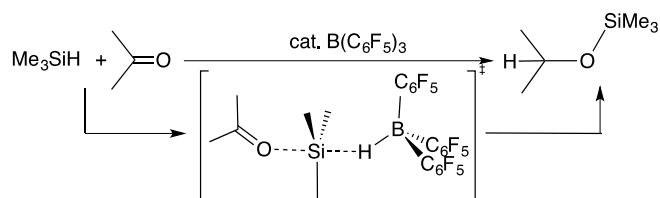
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 有機分子触媒反応における立体選択性と 化学反応性に関する理論的検討

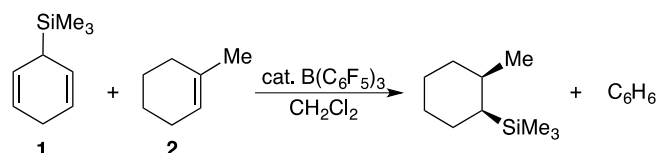
A01 班 坂田 健（星薬科大薬）

新規触媒反応の開発では、反応機構の知見を出来る限り詳細に得ることが必須のものとなっており、計算化学の果たすべき役割が大きいように思われる。触媒活性中心の相互作用が遷移金属触媒に比べて弱く、かつ反応中心から離れた部位で多数の弱い相互作用が存在しうる有機分子触媒では、触媒活性中心の化学反応性と立体構造の両者を適切に制御することが求められている。これらの問題に対して、計算化学的に解決の手がかりを提供していくことが本研究課題の目標である。以下、最近の成果について紹介したい。

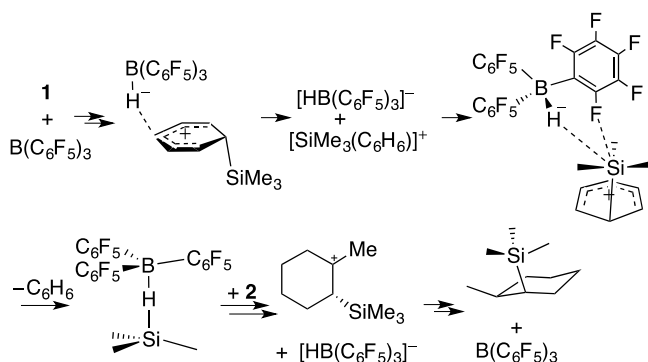
トリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン  $B(C_6F_5)_3$  を触媒として用いたヒドロシリル化反応は、遷移金属触媒を用いない点で大きな特徴を有し、カルボニル化合物のみならずイミンやアルケンにも適用され、水素化反応とともに注目されつつある<sup>1,2</sup>。我々は、ホウ素原子のルイス酸性が活性化の鍵となる反応に注目してきたが、その一連の研究の一つとして、このヒドロシリル化反応に関してモデル反応を用いた検討をおこなった。その結果、 $B(C_6F_5)_3$  がヒドロシランの Si-H 結合を活性化して反応が進行するとして従来から提案されてきたメカニズムを支持する結果を得た<sup>3</sup>。



最近、Oestreich らは  $B(C_6F_5)_3$  による Si-H 結合活性化を利用し、3-(トリメチルシリル)シクロヘキサ-1,4-ジエン (**1**) を用いたオレフィンのヒドロシリル化反応を報告した<sup>4</sup>。



この反応では、 $B(C_6F_5)_3$  を触媒として用いたヒドロシリル化反応において重要な反応中間体となるコンプレックス  $Me_3Si-H-B(C_6F_5)_3$  を生成したのち、アルケン **2** と反応して進行する反応メカニズムを想定することで反応開発がされており、実験的には取り扱いに注意を要するトリメチルシランを反応物として用いずに系中で発生させる利点をもつ。本研究では、ジクロロメタン溶媒を考慮した IEF-PCM 法を含めた M06-2X/6-311++G\*\*//M06-2X/6-311G\*\* レベルの DFT 計算により、本反応系の反応メカニズムの検討をおこなった<sup>5</sup>。



ルイス酸はトリメチルシリル基の反対側にある水素原子を最も引き抜きやすく、 $\sigma$ 錯体  $[SiMe_3(C_6H_6)]^+$  と  $[HB(C_6F_5)_3]^-$  からなるイオン対型のコンプレックスに至る。このイオン対型コンプレックスは容易に解離し、 $[HB(C_6F_5)_3]^-$  がトリメチルシリル基側に移動すると、再度イオン対型コンプレックスを経由して  $Me_3Si-H-B(C_6F_5)_3$  を生成する。このコンプレックスに対し、Si-H 結合の背面からアルケンの  $\pi$ 電子が求核攻撃すると、再度イオン対型コンプレックスの生成・解離過程を経由して生成物に至る。

