

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「ヒキジマイシンの収束的全合成」

A03 東京大学大学院薬学系研究科
教授・井上 将行

・トピックス

業績・報道・活動などの紹介

🔬 研究紹介



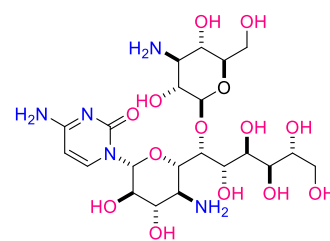
ヒキジマイシンの収束的全合成

東京大学大学院薬学系研究科・教授
A03 井上 将行

inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

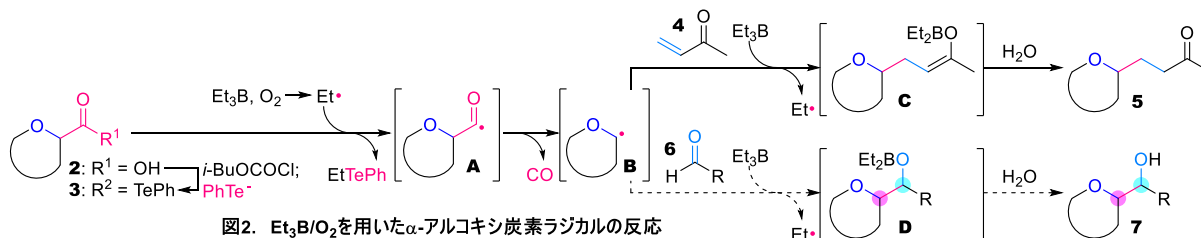
1. はじめに

神奈川県引地川で採取された土壌細菌から単離されたヒキジマイシン(**1**)は、全 11 炭素に酸素または窒素官能基が置換した直鎖構造に核酸塩基シトシンと 3-デオキシ-3-アミノグルコースが縮合した高酸化度核酸系天然物である(図 1)。これらの核酸系天然物の多くは創薬上興味深い生物活性を示し、**1** は抗菌・駆虫活性を有する。我々は、酸素官能基化された炭素ラジカルアルデヒドへの分子間付加を鍵とする、**1** の収束的全合成を達成した[1]。



ヒキジマイシン (**1**)
図1. ヒキジマイシン

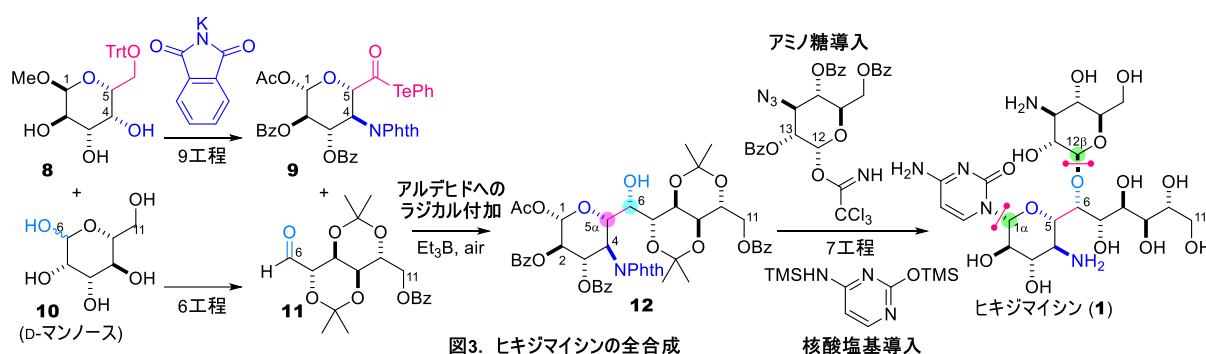
2. Et₃B/O₂ を利用したα-アルコキシ炭素ラジカルアルデヒドへの分子間付加



