

【領域番号】 2304

【領域略称名】 有機分子触媒

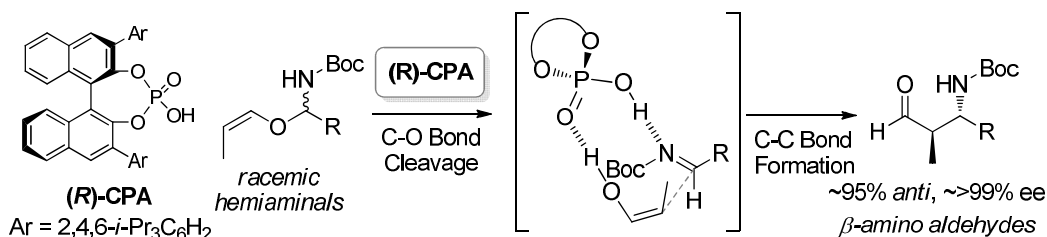
【領域代表者（所属）】 寺田眞浩（東北大学・大学院理学研究科・教授）

【A01：有機分子触媒の制御システム設計開発】

A01 班では、有機分子触媒の開発を精力的に展開している研究者 3 名と有機反応の理論化学計算を専門とする研究者 1 名が、班内外および領域内外との共同研究を積極的に行うことで、有機分子触媒の原理原則を理解するための詳細な反応機構の解明と有機分子触媒の改良と新たな有機分子触媒の開発を行うことにより、未開拓な分子変換反応の開発へと展開する事を目指している。このような目標のもと、平成 23 年 8 月より研究を開始し、A01 班では下記の様な研究成果を期待通り着実に挙げている。A01 班の計画班員の中で、有機分子触媒（キラル酸触媒、キラルオニウム塩触媒）を進めている 3 名の研究者は、班内外の理論化学および合成化学の研究者と共同研究を強力に推進し、新たな有機分子触媒、触媒反応の開発を順調に進めている。また、理論化学の研究者は本学術領域の理論化学の研究者の中心的役割を果たし、班内外の研究者との共同研究を精力的に推進しており、触媒開発、反応開発に大きな役割を果たしている。今後、更に、班内外の共同研究を強力に推進する事により、実験および理論化学の協同作業により有機分子触媒反応の反応機構、立体制御の機構を明らかにし、生体触媒を凌駕する新たな効率的な有機分子触媒の開発を目指していく予定である。

寺田 眞浩：水素結合のネットワーク形成に基づく有機分子触媒の制御システム設計開発（A01 班：是永 敏伸 准教授との共同研究）

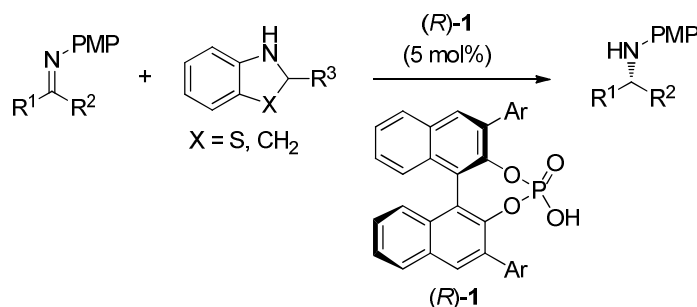
我々は有機分子触媒の制御システム開発を目指しているが、高度な立体化学制御を実現する上で、反応機構の解明は大きな課題となっている。



特に我々が主たる研究対象としているキラルブレンステッド酸触媒では、反応基質と触媒は比較的自由度の高い水素結合を介して相互作用しており、制御機構の理解が今後の開発研究において不可欠である。一方で、我々は高エナンチオ選択的アザ Petasis-Ferrier 転位反応の開発に成功しているが、この転位反応ではラセミ体のヘミアセタールから出発しても高いエナンチオ選択性で β-アミノアルデヒドが得られるという特異なエナンチオ収束機構で進行することを見出している。C-O 結合開裂と C-C 結合生成の 2 段階から成る本転位反応の機構解明を、実験的なアプローチと併行し、計算化学による理論的な解析を是永敏伸准教授（A01 班）との共同研究によって進めた結果、エナンチオ収束機構を明らかにした（学会発表済み）。今後の制御システム設計開発において重要な研究成果を挙げることに成功した。