一方、 $Me_3Si-H-B(C_6F_5)_3$  の生成を経由することなく、 $[SiMe_3(C_6H_6)]^+$  が **2** と直接反応する過程も検討したが、ギブス自由エネルギーの観点から不利であることがわかった。さらに、イオン対型コンプレックスの解離過程の容易さは溶媒に依存することも見出した。この結果は、トルエンやベンゼン溶媒中よりもジクロロメタン溶媒中で反応性が高まるという実験結果に対応する。

- (1) Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440.  
 (2) Parks, D. J.; Blackwell, J. M.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3090.  
 (3) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3095.  
 (4) Simonneau, J.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 11905.  
 (5) Sakata, K.; Fujimoto, H. *Organometallics* **2015**, 34, 236.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

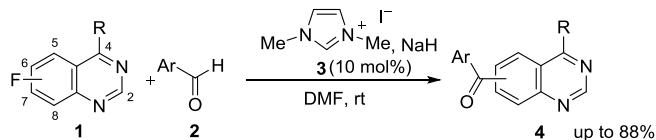
### NHC 触媒反応を利用した合成研究

A03 班 鈴木由美子（上智大理工）

含窒素複素環式カルベン (*N*-heterocyclic carbene, NHC) を触媒とするベンゾイン縮合や Stetter 反応では、NHC とアルデヒドとからアシルアニオン等価体である Breslow 中間体が生成し、最終的に付加反応が進行する。一方、NHC 触媒による求核的アロイル化反応は、上記の反応と同様に Breslow 中間体を経るが、置換反応であり、脱離基をもつ芳香環などに求核的に一段階で芳香族アルデヒド由来のアロイル基が導入される<sup>1</sup>。創薬を志向した合成へ本反応を利用した。

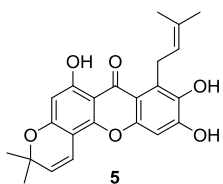
### 1. アロイルキナゾリンの合成

キナゾリン骨格を有する医薬品や生物活性化合物は多数存在し、キナゾリン類は医薬品開発において非常に魅力的な化合物群である。著者らも、高い抗がん活性を有するキナゾリン誘導体を見出し、報告した<sup>2,3</sup>。このキナゾリン誘導体は NHC 触媒によるキナゾリン環 4 位への求核的アロイル化反応を経由して合成されたものである。これまでにキナゾリン環のイミン部 (2 位および 4 位) へのアロイル化反応には成功しているが、ベンゼン環部位へのアロイル化反応は検討していなかった。文献上にも、ベンゼン部にアシル基が結合したキナゾリンの合成例はほとんどない。そこで、NHC 触媒反応の基質範囲拡大および創薬ライブラリーへの新規誘導体の供給を目的とし、ハロゲンや脱離基としたキナゾリン環 5~8 位への求核的アロイル化反応を検討した。その結果、イミダゾリウム塩 **3** 由来の NHC を触媒とした反応で、5~8 位にアロイル基が導入された新規化合物 **4** が得られた。特に、7 位フルオロ基の置換反応は良好に進行した。



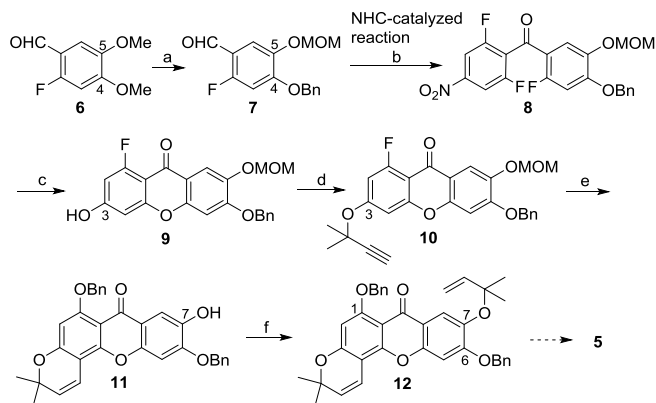
### 2. 抗がん性天然物 termcalcicolanone B の合成研究

