



# 有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 34 <http://www.organocatalysis.jp/>

2014 Oct.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 第一級β-アミノ酸塩触媒によるイミン型不斉マイケル付加反応の反応機構解析

A01 班 吉田雅紀(旭川高専)

光学活性なアミンを触媒として用い、エノンからα,β-不飽和イミニウム塩を発生させてマイケル受容体として用いる反応は、L-プロリンが優れた不斉触媒となることが発見されて以来、精力的に研究が進められてきた。我々は、第一級アミノ酸を基本骨格とした新たな不斉触媒の開発に取り組んできた結果、L-アスパラギン酸から合成した第一級β-アミノ酸塩(1)が、マロン酸エステルのエノンへのマイケル付加反応に対して優れた不斉触媒となることを見出した(図1)<sup>1</sup>。この反応において、触媒1が類似の構造を持つα-アミノ酸塩(2)やγ-アミノ酸塩(3)よりも高収率かつ高エナンチオ選択的にマイケル付加体を与えることを見出していたが、その反応機構は不明であった。本稿では、反応機構解析の結果を簡単に紹介する。

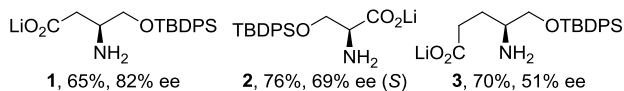
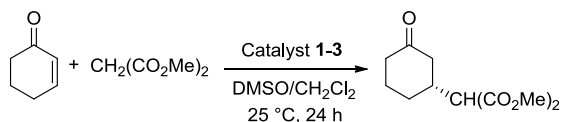


図1 マロン酸ジメチルのシクロヘキセノンへの不斉マイケル付加反応における第一級アミノ酸触媒の比較

はじめに Kagan らの手法にならない、遷移状態に関与する触媒量を推定したところ、遷移状態におけるエノンと触媒は等量であることが分かった<sup>2</sup>。これを踏まえ、触媒1とシクロヘキセノンから得られるイミンの構造をDFT計算によって求めた結果、イミン中間体においてリチウムカチオンはイミンの窒素とカルボキシル基の酸素の他に、シロキシ基の酸素と溶媒であるジメチルスルホキシドの酸素に配位して構造を安定化していることが分かった(図2)。さらに、イミンの(E)-、(Z)-両異性体で安定性にほとんど差はなく、反応系中では両方の構造を取っていることが分かった。従って、本

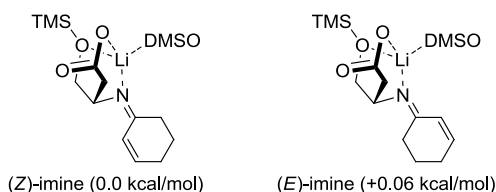


図2 DFT計算による触媒1とシクロヘキセノンから得られるイミンの構造の推定 (B3LYP/6-311++G\*\*/B3LYP/6-31G\*)

反応のエナンチオ選択性はイミンのプロキラル面を触媒が遮蔽することで発現するのではなく、マロン酸エステルがイミンに共役付加する遷移状態のエネルギー差によって発現すると予想した。

続いて、マロン酸エステルがイミンと反応する遷移状態をDFT計算によって求めた結果、マイケル付加体のメジャーなエナンチオマーを与える最も安定な遷移状態としてβTsa、マイナーなエナンチオマーを与える遷移状態としてβTSbが得られた(図3)。これら遷移状態の十分なエネルギー差は、Lewis酸であるリチウムカチオンが配位するのが電子豊富なシロキシ酸素であるのかマロン酸エステルのカルボニル酸素であるのかによって生じたと考えている。

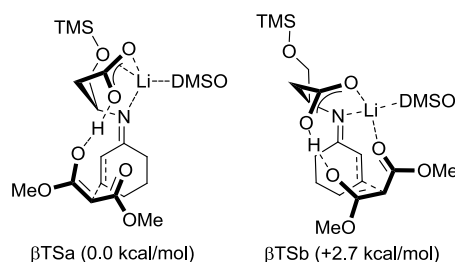


図3 触媒1とシクロヘキセノンから得られるイミンにマロン酸エステルが反応する遷移状態のDFT計算による比較 (B3LYP/6-311++G\*\*/B3LYP/6-311G\*)

