

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～令和 3 年度

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「有機触媒を用いたドミノ反応によるキラル有用化合物の迅速合成」

A03 東北大学大学院理学研究科
教授・林 雄二郎

「ハイブリッド型タンデム触媒反応の開発を基盤とした高次構造アルカロイドの迅速合成」

A03 東北大学大学院薬学研究科
講師・植田 浩史

・トピックス

業績、報道、活動などの紹介

 研究紹介



有機触媒を用いたドミノ反応による キラル有用化合物の迅速合成

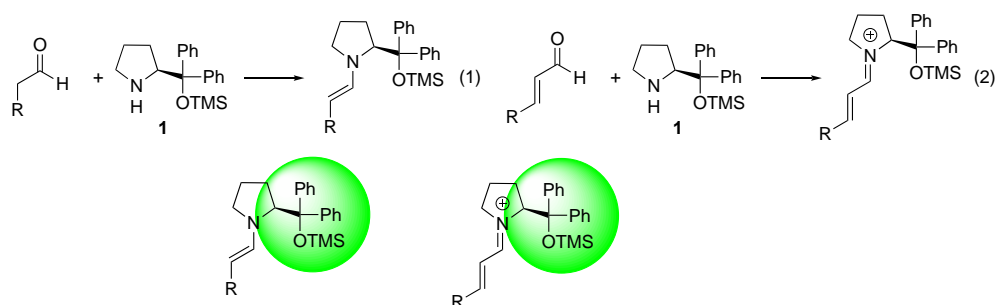
東北大学大学院理学研究科・教授
A03 林 雄二郎
yujiro.hayashi.b7@tohoku.ac.jp

1. はじめに

有機触媒は、2000年のプロリンによる分子間アルドール反応の報告を契機として、有機金属触媒、酵素触媒と並び、第3の触媒として近年有機合成化学分野で発展している。有機触媒には反応系からの水分、酸素の完全な除去が必要なく、生成物に金属が残留する恐れがない、触媒が安価等の利点がある。有機触媒は大量合成に適した触媒である。我々の研究室では有機触媒の開発を行っており、これまでに diphenylprolinol silyl ether という有機触媒を開発した。この触媒は、アルデヒド、 α, β -不飽和アルデヒドと反応し、対応するエナミン、イミニウム塩を生成する(式1, 2)。Diphenylsiloxymethyl 部位がアルケンの一方を効果的に遮蔽するために高い不斉収率が実現できる。また、これらの活性種は多くの反応に関与するので、いろいろな反応に用いることができる。

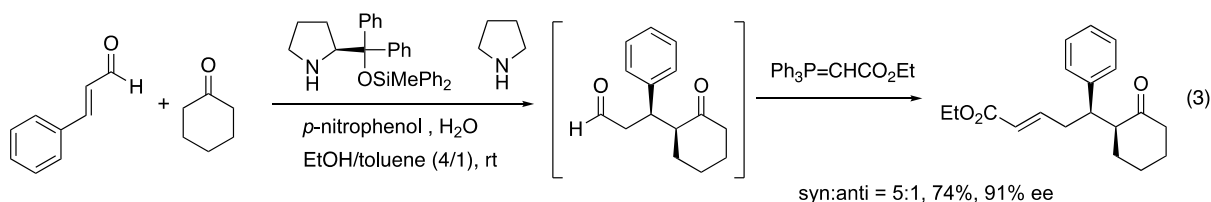
一方、ドミノ反応は同一容器内で複数の反応を順次行うために、中間体を単離する必要がなく、反応間における精製工程を省略するので、操作時間の短縮、廃溶媒の低減といった利点を有する、環境調和型の反応である。我々の開発した有機触媒は、アルデヒドと選択的に反応し活性種を生成するが、他の反応を阻害することが少ない。そのため、ドミノ反応に適した触媒と言える。すでに、本触媒によるドミノ反応を鍵反応として、インフルエンザ治療薬タミフルの one-pot 60分合成¹、プロスタグランジン A₁ および E₁ メチルエステルの three-pot 合成²、エストラジオール メチルエーテルの5ポット合成³を達成した。