従来、高酸化度天然物の全合成には、化学的に不安定なアニオン性中間体による極性反応が多用されてきたが、その官能基許容性に問題があった。我々は、温和な中性条件下進行し、高い官能基許容性を示すラジカル反応を、アルデヒドに対する付加に応用することを計画した。しかし、アルデヒドに含まれる炭素-酸素(C-O)不飽和結合への分子間付加は、炭素-炭素(C-C)および炭素-窒素(C-N)不飽和結合への付加に比して、報告例に乏しい[2]。これは炭素ラジカル付加によって生じるオキシルラジカル中間体の不安定性に起因する。我々はすでに、Et₃B/O₂ 条件下、α-アルコキシアシルテルリド **2** と C-C 不飽和結合を用いる分子間ラジカルカップリングを報告している(図 2)[3]。まず、カルボン酸 **2** を、ラジカル前駆体として化学安定性に優れた α-アルコキシアシルテルリド **3** へと変換する。次に、アルコキシアシルテルリド **3** に対し、酸素存在下、室温で Et₃B を作用させると、炭素-テルル(C-Te)結合の均等開裂が起こり、α-アルコキシアシルラジカル種 **A** が生じる。**A** は、隣接する酸素原子によるラジカル種の安定化を駆動力として、容易に脱一酸化炭素を起こして **B** を生成する。求核的な **B** の求

電子的なエノン **4** への共役付加の後、生じたラジカル中間体が Et_3B による捕捉されることで、ホウ素エノラート **C** が生成する。**C** の後処理により、付加成績体 **5** が得られる。我々は、この Et_3B が示すラジカル開始剤・捕捉剤としての二面性を利用することによる、**B** のアルデヒド **6** への不可逆的な分子間付加の実現を着想した。すなわち、オキシラジカル中間体を安定なホウ素アルコキシド **D** へと系内で迅速に変換すれば、付加成績体 **7** が合成可能と予想した。

3. ヒキジマイシンの収束的全合成



以上の鍵反応を最適化することで、ヒキジマイシン(**1**)の全合成を達成した(図3)。市販のガラクトース誘導体 **8** より、C4 位へのフタロイルイミドの導入を伴う 9 工程の変換を経て、 α -アルコキシアシルテルリド **9** を合成した。また、D-マンノース(**10**)から 6 工程の変換により、アルデヒド **11** を合成した。続いて、高度に酸素官能基化された **9** および **11** を、空気雰囲気下、 Et_3B で処理した。その結果、アルデヒドへの分子間ラジカル付加が円滑に進行し、アルコール **12** が立体選択的に生成した。すなわち、**1** の 10 連続不斉中心を有する高度に酸化された C1-C11 炭素鎖主骨格を、立体選択的な $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 結合形成により一挙に構築できた。最後に、C1, C6 位への化学・立体選択的な核酸塩基およびアミノ糖導入を含む 7 工程の変換を経て、**1** の全合成を達成した。

本研究では、出発物質である糖類の構造情報を最大限に利用して、高酸化度核酸系天然物 **1** の短工程での収束的全合成を実現した(最長 17 工程)。その際、従来困難であった高度に酸素官能基化された炭素ラジカルとアルデヒドとの分子間付加を具現化した。温和な中性条件、立体的に込み入った部位の C-C 結合を形成できる本反応は、高酸化度生物活性物質をはじめとする多様な有用分子の合成ルートの効率化を可能とする[4]。

4. 参考文献

- [1] Fujino, H.; Fukuda, T.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13227. [2] Yoshimitsu, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 268. [3] (a) Inoue, M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460. (b) 井上将行、「ハイブリッド触媒」News Letter Vol 9 (2018). [4] Fukuda, T.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6468.



