

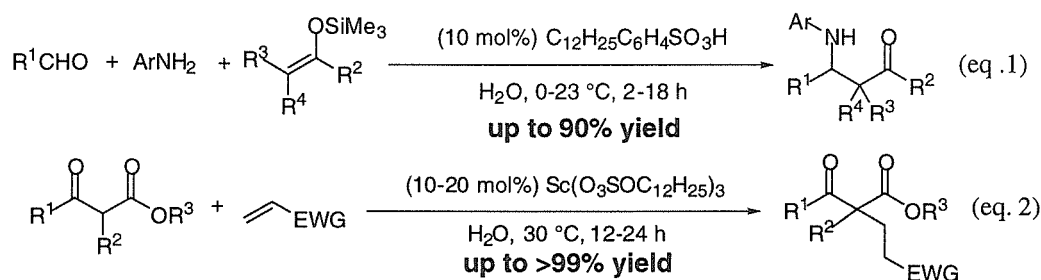
多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発

東大院・薬 小林 修

1. 水中での有機合成反応の開発に関する研究

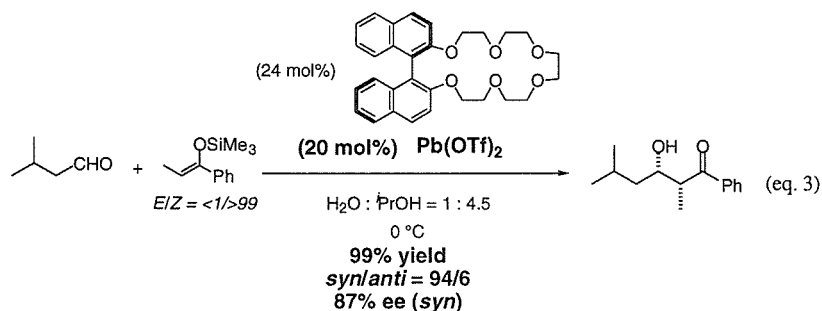
有機合成化学においてルイス酸に代表される触媒は極めて重要であり、優れた触媒の開発は「効率的な反応」実現の鍵を握るものと考えられる。演者らは「水中でも安定、かつ高活性なルイス酸」の発見をもとに、これまでとは逆の視点、すなわち水を反応中に積極的に取り入れるという視点から有機反応全体を見直し、より効率の良い反応開発を目標として研究を行ってきた。

水中における炭素-炭素結合生成反応 ドデシルベンゼンスルホン酸が水中でブレンステッド酸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触媒として作用し、Mannich 型三成分縮合反応の有効な触媒となることを見出した (eq. 1)。またドデシル硫酸スカンジウムが、水中で α 、 β -不飽和カルボニル化合物とケトエステル類とのマイケル型付加反応 (eq. 2)、ならびにアミノホスホネート合成の触媒としても有効に機能することを見出した。

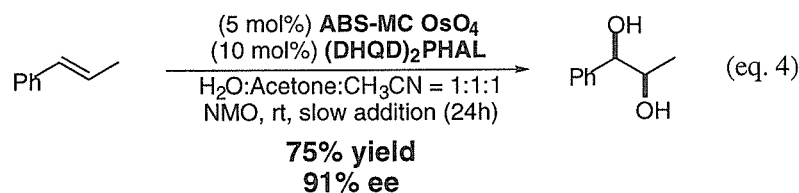


環境調和型有機合成反応の開発を指向する際、触媒の回収、再使用も重要な要素であると考えられる。演者らは疎水性スパーサーを導入した新規高分子固定化スカンジウム触媒を開発し、これをルイス酸触媒として水中における炭素-炭素結合生成反応に用いたところ、生成物を収率よく与えることを見出した。ここでは、触媒中のアルキル鎖が界面活性剤の脂溶性部位として機能し、水中で有効な反応場を提供しているものと考えられる。

水中における触媒的不斉合成反応の開発 水中における触媒的不斉合成反応の開発も「効率性の追求」という観点からは重要な研究課題である。演者らは水系溶媒中での遊離金属イオンとそれを包接しうる大環状ポリエーテル系配位子の錯形成に着目し、光学活性ポリエーテルを不斉配位子とする水系溶媒中での触媒的不斉反応の検討を行った。その結果、鉛(II)トリフラートとキラルクラウンエーテルとの錯体が優れた活性を示すことを見出した (eq. 3)。

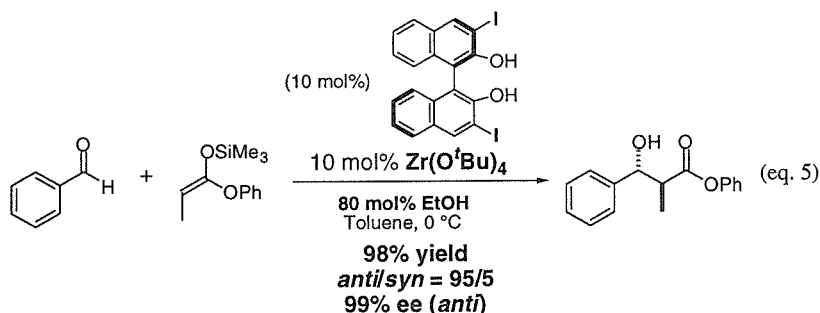


マイクロカプセル化触媒を用いる有機合成反応 一般に高分子固定化金属触媒は、高分子と活性中心である金属部分とを共有結合に近い形で繋がっているため、安定性に優れる反面多くの場合対応するモノマー触媒よりも触媒活性は低下する。マイクロカプセル化触媒は金属を高分子に物理的相互作用により固定化する新しい高分子固定化触媒であるが、今回、マイクロカプセル化オスmium触媒を用いるオレフィン類のジオール化について、不斉配位子の導入を検討し、マイクロカプセル化不斉オスmium触媒によるオレフィン類の触媒的不斉ジヒドロキシル化反応を実現した(eq. 4)。

