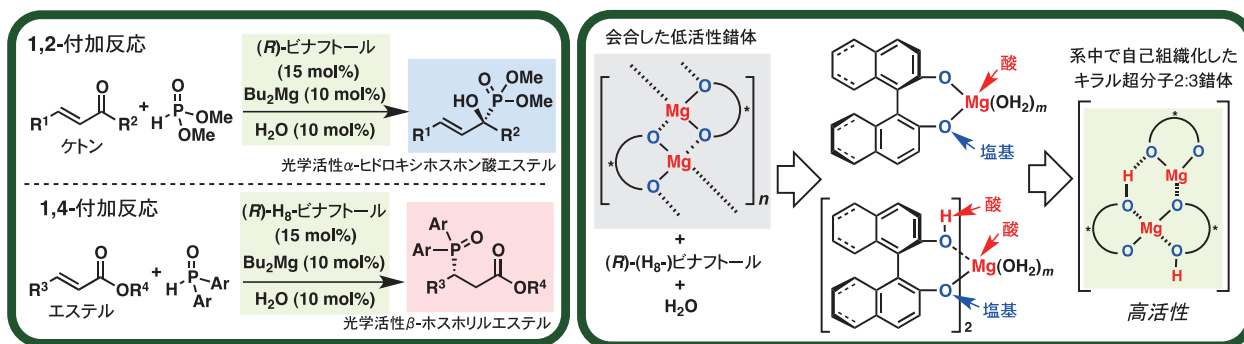


キラル超分子マグネシウム(II)ピナトレート触媒を用いる有機リン求核剤の α, β -不飽和エステル及びケトンへの高エナンチオ選択的付加反応

化学・生物工学専攻 波多野 学, 石原 一彰

研究開発の概要

α, β -不飽和カルボニル化合物に対する有機リン求核剤の1,2-及び1,4-位置選択的かつエナンチオ選択的付加反応は、**光学活性有機リン化合物の重要な合成法**である。しかし、一般的なケトンやエステルは反応性が低いため、生成物の有用性にもかかわらず、これらに適用できる活性の高い触媒は開発されていなかった。当研究グループは、ミネラルとして体内の必須元素でもある毒性の低い**マグネシウムイオン (Mg^{2+})**と入手容易で安価な**光学活性ピナトール**を**2:3のモル比**で混ぜるだけで自己組織化し、**一種類のキラル超分子触媒に収束**することを見出した。このキラル超分子触媒を用いて、 α, β -不飽和カルボニル化合物への有機リン化合物の付加反応を試したところ、用いる基質に応じて、**光学活性 α -ヒドロキシホスホン酸エステル**や**光学活性 β -ホスホリルエステル**が**完全な位置選択性かつ最高>99% eeのエナンチオ選択性**で合成できることがわかった。本触媒反応はグラムスケールでも再現性よく進行し、簡便な実験操作で実施できるため、極めて実用性の高い合成技術である。