今回、diphenylprolinol silyl ether と他の触媒を組み合わせたハイブリッド触媒による不斉触媒反応の開発を行った。



2. ケトンと α, β -不飽和アルデヒドとの不斉触媒マイケル反応

マイケル反応は有機合成化学上重要な炭素—炭素結合生成反応である。我々はすでに、diphenylprolinol silyl ether が α, β -不飽和アルデヒドと反応し、対応する光学活性なイミニウム塩を生成し、これが優れたマイケル受容体となることを明らかにしている。しかし、この有機触媒を用いるマイケル反応において、供与体はマロン酸エステル、ニトロアルケン等の、 pK_a 値が 16 ~ 17 の酸性プロトンを持つ反応剤に限られ、シクロヘキサノン ($pK_a=26.4$ in DMSO) のようなケトンは求核剤として用いることができないと考えられていた。今回、ケトンをピロリジンにより求核性のあるエナミンに変換できれば、マイケル反応が実現できるものと考え検討を行った。その結果、2つのアミンの共存下で反応が進行し、高いジアステレオ、エナンチオ選択性で付加体が得られることを見出した(式3)⁴。



反応には2つの同じような2級アミンであるピロリジン誘導体が反応に関与しており、反応系内ではそれぞれのイミニウム塩、エナミンが生じている可能性がある。反応系内に存在すると考えられる活性種 (Figure 1) の量、反応性について詳細な検討を行った結果、ピロリジン、diphenylprolinol silyl ether から共にイミニウム塩が生成することが明らかになった。ピロリジンのイミニウム塩から反応が進行すれば、ラセミ体を得られることになる。これに関しては、Mayr 等がイミニウム塩の反応性を検討しており、diphenylprolinol silyl ether 由来のイミニウム塩の反応性が、対応するピロリジン由来のイミニウム塩よりも高いことで説明できる。また、求核剤に関しても、当初はエナミンを想定していたが、エナミンは生成しているものの、反応系内に平衡的に生成するエノラートであることを明らかにした。本反応は広い一般性を有することも明らかにした。

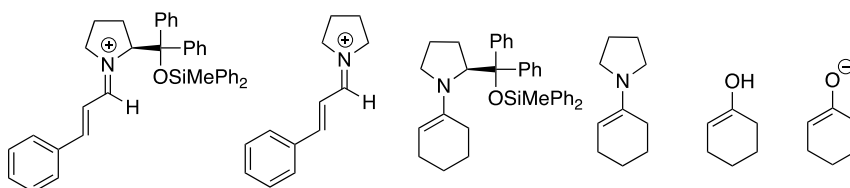


Figure 1. 系内に存在すると考えられる活性種

現在、2つのアミン触媒を併せ持ちいるハイブリッド触媒の研究を進めている。さらにその反応を鍵反応とするドミノ反応により、有用化合物の短工程合成を目指している。

3. 参考文献

1. Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3426.
2. Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450.
3. Y. Hayashi, S. Koshino, K. Ojima, E. Kwon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11812.
4. Y. Hayashi, N. Umekubo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1958.