トピックス

・業績・報道・活動などの紹介

【プレスリリース】

・植田浩史 講師 (東北大院薬・A03)らの研究成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, doi:10.1002/anie.202010759)の研究成果がプレスリリースされました。

<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2020/09/press20200916-02-alkaloid.html>

・井上将行 教授 (東大院薬・A03)らの研究成果(*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13227)の研究成果がプレスリリースされました。

https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00058.html

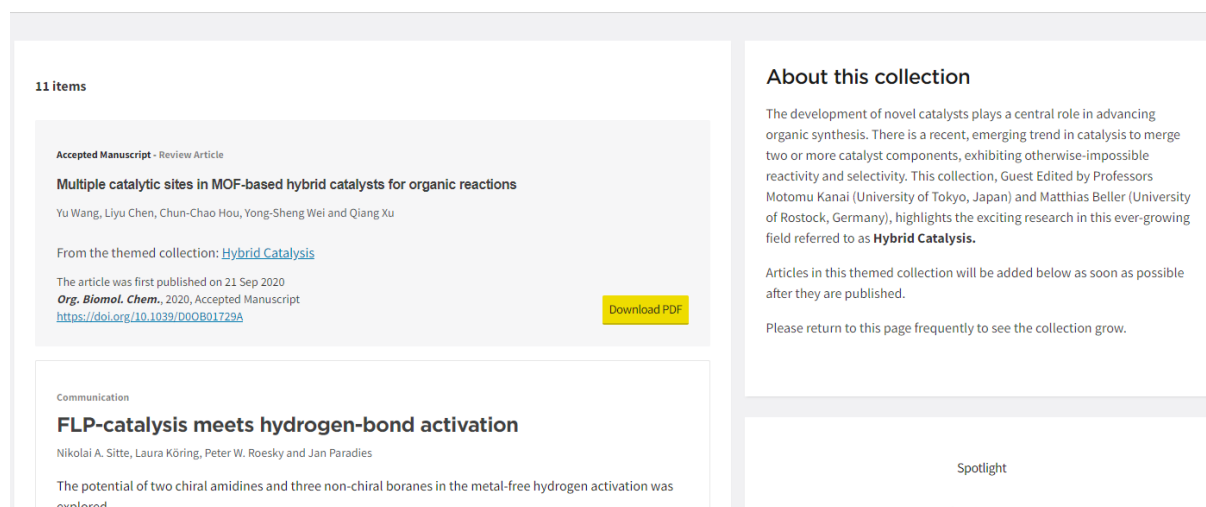
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1594105486>

【表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・*Org. Biomol. Chem.*誌の Themed Issues [「Hybrid Catalysis」](#)が発行されました。

Themed collection

Hybrid Catalysis



11 items

Accepted Manuscript - Review Article

Multiple catalytic sites in MOF-based hybrid catalysts for organic reactions

Yu Wang, Liyu Chen, Chun-Chao Hou, Yong-Sheng Wei and Qiang Xu

From the themed collection: [Hybrid Catalysis](#)

The article was first published on 21 Sep 2020
Org. Biomol. Chem., 2020, Accepted Manuscript
<https://doi.org/10.1039/D0OB01729A> [Download PDF](#)

Communication

FLP-catalysis meets hydrogen-bond activation

Nikolai A. Sitte, Laura Köring, Peter W. Roesky and Jan Paradies

The potential of two chiral amidines and three non-chiral boranes in the metal-free hydrogen activation was explored.

About this collection

The development of novel catalysts plays a central role in advancing organic synthesis. There is a recent, emerging trend in catalysis to merge two or more catalyst components, exhibiting otherwise-impossible reactivity and selectivity. This collection, Guest Edited by Professors Motomu Kanaï (University of Tokyo, Japan) and Matthias Beller (University of Rostock, Germany), highlights the exciting research in this ever-growing field referred to as **Hybrid Catalysis**.

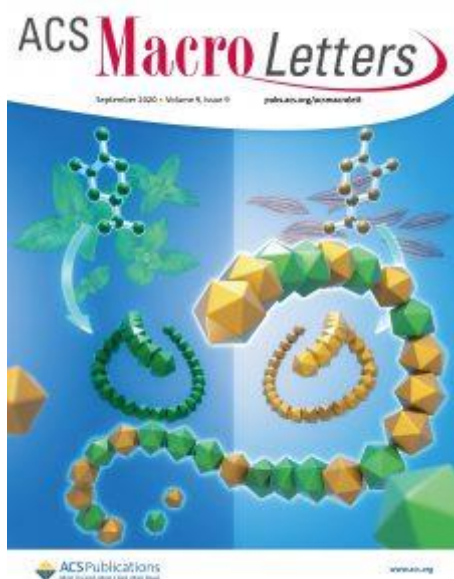
Articles in this themed collection will be added below as soon as possible after they are published.