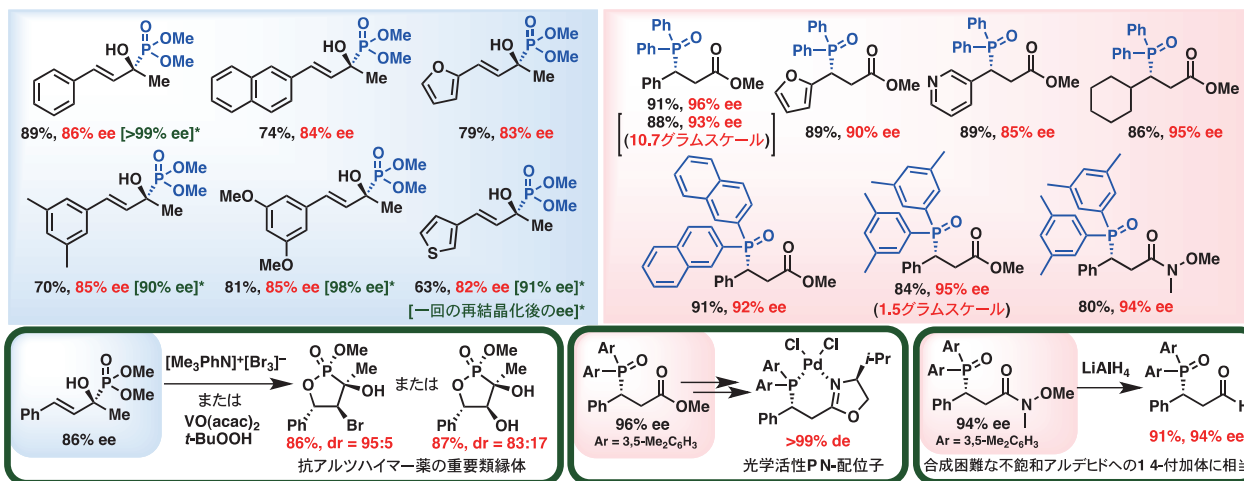


新規性・独創性

本手法は、**安全・安価な2種類の試薬を2:3のモル比で混ぜるだけで調製できる**点が画期的であり、**単一分子触媒から超分子触媒へと発想を転換**したことが功を奏した。**グラムスケールにアップしても問題なく進行**することを確かめており、**キログラムスケールにアップすることも可能**であると予想される。**単純な形状の低分子触媒が、一種類の超分子錯体に自己組織化して高次機能を発揮する「黄金のモル比」**を見出したことは、学術的にも、特に不斉触媒反応開発において、**大きなインパクト**を与えた。

応用例とその効果

光学活性 β -ホスホリルエステルは様々な**光学活性 P, N-配位子**へと合成変換できるため、**新たな不斉触媒の開発**に繋がる。また、光学活性 α -ヒドロキシホスホン酸エステルは、加水分解酵素である**プロテアーゼ**や**エステラーゼの阻害剤合成の鍵中間体**となることが知られているため、**抗アルツハイマー特効薬開発**へ繋がる**ことが期待**される。



外部発表

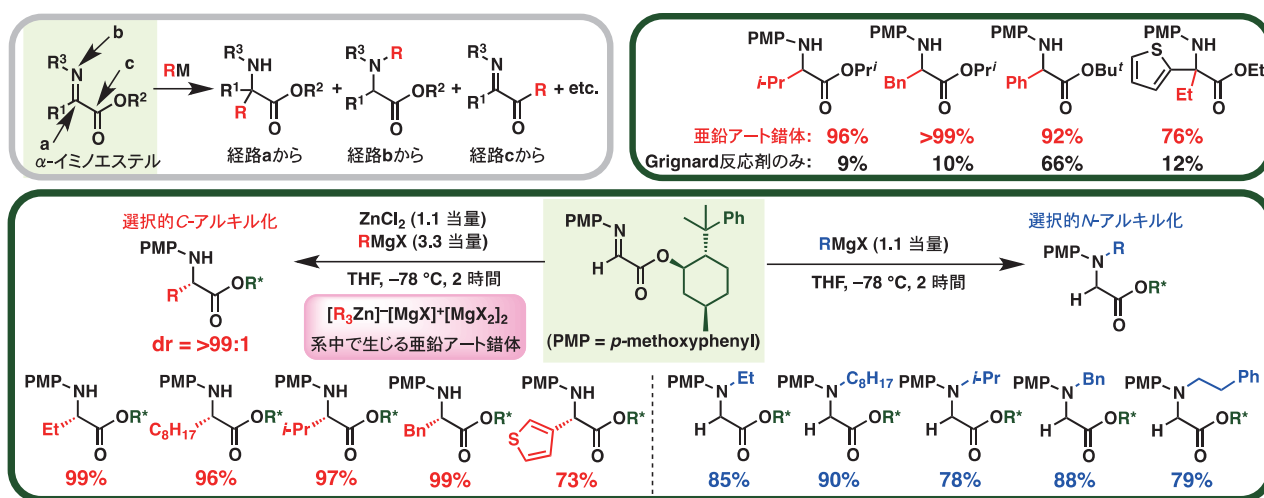
Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4549–4553. (DOI: 10.1002/anie.201300938).
 VIP(Very Important Paper)に選出。当該号の論文表紙に選出。2013年3月5日、名古屋大学—JST共同発表。
 2013年3月7日、中日新聞、朝日新聞、日刊工業新聞、化学工業日報、日経プレスリリースに記事掲載。

グリニャール反応剤由来の高活性亜鉛アート錯体を用いる α -イミノエステルへの位置及び立体選択的アルキル化/アリール化反応

化学・生物工学専攻 波多野 学, 石原 一彰

研究開発の概要

極性転換が生じている α -イミノエステルは、イミノ窒素、イミノ炭素、エステル炭素に連続する3つの反応点が存在し、多様な分子変換が可能なる出発原料である。その反面、位置選択的の反応制御は極めて困難で、通常は複数の経路(a~c)に由来する混合物になる。特に、安価で汎用性が高いGrignard反応剤を用いて位置選択的アルキル化を行うことができれば、様々な α -アミノ酸誘導体の簡便かつ効率的な合成法となるが、従来の合成技術では達成されて来なかった。これに対して当研究グループでは、塩化亜鉛とグリニャール反応剤由来の高活性亜鉛アート錯体を用いる α -イミノエステルへの高選択的C-アルキル化反応を開発した。さらに、嵩高い8-フェニルメンチル基を導入した α -イミノエステルを用いると、亜鉛アート錯体では高位置選択的・高ジアステレオ選択的C-アルキル化反応が進行する一方、グリニャール反応剤のみでは高位置選択的N-アルキル化反応が進行することを見出した。

