

「単一分子・原子レベルの反応制御」

平成8年度採択研究代表者

小林 修

(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

## 「多種類化合物群の効率的合成を指向した

### 分子レベルでの反応開発」

#### 1. 研究実施の概要

本研究ではまず、反応溶媒として水に着目し有機反応の効率を追及する。さらに、独自の多種類化合物群合成法の開発、分子レベルでの反応開発を目的とする。特に、方法論としての多種類化合物群合成法の開発に重点を置き、基盤技術としての確立を目指す。

さらに、ここで開発した効率的な多種類化合物群合成が、実際に新規機能性物質の創製に有用であることを示すため、得られた化合物群から生理活性を有する物質を発見し、活性発現機構を解明する。

#### 2. 研究実施内容

##### 2-1 水中での有機合成反応の開発に関する研究

有機合成化学においてルイス酸に代表される触媒は極めて重要であり、優れた触媒の開発は「効率的な反応」実現の鍵を握るものと考えられる。一方これまで汎用されてきた塩化アルミニウムなど典型的なルイス酸触媒はごく少量の水の存在下でも不活性化してしまうため、水中はもとより大気中での反応にも使用できない場合が多く、操作性、コスト面等での大きな障害となっている。

筆者らは「水の中でも安定、かつ高活性なルイス酸」の発見をもとに、これまでとは逆の視点、すなわち水を反応中に積極的に取り入れるという視点から有機反応全体を見直し、より効率の良い反応開発を目標に研究を行ってきた。昨年度の研究においては、従来、筆者らが開発した水系反応では必要であった親水性有機溶媒を全く用いない水中での有機合成反応の開発に至ったが、本年度は、まずこの非有機溶媒系での反応開発を展開し、アルデヒド・アミン・シリルエノールエーテルの Mannich 型三成分縮合反応を開発した。またルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いる有機合成反応(例えば向山アルドール反応)において、触媒量のプレンステッド酸を添加することにより反応速度が大幅に向上することを見出した。次に筆者らは、

水系有機合成反応に対して活性をもつルイス酸をより定性的に検討し、これらルイス酸の共通の性質として加水分解定数が 4.3 から 10.08 の範囲内に分布し、かつ内圏の水分子交換定数が  $3.2 \times 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$  以上の値を有することを見出した。最後に、これまで極めて例の少ない含水メディア内での不斉合成反応への展開を図り、キラル銅 (II) 触媒が、含水エタノール中での向山アルドール反応に対する有効なキラルルイス酸となることを見出した。

## 2-2 含窒素化合物の効率的合成法の開発

天然物や医薬品には窒素原子を含む化合物が多く見られ、これら含窒素化合物ユニットが分子機能発現に大きな役割を担っているものと考えられている。従って近年、これら含窒素化合物の効率的合成法、特に光学活性体を含めた立体選択的合成手法の開発が強く望まれている。昨年度までの研究により、筆者らはすでにキラルジルコニウム触媒を用いる含窒素化合物の触媒的不斉 Mannich 型反応の開発を行っているが、本年度はまずジルコニウムを中心金属とするユニークなキラルジルコニウム二核錯体を用い、不斉 Strecker 法による  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の触媒的不斉合成型を行った。また、安定で取扱いの容易なアシルヒドラゾンを用いる触媒的不斉 Mannich 型反応を開発した。さらに、多種類化合物群合成におけるコンビナトリアルケミストリーの概念を取り入れた配位子探索の結果、用いるピナフトール誘導体の構造変換により触媒自体の構造を大きく変化させることができることを見出した。さらにこの特性を利用し、イミンと Danishefsky's Diene との触媒的不斉アザ Diels-Alder 反応において、同一の軸不斉をもつピナフトール誘導体を不斉源とする生成物の両エナンチオマーの高立体選択的合成を行った。

## 2-3 多種類化合物群の合成に有効な新手法の開発

固相反応は多種類化合物群 (ライブラリー) 構築のための有効な手法として注目され、実際ペプチドなどの生体高分子の合成においては、すでに固相法による自動合成が汎用されている。本年度の研究において筆者らはまず、合成容易で切り出し後、生成物にトレースを残さない新規高分子固定化アミン (BOBA 樹脂) の開発を行った。つぎに希土類金属トリフラートを触媒とする固相上での 1, 3-双極子付加環化反応による 2-イソキサゾリンライブラリーの、高分子固定化アシルヒドラゾン類の求核付化反応を鍵段階とするピラゾロンライブラリーの構築をそれぞれ行った。さらに筆者らは樹脂と金属の静電的相互作用を利用した「マイクロカプセル化」により全く新しい高分子固定化触媒の開発に取り組み、まず四酸化オスミウムのマイクロカプセル化を検討した。四酸化オスミウム自体はその有用性の反面非常に高価なばかりか毒性が強いが、筆者らのマイクロカプセル化法はこの問題点を克服し、高活性、回収、再使用可能でしかも外部に有害成分を放出しない新規高分子固定化オスミウム試薬を開発することができた。