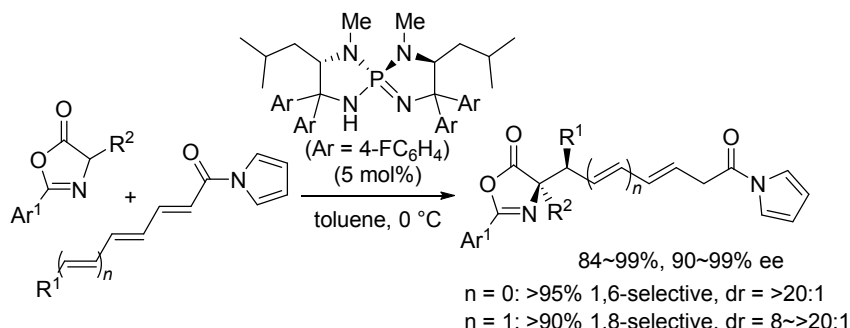
秋山 隆彦：キラルブレンステッド酸触媒の理論的制御システム設計（A01 班：山中 正浩 准教授との共同研究）

リン酸をブレンステッド酸触媒として、ベンゾチアゾリン（X=S）を水素供与体として用いる事により、ケトイミンの水素移動型還元反応が効率良く進行し、対応するアミン類が極めて高い光学純度で得られる事を見出した。様々なケトイミンの還元反応に有効である事を明らかにしている。また、炭素類縁体であるインドリン（X=CH₂）が安定かつ優れた水素供与体として機能する事も見出している。立教大学山中准教授（A01 班）が立体制御機構の理論的解析を担当し、共同で研究を進めている。



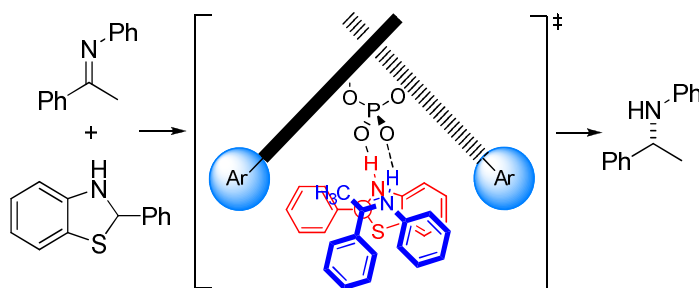
浦口 大輔：機能型キラルオニウム塩の設計に基づく高選択的分子変換法の開拓 (A01 班：山中 正浩 准教授，坂田 健 准教授との共同研究)

キラルテトラアミノホスホニウムイオンの「共役塩基の触媒作用」を利用することで、電子不足な二重結合への共役付加反応における三つの選択性 (位置・ジアステレオ・エナンチオ選択性) を同時に制御することに初めて成功した (*JACS* **2012**, *134*, 19370)。本反応では、4 位に置換基を持つアズラクトンを様々な δ -アルキル置換ジエニルアシルピロールへほぼ完全な 1,6 および立体選択性で付加させる上で、天然型のロイシンから簡単に合成できるキラルイミノホスホランが有機強塩基触媒として決定的な役割を果たす。さらに、この知見を γ -アルキル置換トリエニルアシルピロールを用いる 1,8 選択的共役付加反応へと展開させ、反応条件をわずかに調整するのみで高い立体選択性の獲得に成功した。現在、反応の詳細に理論化学的に迫るため、山中准教授・坂田准教授 (A01 班) と共同研究を進めている。



山中 正浩：キラルブレステッド酸触媒による制御システムの理論的検討 (A01 班：秋山 隆彦 教授，A02 班：川端 猛夫 教授，A03 班：林 雄二郎 教授との共同研究)

