

「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

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。昨年度までの研究において筆者らは、従来より見出ししていた含水有機溶媒中でのルイス酸触媒反応に加え、少量の界面活性剤を含む水中、およびルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いる純水中での有機合成反応の開発に取り組み、アルドール反応、Mannich型反応など基本的かつ重要な炭素-炭素結合生成反応が、水を基本とする反応メディア中で効率良く進行することを明らかにしてきた。

このルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いる有機合成反応では、触媒量のブ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しているが、今回、このブレンステッド酸に注目し、酸触媒としての機能と界面活性剤としての機能を併せ持つ新たな酸触媒の探索に取り組んだ。その結果、ドデシルベンゼンスルホン酸が水中でのアルデヒド、アミン、シリルエノールエーテルによるマンニヒ型三成分縮合反応の触媒として有効に機能することを見出した。この反応では有害な有機溶媒は一切用いる必要がなく、種々の基質を用いた場合において反応は約 2 時間以内に完結する。

また当研究室において見い出されたルイス酸-界面活性剤一体型触媒の一つで

あるドデシル硫酸スカンジウムが、水中における、 α -不飽和カルボニル化合物とシリルエノールエーテルとのマイケル型付加反応の触媒としても有効に機能することを見出した。同様の反応は、すでに希土類金属トリフラートを触媒として用いる水中反応の例が報告されているが、筆者らが新たに開発したドデシル硫酸スカンジウム触媒は、遥かに大きな反応加速効果を有しており、種々の α -ケトエステルとエノンに対して適用可能である。

さらに、このルイス酸-界面活性剤一体型触媒は、水中でのアミノホスホネート合成においても有効であることを見出した。

これまで述べてきたように、水中でも安定、かつ高活性なルイス酸触媒の開発をもとに、環境調和型の有機合成反応の開発研究を行ってきたが、触媒の回収、再使用も環境調和型有機合成という側面からは非常に重要な要素である。不均一反応系を提供するような高分子固定化触媒は反応系からの分離が容易なため、触媒の回収、再使用を指向した反応系を設計する上で非常に有利である。筆者らはこれまで本研究を通じて得られた知見を活かし、疎水場を形成することが期待されるアルキル鎖を有する高分子固定化触媒を用いれば、水系溶媒中で回収、再使用の可能な触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応の開発が可能であると考えた。そこで、疎水性スパーサーを導入した新規高分子固定化スカンジウム触媒を開発した。さらにこれを用いることにより、アルドール反応やアリル化反応をはじめ種々の炭素-炭素結合生成反応が水中で効率良く進行することを明らかにした。また触媒は反応終了後容易に回収でき、再使用することが可能である。

さて、これまでに開発されてきた高分子固定化触媒は、高分子と活性中心である金属部分とを共有結合に近い形で繋がっていたため、安定性に優れる反面触媒自体の活性に大きく影響を与え、多くの場合対応するモノマー触媒よりも触媒活性は低下する。マイクロカプセル化触媒は筆者らが独自に開発した新しい高分子固定化触媒であり、金属を物理的、あるいは静電的相互作用を利用して高分子上に固定化する手法であるため、液相触媒に匹敵するような活性が期待できる。すでに筆者らはマイクロカプセル化ルイス酸触媒、あるいはマイクロカプセル化オスミウム触媒を開発し、これらが含水溶媒中で、実際に高分子固定化触媒として機能することを見出しているが、今回、高分子担体、およびオスミウムに対する不斉配位子の導入を検討し、ABS樹脂を担体としたマイクロカプセル化不斉オスミウム触媒によるオレフィン類の触媒的不斉ジヒドロキシル化反応を実現した。本手法によると、様々なオレフィン類を高収率、かつ高立体選択性をもって対応するビシナルジオールへと変換でき、またオスミウム触媒、および不斉配位子はほぼ定量的に回収でき、再使用も可能である。

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合成反応の開発を行っており、ジルコニウムアルコキシドと種々のビナフトール誘導体との組み合わせにより様々な構造と活性を有するキラルジルコニウム錯体を合成し、得られたジルコニウム錯体を用い、不斉Mannich型反応、アザDiels - Alder反応、アルデヒド、アミン、シアン化水素の三成分縮合反応による α -アミノ酸誘導体の触媒的不斉合成反応(触媒的不斉Strecker反応)を開発した。本年度の研究では、これらキラルジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉合成反応に関して、その機能解明、触媒効率の向上、ならびに機能拡張を目的とし、種々検討を行った。

まずこのキラルジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉Strecker反応に関して、不斉源として用いる二種類のビナフトール誘導体の立体化学と得られる不斉収率との相関を検討した。その結果、互いに等しい立体配置を有するビナフトール誘導体の組み合わせが、高い立体選択性発現に必須であることが分かった。さらに類似の構造を有し、分子不斉を持たない配位子類縁体も光学活性ビナフトール誘導体とほぼ同様の挙動を示すことを明らかとした。

さらに、ジルコニウムアルコキシドとヨウ素置換ビナフトールから調製される新たなキラルジルコニウム錯体が、アルデヒドとエステル、またはチオエステル由来のシリルエノールエーテルとの不斉向山アルドール反応の優れた不斉触媒となることを見出した。本反応では、エタノールやプロパノールのような第一級アルコールを加えることにより触媒効率が劇的に向上し、対応するアルドール付加体を高い立体選択性をもって得ることができる。さらに、プロピオン酸エステル由来のシリルエノールエーテルを用いて反応を行うと、対応する付加体のアンチ体が主ジアステレオマーとして高エナンチオ選択的に得られることも明らかとした。

また α -アミノカルボニル化合物の効率的な合成法の開発に着手し、銀(I)トリフラート、或いは銅(II)トリフラートがシリルエノールエーテルのアゾ化合物によるアミノ化反応の優れた触媒となることを明らかにした。さらに、銀-光学活性ジホスフィン錯体は同反応の不斉触媒として高い活性を示し、対応する

α -アミノカルボニル化合物を高い不斉収率をもって与えることを見出した。

以上述べてきたように、イミンに対する求核付加反応は、含窒素化合物の合成において有効な手法を提供するが、その一方で、脂肪族アルデヒド由来のイミン

は一般に不安定であり、それが原因となりしばしば収率の低下を招く。この点に関し筆者らは、安定なイミン等価体を用いる含窒素化合物の合成研究がその解決策の一つであると考え、研究を行っている。ヒドラゾン類は対応するイミンが不安定な場合にも安定に単離、精製ができ、長期間の保存も可能である。すでに筆者らは、アルデヒドとベンゾイルヒドラジンから容易に合成可能なベンゾイルヒドラゾンが、各種求核剤との反応に対し十分な反応性を有することを見い出している。生成物は、その窒素-窒素結合を切断してアミンへと変換可能であることから、ベンゾイルヒドラゾンは、イミン等価体として利用できる。今回、ベンゾイルヒドラゾンのイミン等価体としてのさらなる活用と、2つの窒素原子をともに活用した新たな含窒素化合物の合成についての研究を行った。

2.3 多種類化合物群の合成に有効な新手法の開発

固相反応はライブラリー構築のための有効な手段として注目され、実際にペプチドなど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。しかしながら低分子化合物の合成を目的とした一般の有機合成反応においてはその研究は端緒についたばかりで、反応性の低さや反応の追跡の困難さなどの様々な問題が残されている。筆者らはこれらの問題に取り組み、有機合成反応の基本となる固相上での炭素-炭素結合生成反応の開発、ならびに固相上で合成した化合物群を触媒探索等に取り入れることにより、真に効率の良い方法論の開発を目指した研究を行っている。

まず、高分子固定化グリオキシレートを用いる炭素-炭素結合生成反応に関して検討を行った。グリオキシル酸エステル類は、有機合成上有用な化合物であるが、通常単量体では重合などを起こし易いため不安定で取り扱いが困難なことが知られている。合成化学的には、単離精製後速やかに反応に用いるか、もしくは安定なポリマー型のものを等価体として用いなければならないが、高分子上に固定化したグリオキシレート誘導体を用いれば、重合などは起こさず安定で取り扱い易く、合成シントンとしての有用性を十分に発揮できるのではないかと考えた。

まず活性中間体2-クロロ-2-エトキシ酢酸樹脂より調製した α -イミノ酢酸樹脂に、触媒量の希土類金属トリフラート存在下、塩化メチレン-アセトニトリル混合溶媒中、シリルエノールエーテルを室温下で20時間作用させたところ、Mannich型反応が固相上で円滑に進行し、次いでナトリウムメトキシドを作用させて生成物を樹脂より切り出すことにより、対応する α -アミノ酸エステル誘導体を良好な収率で得ることができた。

さらに、本高分子固定化イミンを用いるアザDiels-Alder反応が固相上で円滑に進行することも明らかにした。

さて、優れた不斉反応の開発研究においては、多数の不斉源の中から目的にか

なうものを効率良く選定することが必要不可欠となっている。固相法を用いた配位子の構造最適化はこれらを実現しうる有力な手段の一つであると考えられるが、今回、以下の二項目について、固相上で効率良く合成した化合物群を不斉配位子候補群として不斉炭素 - 炭素結合生成反応に活用し、反応条件の最適化を効率良く行った。まず光学活性ジルコニウム錯体を用いる触媒的不斉反応において、生成物の立体化学に多大な影響を与えるビナフトール誘導体の3,3'位の置換基効果を高分子固定化ビナフトールを用いて検討し、得られた有力配位子群に関し液相中でさらに詳細に条件検討を行った結果、以前を遥かに凌ぐ高性能なキラルジルコニウム錯体を見出すことができた。特筆すべきは、このようにして最適化した触媒を用いた結果、触媒の活性自体を改良することができ、従来用いていた触媒量に比べ約1/10の低減化を実現した点である。