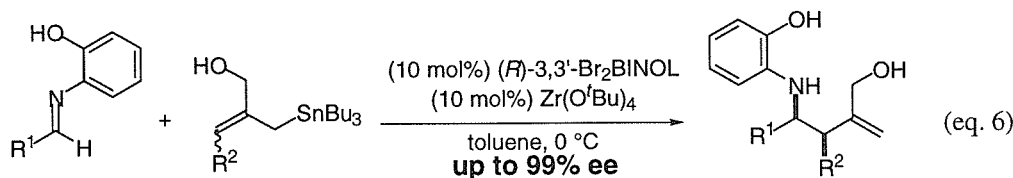


2. キラルジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発

触媒的不斉向山アルドール反応 ジルコニウムアルコキシドとヨウ素置換ピナ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、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、第一級アルコールの添加効果があり、対応する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 (eq. 5)。



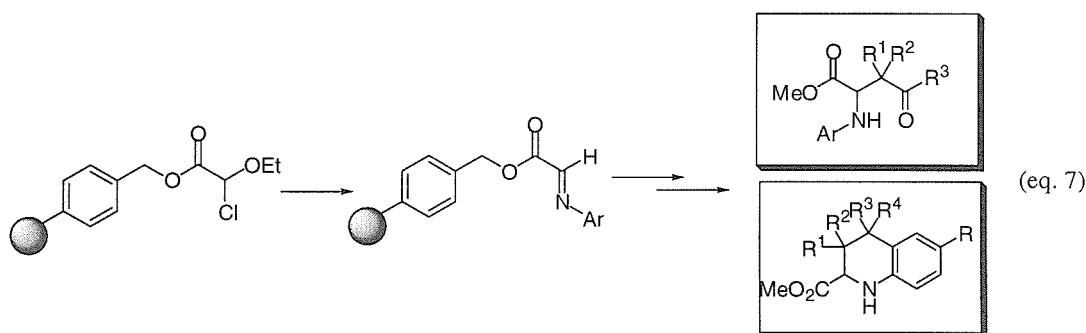
イミン類の触媒的不斉アリル化反応 ジルコニウムアルコキシドと臭素置換ピナトールから調製されるキラルジルコニウム錯体は、イミンに対するアリルスズ試薬の不斉付加反応に効果的であることを見出した (eq. 6)。



3. 多種類化合物群の合成に有効な新手法の開発

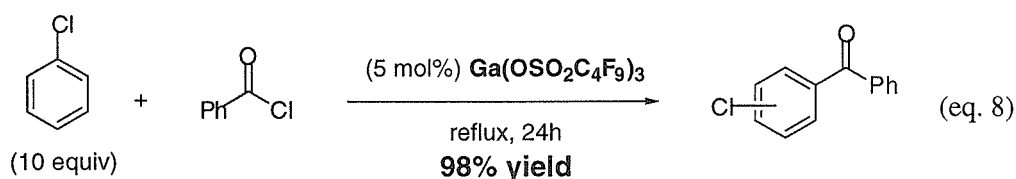
固相反応はライブラリー構築のための有効な手段として有用であるが、演者らは今回、高分子上にグリオキシル酸エステルユニットを固定化し、これを用いる合成反応の開発について検討を行った。目的とする樹脂は 2-クロロ-2-エトキシ酢酸樹脂よ

り調製することができ、触媒量の希土類金属トリフラート存在下、Mannich 付加体およびアザ Diels–Alder 生成物が高収率を持って得られることを明らかにした (eq. 7)。



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

新しい高活性ルイス酸触媒の開発 Friedel–Crafts アシル化反応は芳香族ケトン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反応の一つであるが、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。演者らはこの点に関し、広く金属トリフラートおよびパーフルオロアルカンスルホナートの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が本反応に対し高活性を有することを明らかとした (eq. 8)。



5. 効率的多種類化合物群合成によって得られた生理活性物質に関する研究

一連のスフィンゴ脂質生合成経路の酵素阻害剤に関する研究の一環として、ごく最近 Merck 社のグループによって単離された khafrefungin に着目し、その立体化学の決定ならびに合成研究を行った。Khafrefungin の脂肪酸部分は、触媒的不斉アルドール反応を基盤とした連続不斉中心構築法を開発し、それを適用することにより合成した。一方、アルドン酸部分は、C3 キラルオキシアルデヒドへのオキシ酢酸ユニットの立体選択的な付加反応により合成した。両部分の全ての立体異性体を合成し、それらのスペクトルデータを天然物と比較することにより天然体の立体化学を明らかにし、さらに全合成を目指して検討中である。

