

「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

昨年度に引き続き、1) 水を溶媒とする有機合成反応の開発、2) 高分子固定化触媒を用いる有機合成反応の開発、3) 光学活性化合物の効率的合成法の開発、4) 新しいLewis酸触媒反応システムの開発、5) 効率的多種類化合物群合成法による生理活性物質合成に関する研究、以上5項目を軸に研究を行い、以下に示すような成果を得た。

2.1 水を溶媒とする有機合成反応の開発に関する研究

現代の有機合成化学は、高い反応性と反応選択性を実現できる反応剤の開発によって、様々な化成品・医薬品合成を可能とする精密有機合成を形作ってきた。しかし、反応性に富む試薬は取り扱いに注意が必要であり、多くの場合、わずかな湿気と容易に反応して分解してしまうなどの欠点を持つ。そのため反応溶媒として無水の有機溶媒が用いられるが、大量の有機溶媒の使用は、その可燃性・毒性・環境への悪影響などの問題を生じさせる。もし水を、有機合成の反応溶媒として用いることができれば、安全性・操作性・コスト面での利点とともに環境保全の見地からも、その実用的価値は極めて大きい。特に近年、種々の化学物質が環境・生態系に与える影響が懸念されるようになり、持続可能な発展のための「グリーンケミストリー」の必要性が強く訴えられている。この観点から、水中での有機合成反応、なかでも反応基質に対して極少量の触媒を用いる触媒的合成反応の開発は、極めて重要な課題である。更に、水が有する特異な性質を積極的に活用することにより、有

機溶媒中では実現できなかった反応性・反応選択性を具現できる可能性があり、反応化学の視点からも興味深い研究領域である。

以上のような観点から筆者らは、水を溶媒とする種々の触媒反応の開発研究を行ってきた。その過程で、界面活性剤と触媒とを組み合わせた「界面活性剤型触媒」が水中でのLewis酸触媒反応およびBrønsted酸触媒反応に有効であることを示してきた。

今回、Lewis酸-界面活性剤一体型触媒である $\text{Sc}(\text{DS})_3$ が、水中でのインドール類のエノンへの共役付加反応に有効な触媒であることが明らかとなった。本反応は、水のみを反応溶媒とするFriedel-Crafts型共役付加反応の初めての例である。

界面活性剤型Brønsted酸触媒を用いる反応についても詳細な検討を行い、Brønsted酸と界面活性剤の性質を併せ持つ分子であるdodecylbenzenesulfonic acidが、水中でのMannich型反応、イミン類のアリル化反応、アザDiels-Alder反応に有効であることを示した。反応液中では、触媒と基質とがコロイド粒子を形成していることも明らかにした。

2.2 高分子固定化触媒を用いる有機合成反応の開発に関する研究

マイクロカプセル化パラジウム触媒の開発

パラジウム-ホスフィン錯体は、有機合成において非常に有用な触媒であるが、酸素に敏感で反応終了後に回収が困難であるなどの問題点を有している。高分子固定化パラジウム触媒の使用は、これらの問題点を解決できると考えられる。そこで我々は、回収、再使用可能な新規マイクロカプセル化パラジウム触媒の開発を行った。まずポリスチレンを高分子担体として用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムをマイクロカプセル化したところ、トリフェニルホスフィンが3当量回収され、マイクロカプセル化パラジウムトリフェニルホスフィン($\text{MC Pd}(\text{PPh}_3)_3$)が得られた。

次に、本触媒を用いてアリル位置換反応を行った。20mol %の $\text{MC Pd}(\text{PPh}_3)_3$ および PPh_3 存在下、アリル炭酸メチルにフェニルマロン酸ジメチルをアセトニトリル溶媒中、室温下で12時間作用させると、アリル位置換反応が円滑に進行し、対応するアリル化体が良好な収率で得られた。本触媒は反応終了後定量的に回収でき、回収した触媒を再度反応に用いたところ、触媒活性の低下は見られなかった。さらに本触媒が、クロスカップリング反応においても有効に機能することを明らかにした。

2.3 光学活性化合物の効率的合成法の開発に関する研究

キラルジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発

天然物や医薬品にはヘテロ原子を含む光学活性化合物が多く見られ、これらはその機能発現に大きな役割を果たしている。これらヘテロ原子を有する光学活性分子の効率的合成法の開発は、有機合成化学上重要な研究課題の一つである。筆者らは

すでにジルコニウムアルコキシドと様々なピナフトール誘導体からなるキラルジルコニウム錯体が有効なキラルLewis酸触媒として機能し、イミン類に対する不斉Mannich型反応や不斉アザDiels-Alder反応、不斉Strecker反応、さらにアルデヒドに対する不斉向山アルドール反応などが効率的、高選択的に進行することを明らかにしている。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拡張、機能解明さらに触媒効率の向上を目指して検討を行った。