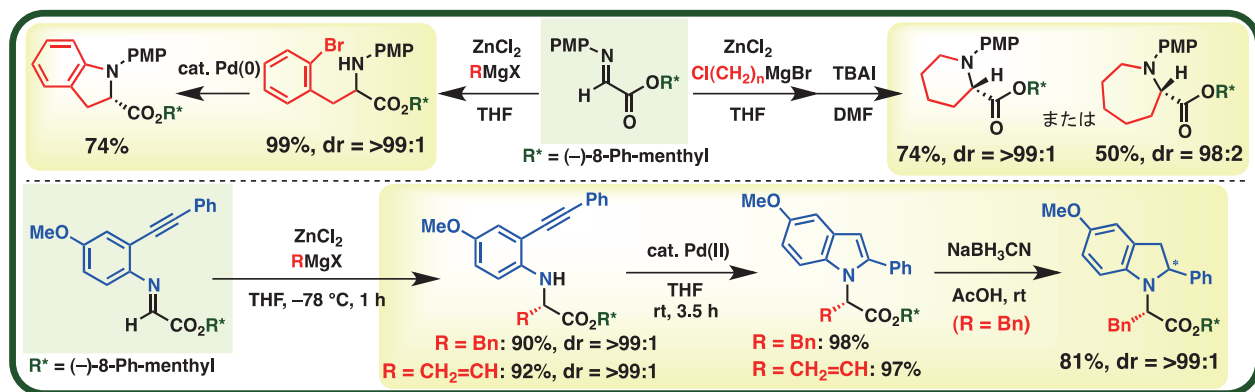


新規性・独創性

工業化に相応しい、安価で汎用性が高いGrignard反応剤を用いて、 α -イミノエステルの位置選択的アルキル化/アリール化反応に成功した。 α -イミノエステルの保護基の工夫のもと、塩化亜鉛の有無という極めて簡便な違いに基づいて、生成物を位置選択的に作り分けることができた画期的な成果である。

応用例とその効果

亜鉛アート錯体によるC-アルキル化を鍵反応として、ワンポットで対応する光学活性ピペリジン及びアゼパン誘導体を極めて高いジアステレオ選択性で得ることに成功した。また、亜鉛アート錯体によるC-アルキル化後に、パラジウム触媒を用いた分子内環化反応を経て、光学活性インドール及びインドリン誘導体へと変換することができた。これらは、アポトーシスに関わる生存促進シグナル阻害剤として知られており、抗癌剤として期待される合成上有用な化合物である。



特許出願① 発明名称:「亜鉛-マグネシウムアート錯体を含む求核試薬及びそれを使用する求核付加体の製造方法」;
発明者: 石原 一彰、波多野 学; 権利者: 国立大学法人名古屋大学; 特願2008-294795、特許第4873502号(H23年12月2日)。
特許出願② 発明名称:「グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤」; 発明者: 石原 一彰、
波多野 学; 権利者: 国立大学法人名古屋大学; 特願2009-051013(H21年3月4日)、PCT/JP2010/051493(H22年2月3日)。

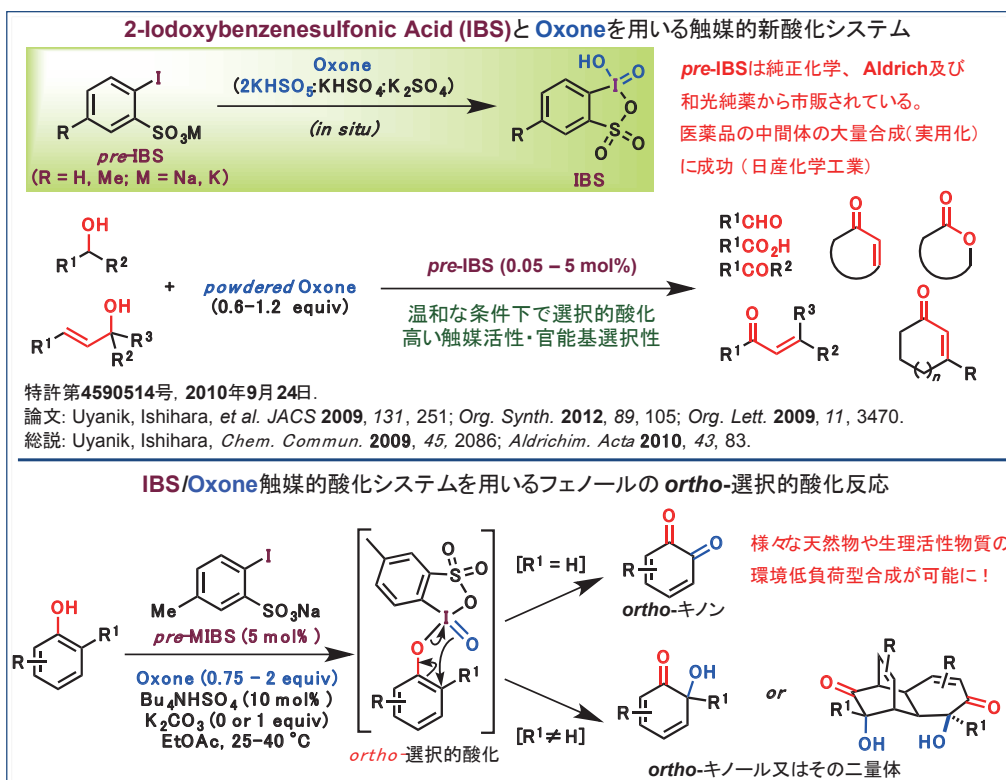
IBS触媒とOxoneを用いるフェノール類の *ortho*-選択的環境低負荷型酸化反応