理論研究と実験研究の緊密な連携のもとに、様々な不斉有機触媒反応の制御システム(基質/触媒間の相互作用や活性化、立体制御機構)の本質を解明し、得られた知見に基づく合理的・革新的な有機分子触媒の設計へと展開する。これまでに、キラルリン酸触媒やプロリノール系触媒を中心に秋山教授(A01 班)、川端教授(A02 班)、林教授(A03 班)らとの共同研究が進展している。特に、キラルリン酸触媒によるケチミンの水素移動型不斉還元反応については、秋山(A01 班)が見出したベンゾチアゾリンを水素源とする不斉還元反応について理論的検討を行い、本反応がリン酸の酸・塩基複合機能による二重活性化機構で進行することを見出した。また、反応基質とキラルリン酸触媒の 3,3'-位置置換基との立体相互作用によって、ベンゾチアゾリンの一方の光学活性体が優先的に反応して高立体選択性を達成していることを解明した。さらに得られた知見に基づき、水素源をインドリンに替えることで類例のないインドリンの酸化的速度論分割へと展開し、秋山教授(A01 班)による実験検討と連携して理論的検討を推進している。



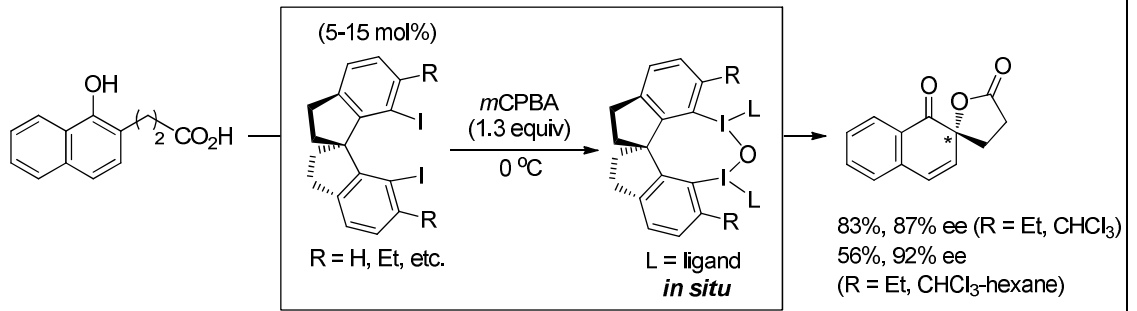
【A02：有機分子触媒による分子変換システム開発】

A02 班では、有機分子触媒反応の開発を精力的に展開している研究者 4 名が核となり、班内外および領域内外との共同研究を積極的に行うことで、触媒反応の原理原則を理解するための詳細な反応機構の解明と有機分子触媒の改良と未開拓な分子変換反応の開発を行う。

このような目標のもと、平成 23 年 8 月より研究を開始し、A02 班では下記の様な研究成果を期待通り着実に挙げている。A02 班の計画班員 4 名がそれぞれ得意とする有機分子触媒 (超原子価ヨウ素触媒、アミノチオ尿素触媒、DMAP 触媒、オニウム塩触媒) に焦点をあて、触媒構造を改変することで反応効率を飛躍的に向上させることに成功し、さらには新反応の開発もすでに幾つか達成している。また、触媒活性化機構や触媒—基質間相互作用の詳細を明らかにするため、新学術領域内あるいは研究課題によっては領域外の研究者間で共同研究が活発に行われており、すでに異分野研究者間での学術交流と共同研究実施の駆動力になりつつある。今後は、本領域研究に必要な共同研究者を新たに発掘・確保することでこの現象をさらに加速させ、有機分子触媒研究の更なる発展と多様な研究者による新たな視点や手法を活用した共同研究の推進や学際領域の創成を目指したい。

