

財団使用欄

令和元年5月9日受理  
No. 1

# 完了報告書

(兼 会計報告書)

2019年4月30日

公益財団法人 シオノ健康財団

理事長 塩野谷 貫一 殿

## 個人の方

氏名 依馬 正



## 団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	無溶媒触媒反応の開拓と医薬中間体候補物質の高効率合成
------	----------------------------

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	エマ タダシ 依馬 正	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	エマ タダシ 依馬 正		
	住 所			
	連絡先 ・ 郵 送 先	〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1 岡山大学大学院自然科学研究科 (TEL) 086-251-8091 (FAX) 086-251-8092 (E-mail) ema@cc.okayama-u.ac.jp		

## I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

(1) 活動成果
chromane、chromanone、flavan は生物活性を示す天然物や医薬品に見られる骨格である。代表例として、抗酸化作用を示すビタミン E や抗ガン作用を示す clusifoliol が挙げられる。含窒素複素環式カルベン(NHC)を触媒として用いて天然物を合成した例がいくつか報告されているが、その多くは 10 mol%程度の触媒量を必要としている。一方、以前の研究で我々は、無溶媒では触媒量を大幅に削減できることを見出している。固体基質に対しても無溶媒または微量の有機溶媒を添加した反応条件で、1 mol%程度の触媒量の NHC を用いてベンゾイン反応や Stetter 反応が進行することを確認している。その知見に基づいて本研究では、天然物合成を試みた。標的化合物として isodarparvinol B を選択した。isodarparvinol B はタイで古くから強心薬や胃腸薬として使われてきた樹木 <i>Dalbergia parviflora</i> の心材から抽出された天然物であり、いまだ全合成の報告例がない。isodarparvinol B にはベンゾイン骨格が含まれていることから NHC 触媒を用いた分子内ベンゾイン反応を鍵反応とした全合成が可能であると考えた。試行錯誤の結果、総ステップ 9 段階・総収率 27%で isodarparvinol B を全合成した。鍵反応である NHC 触媒を用いた分子内ベンゾイン反応においては、基質 (294 mg)に対してクロロホルムを 500 $\mu$ L 添加することで収率 91%・85% ee で目的物が得られた。NHC 触媒は 2 mol%必要であった。クロロホルムを 500 $\mu$ L 添加しても反応前後で混合物の外観は固体のままであった。ただし、固体の外観は徐々に変化していった。今回合成した isodarparvinol B は、旋光度測定から幸いにも、天然物と同じ絶対配置であった。無溶媒触媒反応の開拓と医薬中間体等の高効率合成をめざして、他の反応も少しだけ検討した。アミンは医薬品を始めとして重要な化合物群を構成しているためアミンの窒素原子の化学修飾は生物活性や物性を制御するうえで重要である。今回、アミンの <i>N</i> -ホルミル化反応を調査した。無溶媒でアミンとヒドロシランを二酸化炭素雰囲気下 (風船) で反応させた。触媒候補を種々試したところ tetrabutylammonium acetate (TBAA) が最も有効であることが分かった。TBAA は安価であり、基質適用範囲も広い。また、実用性も期待できる。有機溶媒を一切使用しないため、コストや環境面でも有利である。また、ヒドロシランとしては、フェニルシランとポリメチルヒドロシロキサン (PMHS) が有効であった。
(2) 今後の課題
本研究によって isodarparvinol B の全合成経路は確立できたが、鍵反応である NHC 触媒分子内ベンゾイン反応に関してはまだ最適化できていない。今後、もう少し反応条件を検討し、触媒効率の向上を目指す。たとえば、NHC 触媒は 1 種類しか試せていないため、種々の NHC 触媒を検討し、最適なものを選ぶ必要がある。また、各触媒において、反応温度とエナンチオ選択性の相関も明らかにしたい。今回、完全な無溶媒でどうなるか試していないため、これも一度は試す必要がある。これらを検討し、論文としてまとめる。無溶媒条件でのアミンの <i>N</i> -ホルミル化反応は、まだ始めたばかりであるため、さらなる検討が必要であるが、無溶媒触媒反応の開拓領域として適していると判断している。アミンの <i>N</i> -ホルミル化生成物以外に、少量の <i>N</i> -メチル化生成物が単離されている。 <i>N</i> -ホルミル化反応 vs <i>N</i> -メチル化反応の化学選択性を制御できるようにしたい。現在、TBAA に添加物を加えて <i>N</i> -メチル化反応を優先的に進行させようと試みている。アミンの医薬候補物質に本反応を適用すれば、 <i>N</i> -ホルミル体や <i>N</i> -メチル体が生成し構造多様性が 3 倍に増えることになる。触媒機構も興味深く、研究する価値がある。現在、DFT 計算を実施し、遷移状態や反応中間体の特定とともに反応経路を調査中である。一定の研究成果が得られた段階で論文としてまとめる。本研究を通して、無溶媒触媒反応の可能性と有効性に確信をもつことができた。