まず、イミン類に対する不斉Mannich型反応においてジルコニウム金属に対するピナフトール誘導体の検討を行ったところ、3,3'位にハロゲン原子を有するピナフトールを用いた錯体が有効な配位子であることが明らかになった。すなわち、ジルコニウムアルコキシドと3,3'-ジプロモピナフトール及びプロトン性添加剤から調製される触媒が極めて有効に機能することを見出した。さらに、同種の触媒をイミンの不斉アリル化反応に適用したところ高い選択性をもって反応が進行することが明らかになった。

2.4 新しいLewis酸触媒反応システムの開発に関する研究

2-メトキシナフタレンのFriedel-Craftsアシル化反応において、過塩素酸リチウム存在下、ニトロメタン中でアンチモントリフラートやガリウムトリフラートを触媒量加えると、反応は円滑かつ位置選択的に進行した。また、ナプロキセンの合成中間体である2-アセチル-6-メトキシナフタレンをこの反応を用いることで効率的に合成することができた。更に、同様な反応条件により、アニリン誘導体(N-アシルアニリド、N-アルキルスルホニル-N-アルキルアニリン)のFriedel-Craftsアシル化反応が良好もしくは高い収率で進行することを見出した。これはアニリン誘導体の触媒的Friedel-Craftsアシル化反応の初めての例である。

2.5 効率的多種類化合物群合成法による生理活性物質合成に関する研究

抗マラリア活性アルカロイドの合成研究

環外に窒素原子を有するセミ環状N,O-アセタールのLewis酸触媒反応はこれまで報告例がなく、その反応性に興味を持たれる。当研究室では、含窒素化合物の効率的合成法の開発研究の一環として、この反応に着目し検討を行なった。その結果、親酸素性のLewis酸触媒を用いれば、開環反応を起こして、種々の求核剤と反応した鎖状アルコール体が得られることを明らかとした。Lewis酸としてはトリメチルシリルトリフラートが有効であり、求核剤としてシリルエノールエーテルやアリルシラン、シリルシアニドなどを用いることができる。また、3位に酸素官能基を有するセミ環状N,O-アセタールの反応では、高いsyn-ジアステレオ選択性が得られることを見出した。これを用いて、抗マラリア活性アルカロイドであるisofebrifugineを立体選択的合成し、本反応の合成的有用性を明らかにした。

また、Lewis酸触媒を用いる、2-methoxyあるいは2-acyloxypiperidine類へのジアステレオ選択的求核置換反応を開発し、抗マラリア活性アルカロイドである febrifugine の合成に応用した。

真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 Khafrefungin の構造決定及び全合成

真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の相対及び絶対立体配置を決定し、さらに初めての全合成を達成した。全合成においてはキラルスズ触媒を用いる不斉アルドール反応・Sharpless の不斉エポキシ化・ジメチルアミノピリジンの塩酸塩を用いるエステル化を鍵反応として用いた。相対及び絶対立体配置はモデル基質と本基質のスペクトルデータ及び旋光度によって決定した。また天然体を含めた八種のジアステレオマーの生物活性を評価したところ、天然体のみが高い抗真菌活性を示した。このことから khafrefungin は抗真菌活性を発現する際に、極めて厳密に立体構造が要求されることが明らかになった。

3 . 研究成果の発表 (論文発表)

Stereoselective Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Methoxy- and 2,3-Diacloxypiperidines Catalyzed by Scandium Triflate, O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *Synlett*, 2000, 989-990.

Organic Synthesis inside Particles in Water: Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts for Organic Reactions in Water Using Colloidal Dispersions as Reaction Media, K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 7202-7207.

Friedel-Crafts Reactions Catalyzed by Rare Earth Metal Trifluoromethanesulfonates, A. Kawada, S. Mitamura, J.-I. Matsuo, T. Tsuchiya, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2000, 73, 2325-2333.

Enantioselective Mannich-type reactions using a novel chiral zirconium catalyst for the synthesis of optically active β -amino acid derivatives, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 8180-8186.

Immobilized Catalysts in Combinatorial Chemistry, S. Kobayashi, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2000, 4, 338-345.

Remarkable Rate Enhancement of Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation in Water Using a Colloidal Dispersion System, S. Kobayashi, W. W.-L. Lam, K. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 6115-6119.

A Novel Chiral Lead(II) Catalyst for Enantioselective Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 11531-11532.