北 泰行：レアメタルを用いないカップリング反応による精密合成設計

我々は、酸素架橋構造を有する二核超原子価ヨウ素化合物がフェノール類に対して高い反応性と化学選択性を示すことを明らかとしている。

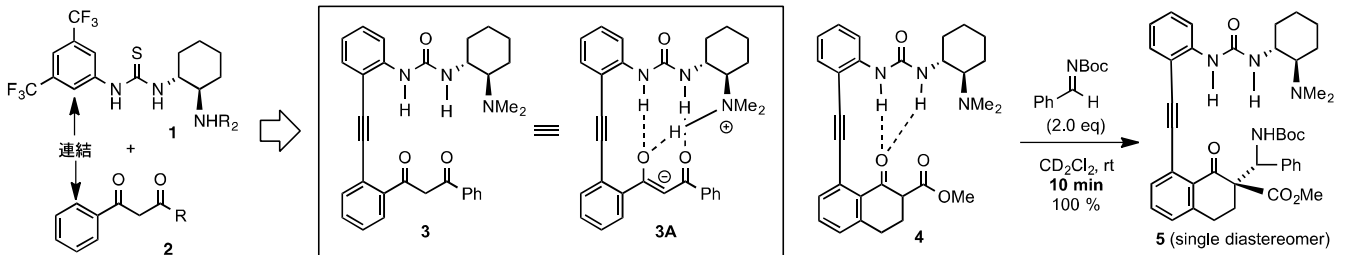


今回その構造修飾

を行い、ヨウ素のオルト位の置換基が大きく不斉収率を向上させることを見出した。これにより室温付近で世界最高水準の触媒的な分子内スピロ環化に成功し、共同研究で行った X 線構造解析の結果より、フェノール脱芳香族化の不斉誘起メカニズムを明らかとした。

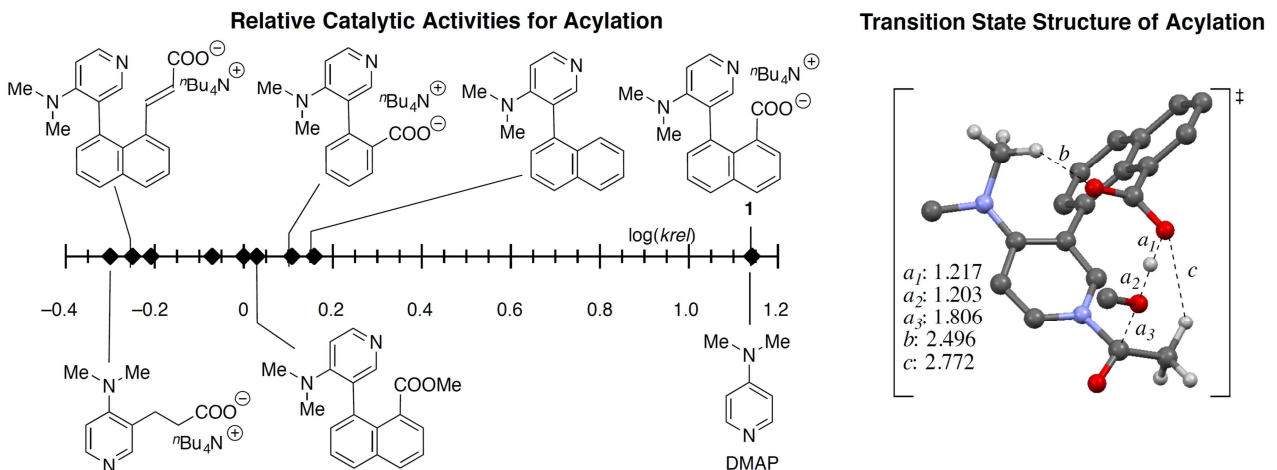
竹本 佳司：分子間相互作用ネットワークを駆使した革新的有機分子触媒による新反応開発 (A01 班：坂田 健准教授との共同研究)

我々が世界に先駆けて開発したチオ尿素触媒 **1** が多くの触媒的不斉反応に有効であることを報告してきたが、その詳細な不斉発現機構は明らかではなく、より優れた新触媒を設計する障害となっていた。今回この問題を解決するため、触媒 **1** と基質 **2** を連結した擬似中間体モデル **3, 4** を合成し、その構造解析から **3, 4** が水素結合とイオン結合からなる多点相互作用により興味深い立体構造 **3A** と **4** をとることを明らかにした。さらに A01 班の坂田らと計算化学的手法を用いた共同研究を実施することにより、不斉 Mannich 反応の全エネルギープロファイルを求め、最も確からしい不斉発現メカニズムを含む触媒反応機構を提唱した。



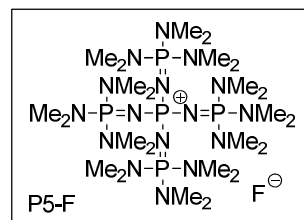
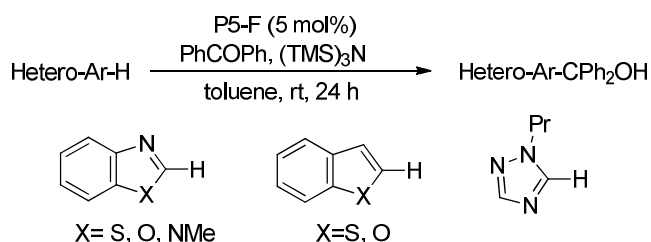
川端 猛夫：基質認識型有機触媒による位置選択的分子変換 (A01 班：山中 正浩 准教授との共同研究)