化学・生物工学専攻 UYANIK Muhammet, 石原一彰

研究開発の概要

ortho-キノンや*ortho*-キノール及びその二量体は生理活性化合物や機能性有機材料等に含まれる有用な分子構造であり、その効率的な構築法が強く求められている。これまでに、重金属酸化物の代替物質として、超原子価ヨウ素化合物を利用したフェノールの酸化によるキノン合成法が報告されているが、これらの方法では化学量論量の超原子価ヨウ素酸化剤が必要であり、安全性や反応コストの課題が残った。

一方、我々は触媒量の2-ヨードベンゼンスルホン酸 (*pre*-IBS) と Oxone から *in situ* で調製できる2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) を触媒とするアルコールの高効率の酸化反応に成功している。我々は、この IBS/Oxone 触媒的酸化システムをフェノールの酸化反応に展開し、フェノール類の *ortho*-選択的酸化反応により対応する *ortho*-キノンを高収率で得ることに成功した。また、*ortho*-置換フェノールを基質に用いたところ、対応する *ortho*-キノール、或はその [4+2] 二量体が高収率で得られた。

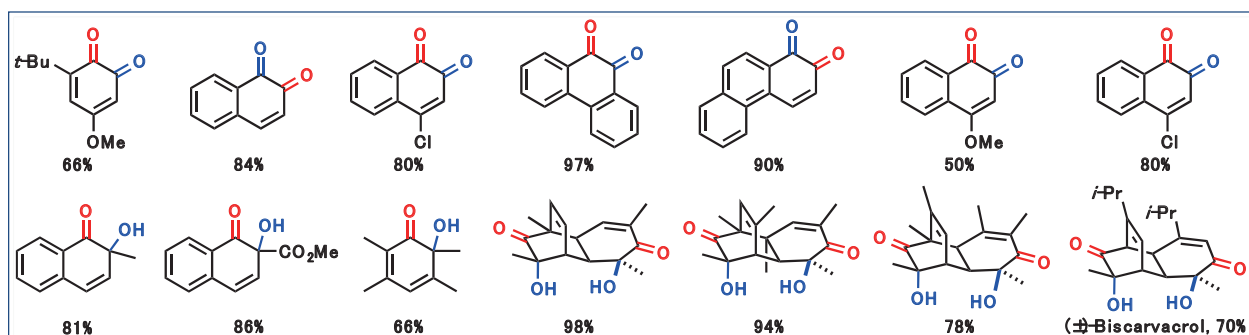


新規性・独創性

本法は超原子価ヨウ素を触媒的に用いる初めてのフェノールの *ortho*-選択的酸化法である。本手法は、(1)金属を全く用いず、(2)日本に豊富に存在する重要な輸出資源であるヨウ素を有効利用し(元素戦略)、(3)基質適応範囲も広く等、様々な特色があり、従来のフェノールの酸化法と比較して極めて高効率の且つ環境調和型反応となっている。

応用例とその効果

ortho-キノンや*ortho*-キノールは様々な天然物や生理活性物質のコア骨格となっている。本手法では、市販の安全・安価な触媒と酸化剤を用いて、これらの化合物は容易に合成できる。例えば、本手法を利用して天然物であるbiscarvacrolの合成に成功した。



論文発表

M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara *Molecules* 2012, 17, 8604.
M. Uyanik, T. Mutsuga, K. Ishihara *to be submitted*.