 研究紹介ハイブリッド型タンデム触媒反応の開発を基盤とした
高次構造アルカロイドの迅速合成

東北大学大学院薬学研究科・講師

A03 植田浩史

hirofumi.ueda.d8@tohoku.ac.jp

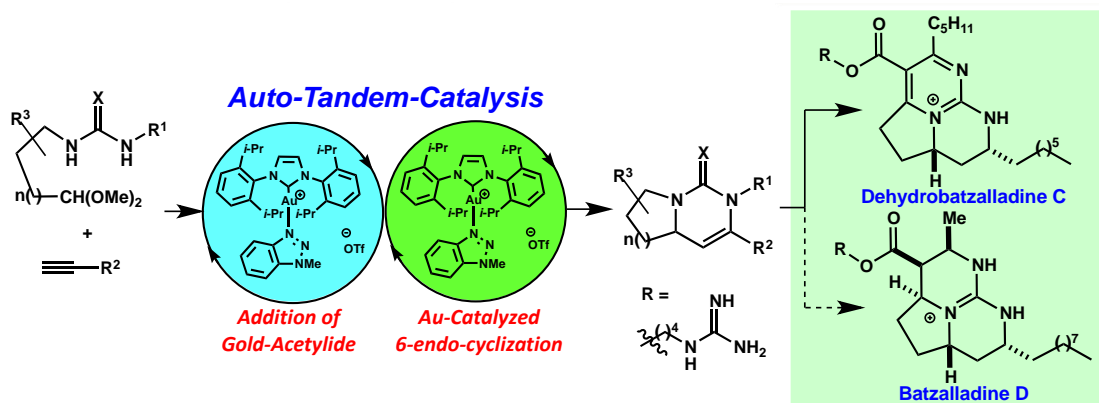
1. はじめに

近年の医薬リード化合物の枯渇問題を受け、特異かつ複雑な骨格を有する生物活性天然物に注目が集まっている。しかし、高度に官能基化された天然物の合成は現代の精密有機化学をもってしても容易ではなく、現状、満足のいく量的供給や構造活性相関研究を視野に入れた誘導体合成は困難である。このような現状を打破する手法の1つとして、1つの反応系で複数の素反応が進行するドミノ型連続反応が挙げられる。連続型反応プロセスは、工程数の減少に伴い反応にかける労力や試薬などを削減でき、かつ構造の迅速な高度化を可能とする。その中でも、我々のグループは、1つの反応系に2つ以上の触媒機構が含まれるタンデム触媒反応の高い効率性に着目した。本反応では、添加した少量の高機能性触媒が機構の異なる複数の素反応の活性化に働き、1つの反応系で構造の修飾化や結合形成、環形成などが連続的に進行する。

以上のような背景のもと我々は、①単一の触媒が複数の異なる触媒サイクルを自動で担うオートタンデム触媒反応、②触媒の化学変換を惹起する化学因子の添加により各触媒サイクルを制御し、連続的に素反応を行うアシスト型タンデム触媒反応、の開発に取り組んできたので、本稿にて現在までの研究結果を紹介する。

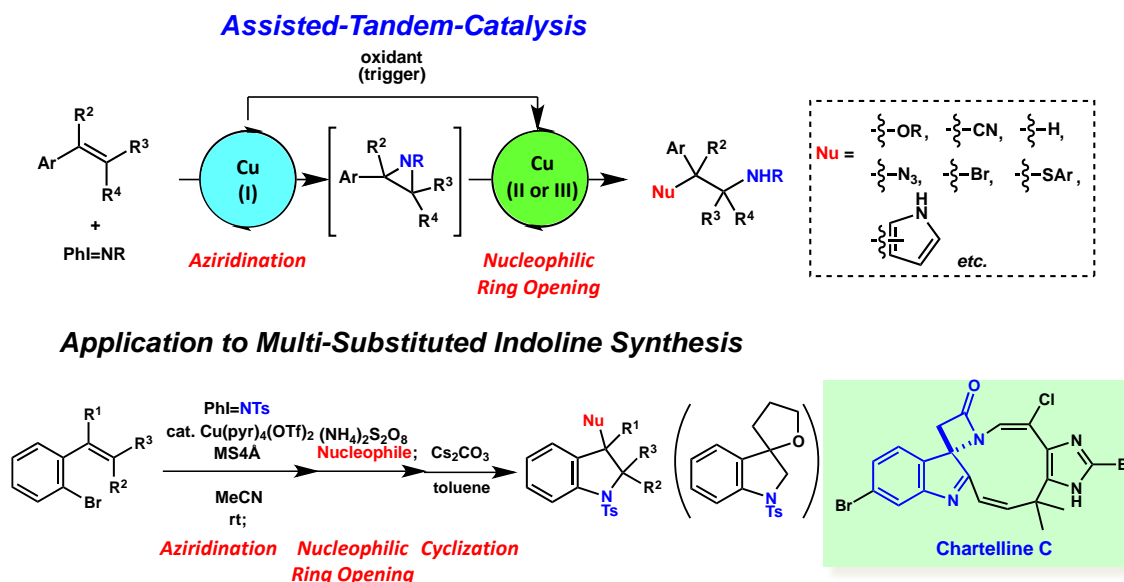
2. オートタンデム触媒反応を基軸とする多環性グアニジン化合物の迅速合成

我々は、カチオン性金触媒のアルキンの求核性(金アセチリドの形成)と求電子性(金触媒の π -Lewis酸性)の向上と、オートタンデム触媒として機能する二元的性質に着目し、これまでに新規多置換ピロール骨格合成法の開発に成功している[1]。本研究では、本触媒系を連続環化反応へと応用し、多くの海産グアニジン系天然物に含まれる二環性ピロロピリミジン骨格の迅速構築法の開発に取り組んだ。詳細な検討の結果、アルキン存在下、鎖状のアセタール部位を有するウレアへの独自に調製したカチオン性金触媒の作用により、オートタンデム触媒機構を経るドミノ型連続反応が進行し、一挙に二環性ピロロピリミジン骨格が形成されることを明らかにした。その後、開発した方法論をもとに、強力な生物活性(抗 HIV、抗菌作用など)を有する多環性アルカロイド、デヒドロバツェラジン C の不斉全合成を達成した。さらに本手法は、基質の置換基やアルキン部の変更により、多様性合成へと展開可能である。この特性を活かし、現在、バツェラジン D の不斉全合成に取り組んでいる。