DMAP と酸無水物を用いるアルコールのアシル化では、活性種 *N*-アシルピリジニウムイオンのカウンターアニオンが一般塩基として作用し、アシル化を加速すると推測される。実際に、DMAP 部とカルボキシラート部を連結した一連の触媒の中で、ピリジン環に近接するカルボキシラートを持つ触媒 **1** が特異的に高いアシル化の触媒活性を示した。山中正浩准教授 (A01 班) との共同研究で進めた DFT 計算により求めた遷移状態はこの仮説を裏付けた。



根東 義則：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

フッ化オニウムとアミノシランから系内で発生させたオニウムアミドを用いた芳香環とカルボニル化合物との有機触媒的な付加反応が円滑に進行することを見出した。このオニウムアミドを用いる触媒系は、比較的酸性度の高い sp^3 炭素の修飾反応にも適用可能であり、アルケン類、エナミン類の合成にも有用と考えられる。



【A03：有機分子触媒による実践的有用物質合成】

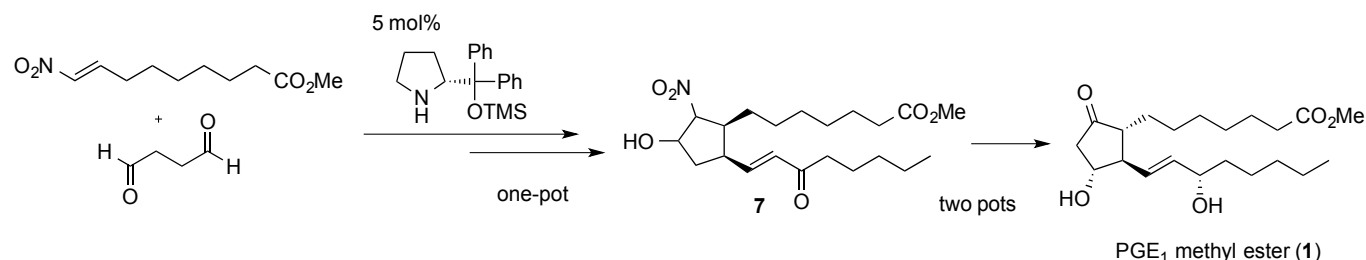
A03 班では、有機分子触媒を用いて実践的有用物質合成へと応用展開することを主たる研究項目とし、A01、A02 班で開発された有機分子触媒あるいは触媒反応系を駆使し、医薬品などの生理活性化合物や機能性材料などの有用物質合成へと展開する。

このような目標のもと、平成 23 年 8 月より研究を開始し、A03 班の計画班員 4 名が有機分子触媒を実際の医薬品・天然有機化合物の合成に適用し、以下の優れた成果をあげている。

diphenylprolinol silyl ether を用いたプロスタグランジンの短工程合成、アルカロイド触媒を用いる (–)-englerine A の既知合成中間体への効率的変換を達成した。従来法では困難であった抗寄生虫活性、抗昆虫活性を有する Avermectin の位置選択的アシル化を達成し、創薬化学への展開の足がかりが得られた。グアニジン型新規触媒を用いた β -ケトエステルの不斉酸化反応を開発し、Daunomycin の鍵中間体の合成に成功した。これらの研究において、反応機構解析を A01 班と共同研究で行っている例が 2 例、さらに A02 班の開発した触媒を天然物合成に利用した共同研究があり、成果が着実に上がっている。領域内だけでなく、領域外さらには海外との共同研究にも発展している。これらの共同研究を通して、領域の研究が多いに進展している。