Please return to this page frequently to see the collection grow.

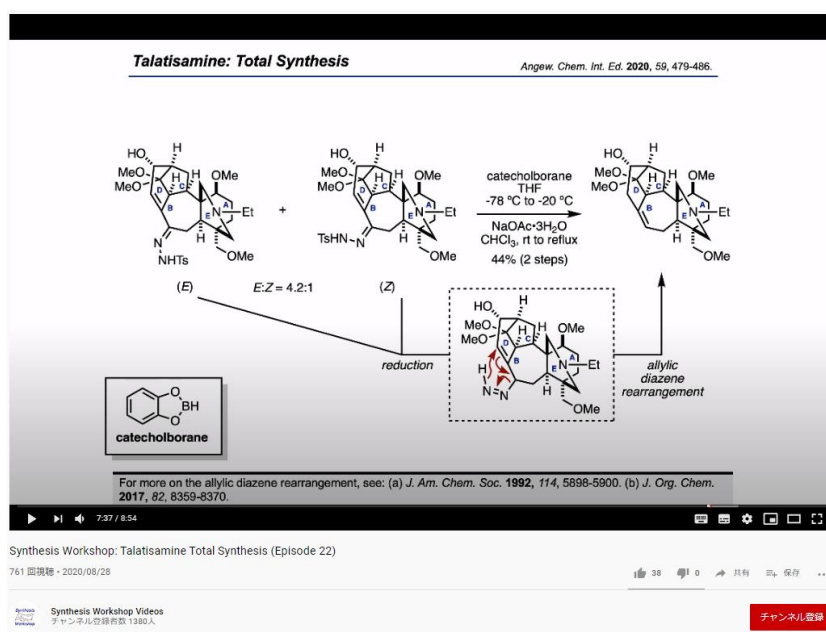
Spotlight

Advertisements

・田村正純 准教授 (阪市大先端・A01) と上垣外正己 教授 (名大院工・A03) による共同研究成果 (*ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 1178.) が Front Cover に採択されました。



・井上将行 教授 (東大院薬・A03)らの研究成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 479)が [Synthesis Workshop Videos](#) でハイライトされました。



・寺田正浩 教授 (東北大院理・A02)らの研究成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 7472)の研究成果が [Advances in Engineering](#) でハイライトされました。



CHIRAL HIGHER ORDER ORGANOSUPERBASE FOR CATALYTIC ENANTIOSELECTIVE TRANSFORMATION



Significance

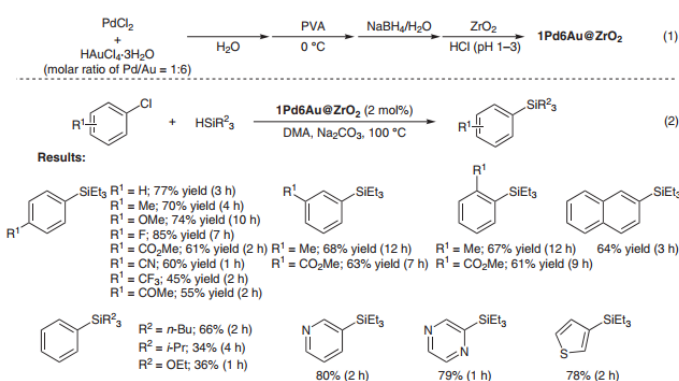
Contextually, molecular catalysis focuses on the molecular and atomic aspects of catalytic activation and reaction mechanisms, mainly in the field of chemical synthesis. At present, the development of novel molecular catalysts is one of the keys for paving the way to new transformations in organic synthesis. For instance, in the field of chiral Brønsted base catalysis, a long-standing issue is the expansion of the scope of pronucleophiles that are applicable to the enantioselective reactions. Conventionally, chiral tertiary amines have been widely employed as chiral Brønsted base catalysts. Recently published literature has revealed that, chiral uncharged organobases with higher basicity than tertiary amines, such as chiral guanidines, P1- phosphazenes, and cyclopentimines, have also emerged as efficient chiral Brønsted base catalysts. However, the insufficient basicity of these conventional chiral organobases limits the scope of pronucleophiles to highly acidic compounds, such as β -dicarbonyl compounds and nitroalkanes, which restricts the viable molecular transformations that are available under chiral Brønsted base catalysis.