Remarkable Effect of Lithium Salts in Friedel-Crafts Acylation of 2-

Methoxynaphthalene Catalyzed by Metal Triflates, S. Kobayashi, I. Komoto, *Tetrahedron*, 2000, 56, 6463-6465.

A Novel Chiral Zirconium Catalyst for Enantioselective Aldol and Mannich-type Reactions. Catalytic Activation of Both Aldehydes and Imines Using a Similar Chiral Lewis Acid, S. Kobayashi, H. Ishitani, Y. Yamashita, M. Ueno, H. Shimizu, *Tetrahedron*, 2001, 57, 861-866.

Three-Component Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Catalyzed by a Bronsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 2001, 57, 2537-2544.

Catalytic Friedel-Crafts Acylation of Aniline Derivatives, S. Kobayashi, I. Komoto, J-i. Matsuo, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343, 71-74.

Efficient Synthesis of Piperidine Derivatives. Development of Metal Triflate-Catalyzed Diastereoselective Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Methoxy- and 2-Acyloxypiperidines, O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 809-823.

Polymer-Supported Glyoxylate and α -Imino Acetates. Versatile Reagents for the Synthesis of α -Hydroxycarboxylic Acid and α -Amino Acid Libraries, S. Kobayashi, R. Akiyama, H. Kitagawa, *J. Combi. Chem.*, 2001, 3, 196-204.

Total Synthesis and Structural Elucidation of Khafrefungin, T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 1372-1375.

Friedel-Crafts-type conjugate addition of indoles using a Lewis acid-surfactant-combined catalyst in water, K. Manabe, N. Aoyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, 343, 174-176.

Lanthanide Trifluoromethanesulfonate-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe, *Org. Lett.*, 2001, 3, 165-167.

Scandium perfluoroalkanesulfonate-catalyzed Diels-Alder reactions in an organic solvent, S. Kobayashi, T. Tsuchiya, I. Komoto, J-i. Matsuo, *J. Organomet. Chem.*, 2001, 624, 392-394.

Highly Enantioselective Allylation of Imines Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst, T. Gastner, H. Ishitani, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.*, in press.

Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic N,O-Acetals, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, 2001, 3, 477.

Lewis Acid Catalysis in Clean Solvents, Water and Supercritical Carbon Dioxide,

S. Kobayashi, K. Manabe, *ACS Symposium Series*, in press.

A Ligand-accelerated Chiral Lewis Acid Catalyst in Asymmetric Michael Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyls, S. Kobayashi, C. Ogawa, M. Kawamura, M. Sugiura, *Synlett* in press.

Direct Formation of N-Acylated Amino Acid Derivatives via Nucleophilic Addition to N-Acylimino Esters Using a Polymer-Supported Amine and Scandium Triflate, S. Kobayashi, H. Kitagawa, R. Matsubara, *J. Combi. Chem.*, in press.

Catalytic Use of a Boron Source for Boron Enolate-Mediated Stereoselective Aldol Reactions in Water, Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, in press.

Lewis Acid-Catalyzed Allylation Reactions of Acylhydrazones with Tetraallyltin in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *Synlett*, in press.

Ring-Opening Allylation of Semicyclic N,O-Acetals Catalyzed by a Lewis Acid, M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *Synlett*, in press.

Specificity of inhibitors of serine palmitoyltransferase (SPT), a key enzyme in sphingolipid biosynthesis, in intact cells: A novel evaluation system using an SPT-defective mammalian cell mutant, K. Hanada, M. Nishijima, T. Fujita, S. Kobayashi, *Biochemical Pharmacol.*, 2000, 59, 1211-1216.

D-Serine inhibits serine palmitoyltransferase, the enzyme catalyzing the initial step of sphingolipid biosynthesis, K. Hanada, T. Hara, M. Nishijima, *FEBS Lett.*, 2000, 474, 63-65.

Reconstitution of ATP- and cytosol-dependent transport of de novo synthesized ceramide to the site of sphingomyelin synthesis in semi-intact cells, T. Funakoshi, S. Yasuda, M. Fukasawa, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 29938-29945.

Selection of mammalian cell mutants in sphingolipid biosynthesis, K. Hanada, M. Nishijima, *Methods Enzymol.*, 2000, 312, 304-317.

Synthesis of a Potential Key Intermediate of Akaterpin, Specific Inhibitor of PI-PLC, N. Kawai, Y. Fujibayashi, S. Kuwabara, K. Takao, Y. Ijuin, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 2000, 56, 6367-6478.

Asymmetric Total Synthesis of 9-Methoxystrobilurin K, H. Uchiro, K. Nagasawa, Y. Aiba, T. Kotake, D. Hasegawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Letters*, in press.