3. 銅触媒の価数制御に基づいたアシスト型タンデム触媒反応の開発

我々は、銅触媒の価数制御に基づくアシスト型タンデム触媒反応の開発に取り組み、スチレン誘導体のアジリジン環形成と求核的アジリジン環開裂との連続反応を経るオレフィンの二重官能基化反応を確立した。[2] 求核的アジリジン環開裂は、酸化剤非添加条件においてほとんど進行せず、検討の結果、銅触媒の酸化剤としてペルオキシ二硫酸アンモニウムが本段階に有効であることを明らかにした。さらに、*o*-ブロモスチレンに本条件を適用し、対応する多置換インドリン合成へと展開した。本反応では、スチレン α 位の置換基を求核部位を持つ側鎖に置き換えることで、通常合成困難なスピロ化合物の迅速合成にも成功した。現在、本反応を基盤としたシャルテリン C をはじめとする高次構造アルカロイドの研究にも取り組んでいる。



4. 参考文献

- [1] Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948.
[2] Kawauchi, D.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2056.

🧪 トピックス

【業績、報道、活動などの紹介】

【表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・植田浩史 講師(東北大院薬・A03)の論文(*Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67*, 872)がhighlighted paper およびcover pictureに採択されました。



・井上将行 教授(東大院薬・A03)、長友優典 講師(東大院薬・A03協力)の成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12159)が[Chem-Station](#)でハイライトされました。

日本最大の化学ポータルサイト
Chem-Station

ホーム ブログ ニュース しごと イン

ホーム > 化学者のつばやき, 論文 > 1-ヒドロキシタキシニンの不斉全合成

[スポンサーリンク]

化学者のつばやき

1-ヒドロキシタキシニンの不斉全合成

2019/8/28 | 化学者のつばやき, 論文 | タキサンジテルペノイド, タキソール, 全合成 | コメント: 0 コメント | 投稿者: 山口 研究室

・大井貴史教授(名大院工・A02)・大松亨介 准教授(名大院工・A02協力)らによる研究論文(*Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2706)が、[academist journal](http://academistjournal.com)で紹介されました。

academistJournal トップ 研究コラム イン
すべての人に、学問のよさを知り、最先端研究を伝える学術系メディア

複雑なシリルエノールエーテルをつくる新反応 - 医薬品や天然物の合成へ向けて

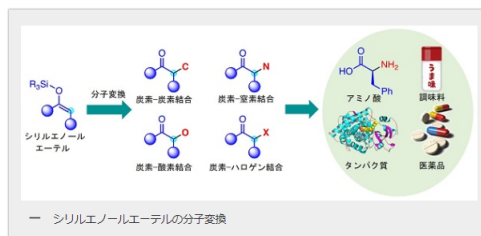
▲ 中島 真, 佐藤 真, 大松 亨介, 大井 貴史 © 2019年8月20日 ■ 研究コラム ● 化学

ツイート いいね 14 シェア 0 Pocket 0

シリルエノールエーテルとは？

シリルエノールエーテルは、Si-O-Cユニットをもつ分子の総称であり、今から50年以上前に開発されました。1973年に故・向山光昭先生(当時東京工業大学)により初めてシリルエノールエーテルを用いたアルドール反応(現在では向山アルドール反応と呼ばれ、世界中の合成化学者が利用している)が報告されたのを契機に、シリルエノールエーテルの有用性に関する理解が進み、天然物や医薬品の合成に幅広く利用されてきています。

シリルエノールエーテルは化学選択性が高いため、カルボニル化合物と呼ばれる物質を、狙ったおりの形で合成するうえで非常に有用です。カルボニル化合物は、アミノ酸やタンパク質といった身近な分子や医薬品などにも含まれており、その合成技術の向上は創薬をはじめとする諸分野の進展を支える重要な成果となります。



発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」
<http://hybridcatalysis.jp/>