2 .4 新しい機能を有するルイス酸、および反応システムの開発

Friedel - Craftsアシル化反応は芳香族ケトンを合成する手法として古くから知られている反応であり、工業的にも極めて重要な炭素 - 炭素結合生成反応の一つである。従来本反応の触媒としては、化学量論量以上の塩化アルミニウムなどが用いられてきたが、真に効率の良い反応の実現には極少量でも高活性を有するルイス酸の開発が必要である。筆者らはこの点に関し、広く金属のトリフルオロメタンスルホン酸塩およびパーフルオロアルカンスルホン酸塩に関して活性を検討した結果、ガリウムノナフルオロオクタンスルホン酸塩(ガリウムノナフレート)が高活性を有することを明らかとした。

3 . 主な研究成果の発表 (論文発表)

A Novel Chiral Pentamine Ligand for Enantioselective α -Alkylation of Acyclic Lithium Amide Enolates. Optimization of Chiral Ligands for Asymmetric Reactions Using Solid-Phase Organic Synthesis, J-I. Matsuo, K. Odashima, S. Kobayashi, *Organic Lett.*, 1, 345-348 (1999).

Development of a Reductive Alkylation Method Using p-Benzyloxybenzylamine (BOBA) Resin for the Synthesis of N-Alkylated Amides, Y. Aoki, S. Kobayashi, *J. Combi. Chem.*, 1, 371-372 (1999).

Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Water Using a Chiral Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst, S. Kobayashi, Y. Mori, S. Nagayama, K. Manabe, *Green Chem.*, 1999, 175-177.

Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids, Febrifugine and Isofebrifugine, and Their Biological Activity, S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H.-S. Kim, Y. Wataya, *J. Org. Chem.*, 64, 6833-6841 (1999).

A Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst for Mannich-Type Reactions of

Aldehydes, Amines, and Silyl Enolates in Water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Synlett*, 1999, 1401-1402.

Synthetic Reactions Using Organometallics in Water. Aldol and Allylation Reactions Catalyzed by Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts/Bronsted Acids Systems, K. Manabe, Y. Mori, K. Odashima, S. Kobayashi, *Inorg. Chim. Acta*, 296, 158-163 (1999).
Effects of Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts on Aldol and Diels-Alder Reactions in Water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 55, 11203-11208 (1999).

Use of Acylhydrazones as Stable Surrogates of Unstable Imines in Allylation, Mannich-Type, and Cyanide Addition Reactions, K. Manabe, H. Oyamada, K. Sugita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 64, 8054-8057 (1999).

Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Olefins Using a Recoverable and Reusable Polymer-Supported Osmium Catalyst, S. Kobayashi, M. Endo, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11229-11230 (1999).

Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Ketones in a Colloidal Dispersion System Created by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, 1, 1965-1967 (1999).

A Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst Which Shows High Activity in Water, S. Nagayama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 39, 567-569 (2000).

Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide, or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst, H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 762-766 (2000).

Lewis Acid Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide. Use of Scandium Tris(heptadecafluorooctanesulfonate) as a Lewis Acid Catalyst in Diels-Alder and Aza Diels-Alder Reactions, J. Matsuo, K. Odashima, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 2000, 178-179.

Polymer-Supported α -Imino Acetates. Versatile Reagents for the Synthesis of α -Amino Acid Libraries, S. Kobayashi, R. Akiyama, H. Kitagawa, *J. Combi. Chem.*, in press.
Purification of the serine palmitoyltransferase complex responsible for sphingoid base synthesis by using affinity-peptide chromatography techniques, K. Hanada, T. Hara, M. Nishijima, *J. Biol. Chem.*, 257, 8409-8415(2000)

Neutral sphingomyelinase activity dependent on Mg²⁺ and anionic phospholipids in the intraerythrocytic malaria parasite *Plasmodium falciparum*, K. Hanada, T. Mitamura, M. Fukasawa, P. A. Magistrado, T. Horii, M. Nishijima. *Biochemical J*, 346, 671-677(2000).

Synthetic Study of Akaterpin: Determination of the Relative Stereochemistry of the Upper Decalin Moiety with Disulfated Hydroquinone, N. Kawai, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Letters*, 40, 4193-4196 (1999).