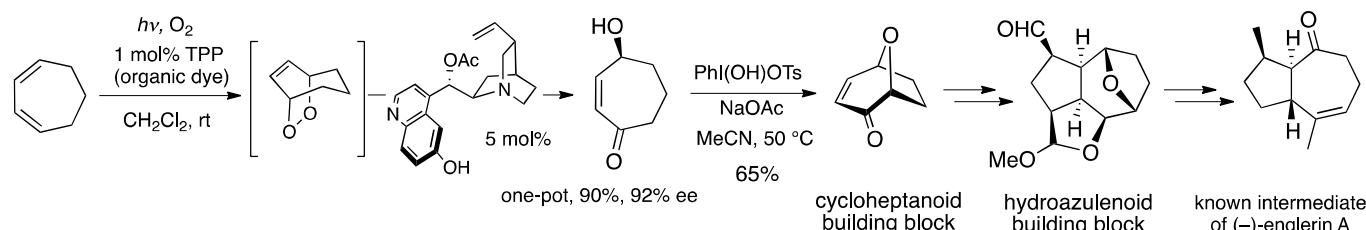
林 雄二郎：有機触媒を用いた有用物質の独創的合成 (A01 班：内丸 忠文 博士との共同研究)

プロスタグランジンは多種多様な生理活性を有する天然物であり、種々な誘導体が知られている。今回我々の研究室で開発した diphenylprolinol silyl ether という有機触媒を用いる形式的な不斉触媒[3+2]付加環化反応を鍵反応とすることにより、短工程でのプロスタグランジン E1 メチルエステルの合成に成功した。従来の合成法では 20 段階近くの反応を必要としていたが、有機触媒を用いる one-pot 合成を駆使することにより、わずか 3 ポットでの合成を達成した。なお、diphenyl prolinol silyl ether を用いる不斉触媒反応の反応機構解明に関して内丸忠文博士 (A01 班) との共同研究を推進している。



岩淵 好治：有機分子触媒による高機能キラル合成素子の環境調和合成

有機色素増感光—酸素付加反応と有機触媒による不斉 Kornblum-DeLaMare 反応をワンポットで行い、高光学純度を有するシクロヘプタノンを経由して 10 グラムスケールで獲得した。超原子ヨウ素試薬による新規分子内架橋エ



ーテル化により多機能キラルシクロヘプタノイド素子を合成し、このものとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応を経て、初期に設定した bicyclo[5.3.0]decane 型合成素子を獲得することに成功した。これより腎腫瘍治療薬リードとして期待される(-)-englerine A の既知合成中間体に導き、有用性を実証した。

砂塚 敏明：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 (A02 班：川端 猛夫 教授との共同研究)

計画班の川端猛夫教授 (A02 班) らによって開発された光学活性ピリジン誘導体を利用し、北里研究所で発見された顕著な抗寄生虫活性、抗昆虫活性を有する Avermectin (現在世界で 2.5 億人に投与) の天然テトラオール類縁体である Avermectin B2a (**1**) の位置選択的モノアシル化を検討した。その結果、アシル基および光学活性有機分子触媒の選択により Avermectin B2a の位置選択的アシル基導入が可能となった。現在、さらに北里で開発した農薬の ME5343 の簡便な合成法を開発するため川端触媒を用いて検討を行っている。

また、北里研究所で発見された新規アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤 Arisugacin 類を標的化合物とし、簡便かつ効率的でしかも誘導体合成にも応用可能な収束的な全合成ルートの開発を行った結果、鍵反応に有機触媒を用いた所、一挙に多くの環が縮環した Arisugacin 骨格を効率的に構築する方法を確立し、初めて全合成を達成した。

長澤 和夫：触媒の動的構造制御に基づくタンデム型反応と効率的有用物質合成への展開 (A01 班：山中 正浩准教授との共同研究)

強力な二本鎖 DNA インターカレータ能をもつ Daunomycin (**4**) の母骨格を基盤に、一本鎖からなる DNA グアニン四重鎖構造に対する選択的新規リガンドの創製を目的とし、不斉触媒 **1** を用いたテトラロン誘導体 **2** から **3** への不斉酸化反応を検討した。その結果、対応する **3** が 85-97% 収率、76-90% ee で得られた。

さらに本触媒反応を基盤とし、**4** の鍵中間体の不斉合成に成功した。なお本反応の立体選択性、エナンチオスイッチングの効果発現の可能性について、山中正浩准教授 (A01 班) との共同研究により理論的な考察を検討中である。また **4** の類縁化合物を用いた DNA グアニン四重鎖に対する安定可能、抗腫瘍活性について、清宮啓之博士 (癌研究会がん化学療法センター) との共同研究を開始した。