## 2-4 抗マラリア活性アルカロイド Febrifugine 類の不斉全合成

中国産のアジサイより単離された febrifugine および isofebrifugine は、熱帯性マラリア原虫に対して極めて強い活性を示す。これら febrifugine 類は古くから漢方薬の有効成分としてその強い活性が知られていたが、天然には極微量でしか存在しないうえ、febrifugine 自体が人体に有害で、服用すると吐き気を催す等といった副作用があること、また、それらの絶対立体構造が不明瞭であることなどが、febrifugine 類の研究の障害となっていた。今回筆者らは大量合成や幅広い類縁体合成に適用可能で、かつ立体化学の確実な全合成ルートを計画し、キラルスズ(II)触媒を用いる不斉アルドール反応と含水溶媒中での Mannich 型反応を鍵反応とする febrifugine および isofebrifugine の不斉全合成を行った。合成した febrifugine 類は立体に化学に関してこれまで一般的であった表記と逆であることを明らかにし、これらの天然体の正確な絶対立体配置の決定を行った。さらにそれらの抗マラリア活性と正常細胞に対する選択毒性を調べた結果、非天然体は、天然体にくらべそれらのいずれも大きく下回る活性しか有さないことが明かとなった。

## 3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

- Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation Between Catalytic Activity in Water and Hydrolysis Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8287-8288 (1998).
- Use of Acylhydrazones as Electrophiles in Mannich-Type Reactions,  $\beta$ -Lactam, Pyrazolidinone, and Pyrazolone Synthesis, S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett*, 1998, 1019-1021.
- Catalytic Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles Using a Novel Zirconium Catalyst, H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 37, 3186-3188 (1998).
- *p*-Benzyloxybenzylamine (BOBA) Resin. A New Polymer-Supported Amine Used in Solid-Phase Organic Synthesis, S. Kobayashi, Y. Aoki, *Tetrahedron Lett.*, 39, 7345-7348 (1998).
- Chiral Zirconium-Catalyzed Asymmetric Mannich-Type Reactions Using Acylhydrazones as Imine Equivalents, S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.*, 1998, 1131-1132.
- Lanthanide Triflate-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Polymer-Supported Nitrones with Alkenes for the Preparation of Diverse 2-Isoxazoline Derivatives, S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.*, 39,

- 9211-9214 (1998).
- Enantioselective Alkylation of Lactams and Lactones via Lithium Enolate Formation Using a Chiral Tetradentate Lithium Amide in the Presence of Lithium Bromide, J. Matsuo, S. Kobayashi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9723-9726
  - New Methodologies for the Synthesis of Libraries, S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.*, 1999, 28, 1-26.
  - Chiral Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in a Protic Solvent Including Water, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Chem. Lett.*, 1999, 71-72.
  - Scandium Triflate-Catalyzed Allylation Reactions of Benzoylhydrazones with Tetraallyltin. An Efficient Catalytic Route to Homoallylic Amines, S. Kobayashi, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett*, 1999, 138-140.
  - Lithium Perchlorate-Accelerated Baylis-Hillman Reactions, M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1539-1542 (1999).
  - Polymer-Supported Acylhydrazones. Use in Sc(OTf)<sub>3</sub> Mannich-Type Reactions Providing an Efficient Method for the Preparation of Diverse Pyrazolone Derivatives, S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1341-1344 (1999).
  - Scandium Triflate in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 15-27.
  - Efficient Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions Using a Zirconium- Bis(binaphthol)methane Complex, H. Ishitani, T. Kitazawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2161-2164 (1999).
  - Catalytic Asymmetric Synthesis of Febrifugine and Isofebrifugine, S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2175-2178 (1999).
  - Silver or Copper Triflate-Catalyzed Amination of Silyl Enol Ethers, S. Kobayashi, Y. Yamashita, H. Ishitani, *Chem. Lett.*, 1999, 307-308.
  - A Switch of Enantiofacial Selectivity in Chiral Ytterbium-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions, M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3213-3216 (1999).
  - Remarkable Enhancement of Reactivity by Brønsted Acids in Aldol Reactions Mediated by Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3773-3776 (1999).

- Model Study for the Total Synthesis of Antifungal Australifungin: Construction of  $\alpha$ -Diketone and  $\beta$ -Ketoaldehyde Moieties, K. Takao, S. Nagata, S. Kobayashi, H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1998, 447-448.
- Synthetic Study of Akaterpin: Determination of the Relative Stereochemistry of the Upper Decalin Moiety with Disulfated Hydroquinone, N. Kawai, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4193-4196 (1999).

他 2 件