・ 宍戸哲也 教授 (東京都立大・A01)らの研究成果 (*Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2642) が *Synfacts* (*Synfacts* **2020**, *16*, 1202) でハイライトされました。

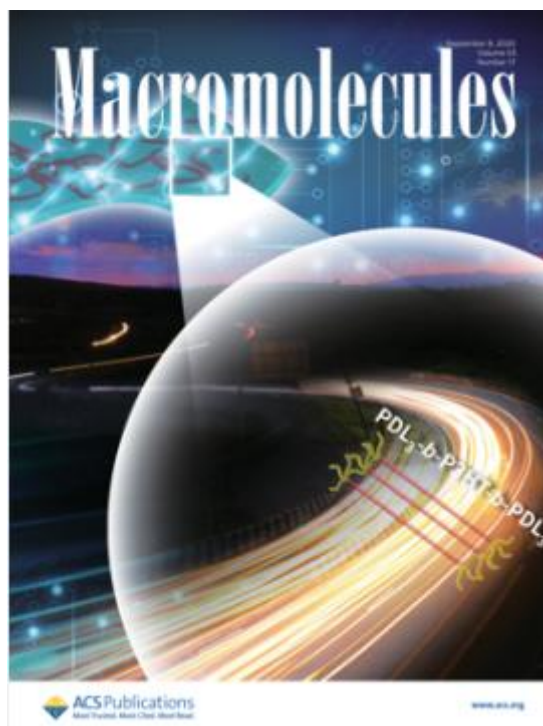
Category
Polymer-Supported Synthesis
Key words
silylation
aryl chlorides
palladium catalysis
gold catalysis
nanoparticles

H. MIURA*, Y. MASAKI, Y. FUKUTA, T. SHISHIDO* (TOKYO METROPOLITAN UNIVERSITY AND KYOTO UNIVERSITY, JAPAN)
Silylation of Aryl Chlorides by Bimetallic Catalysis of Palladium and Gold on Alloy Nanoparticles
Adv. Synth. Catal. **2020**, *362*, 2642–2650.

Silylation of Aryl Chlorides on Palladium–Gold Alloy Nanoparticles Supported on Zirconia



・ 佐藤敏文 教授 (北大理工・A03)らの研究成果 (*Macromolecules* **2020**, *53*, 7496) が Supplementary Cover に採択されました。

**【受賞・表彰】**

・藤野遥 特任助教 (東大院薬・A03 協力)が、**The Reaxys PhD Prize 2020 Finalists** に選出
受賞題目 “Total Syntheses of Densely Oxygenated Natural Products by Radical-based Convergent Assembly”

Reaxys PhD Prize は、化学分野の博士課程の学生もしくは博士取得後の1年以内の研究者が対象の国際賞で、博士課程在籍時の業績が評価対象となります。例年45人がfinalistsとして選出され、最終的にこのfinalistsの中から3人がReaxys PhD Prizeを授与されます。今年度は、9/30~10/1にオンライン開催されるReaxys PhD Prize Symposiumにて、受賞者が決定されます。

<https://www.elsevier.com/solutions/reaxys/reaxys-phd-prize/2020-finalists>

発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」<http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)