ポリフェノール型キサントン天然物には抗がん活性や抗菌・抗酸化作用など有用な生物活性を持つものが多く存在する。著者らは 2010 年に、NHC 触媒によるアロイル化反応を天然物合成に初めて利用した例として、ポリフェノール系キサントン天然物 atroviridin の全合成を報告した<sup>4</sup>。この合成を応用すれば、ピラン環の縮合形式は異なるものの類似構造を有する termcalcicolanone B (**5**) の全合成が可能と考えた。天然物 **5** は、マダガスカルの熱帯雨林植物 *Terminalia calcicola* H. Perrier から単離された天然物であり、ヒト卵巣癌細胞 A2780 に対して増殖阻害活性を示す<sup>5</sup>。本天然物の合成経路確立と構造-活性相関研究を目指し、NHC 触媒による求核的アロイル化反応を鍵反応とした合成研究に着手した。



市販のアルデヒド **6** の脱メチル化後、4 位と 5 位のヒドロキシ基をそれぞれベンジル基、メトキシメチル

基で保護し、NHC 触媒反応の基質である **7** を得た。**7** とニトロベンゼン **13** から、アロイル化反応により、ベンゾフェノン **8** を合成した。続く芳香族求核置換反応にてキサントン骨格を構築した後に、3 位のヒドロキシ基をプロパルギル化し、**10** を得た。**10** の Claisen 環化によりピラン環を構築し、フルオロ基のベンジルオキシ基への置換と、脱メトキシメチル化を行った (**11** の合成)。続いて 7 位をプロパルギル化し、リンドラ触媒を用いた水素添加反応によりアルキン部位をアルケンへと変換し、**12** を合成した。



a)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  to rt;  $\text{BnCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ ,  $90^\circ\text{C}$ ;  $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt; b) 1,3-dimethylimidazolium iodide, 3,4,5-trifluoronitrobenzene (**13**),  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt; c) benzaldehyde oxime,  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 3 h; water,  $60^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{CuCl}_2$ , 3-chloro-3-methyl-1-butyne,  $\text{DBU}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt; e) toluene, reflux;  $\text{BnOH}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt; *p*- $\text{TsOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt-reflux; f)  $\text{CuCl}_2$ , 3-chloro-3-methyl-1-butyne,  $\text{DBU}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt; Lindlar catalyst,  $\text{EtOAc}$ , rt.

化合物 **12** から天然物 **5** の合成は、クライゼン転位反応による 8 位プレニル基の導入と、1 位と 6 位の脱ベンジル化により達成できると考え、現在検討中である。

- (1) Suzuki, Y. *J. Synth. Org. Chem.* **2008**, *66*, 377-386.
- (2) 浅井章良, 澤田潤一, 松野研司, 鈴木由美子: 特許第 5654246 号
- (3) Kuroiwa, K.; Ishii, H.; Matsuno, K.; Asai, A.; Suzuki, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* doi: 10.1021/ml5004684.
- (4) Suzuki, Y.; Fukuta, Y.; Ota, S.; Kamiya, M.; Sato, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3960-3967.
- (5) Cao, S.; Brodie, P. J.; Miller, J. S.; Randrianaivo, R. *et. al. J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 679-681.

### ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

- ① 矢内 光 講師 (A01班) が「フッ素の特異性に着目した有機フッ素化合物の新しい合成手法の開発と利用」の業績により、日本薬学会 奨励賞を受賞されました。
- ② *Angewandte Chemie - International Edition* における審査に多大な貢献をした (トップ 5%) として、当該より、秋山 隆彦 教授 (A01班)、北 泰行 教授 (A02班) に「Certificate」が授与されました。

### ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

**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**

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

**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/>

**シンポジウム講演：**

雨夜徹（阪大院工），荒井孝義（千葉大院理），飯田拓基（島根大院総合理工），岡夏央（岐阜大工），金井求（東大院薬），加納太一（京大院理），小西玄一（東大院理工），坂倉彰（岡山大院自然），佐藤敏文（北大院工），柴富一孝（豊橋技科大院工），澁谷正俊（名大院創薬），菅誠治（岡山大院自然），鈴木由美子（上智大理工），田中富士枝（OIST），田中正一（長崎大院医歯薬），中村修一（名工大院工），西林仁昭（東大院工），根本哲宏（千葉大院薬），波多野学（名大院工），渊辺耕平（筑波大数理物質），南方聖司（阪大院工），村井健一（阪大院薬），山中正浩（立教大理）  
※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第8回有機触媒シンポジウム・第5回公開シンポジウム」をご覧ください。

**ポスター発表：**

ポスター発表申込：当領域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：4月6日（月）

予稿原稿締切：4月8日（水）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HPよりお申込み下さい。

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

参加申込締切：4月17日（金）

参加費：無料

**懇親会**：2015年5月10日（日）18:00～20:00 自治会館内にて。会費：一般 5,000円、ポスドク/学生 3,000円（注）懇親会費は銀行振込にて4月20日（月）までにご送金ください。振込先口座（口座名義：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）

**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

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