触媒2および3を用いた場合の遷移状態を同様の手法により求めたところ、メジャーおよびマイナーエナンチオマーを与えるそれぞれの遷移状態のエネルギー差は触媒1を用いた場合と比較して小さくなることが分かった。紙面の都合上、詳細は文献を参照いただきたいが、触媒2ではマロン酸エステルのイミンへの接近に大きく関与するアミノ酸由来のカルボキシル基の自由度が小さく、反対に触媒3では自由度が大きすぎるため、エナンチオ選択性を決定する遷移状態のエネルギー差が触媒1を用いた場合に比べて小さくなったと考えている<sup>3,4</sup>。

以上の結果は、本研究領域内での共同研究によってDFT計算を行っていただき得られた成果である。この成果を基に、現在新たな不斉触媒の開発に挑戦している。

- (1) Yoshida, M.; Narita, M.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8513.
- (2) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
- (3) Yoshida, M.; Nagasawa, Y.; Kubara, A.; Hara, S.; Yamanaka, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10003.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 高選択的ペプチド触媒の開発 A02 班 工藤一秋 (東大生産研)

高機能触媒である酵素がアミノ酸の縮合体であることから、同様にアミノ酸でできたペプチドを触媒にと考えるのは自然な発想であり、その分野はペプチド高次構造の分子設計や構造解析法の発展とあいまって 90 年代終わり頃から長足の進歩を遂げてきた<sup>1</sup>。

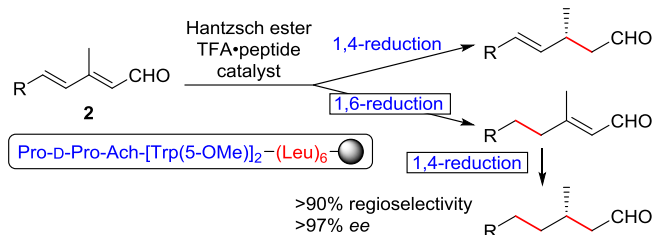
これに関して我々はこれまでに、ペプチド固相合成用の PEG-PS 樹脂に固定化された N 末端プロリンペプチド **1** (Aib = 2-aminoisobutyric acid) が、水系溶液中でも機能するロバスト性をもつ触媒であることを見出し、イミニウム塩ならびにエナミンを経由するいくつかの不斉反応に適用してきた<sup>1b</sup>。このペプチド触媒は、ターンおよびヘリックス部分を有しており、活性と選択性がそれらの高次構造に依拠している。

#### TFA·Pro-D-Pro-Aib-Trp-Trp-(Leu)<sub>25.4</sub> (1)

その後も、このペプチドを基本構造としてそれに適宜改良を加える形でいくつかの反応の開発に成功しており、ここでは最近の成果を紹介する。

#### [1] 位置・立体選択的付加反応

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アルデヒドへのアミン触媒によるイミニウムイオン経由の付加反応は、1,4-付加選択的に反応が進行することが林・内丸らによって報告されており、軌道支配、電荷支配のいずれの観点からも  $\beta$ 位が  $\delta$ 位よりも高反応性であることが計算化学的に明らかにされている<sup>2</sup>。これに関して我々は、ペプチド触媒を用いた Hantzsch エステルから  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アルデヒド **2** へのヒドリド移動反応が 1,6-選択的に進行することを見出した。ヒドリド源が過剰にあるため 1,4-付加が続けて起こり、キラルな飽和アルデヒドを高エナンチオ選択的に与えた。同じ反応をキラルオキサゾリジノン触媒で行った場合には位置選択性に乏しく、また立体選択性はほとんど発現しなかったことから、ペプチド触媒の優位性を明らかにすることができた。

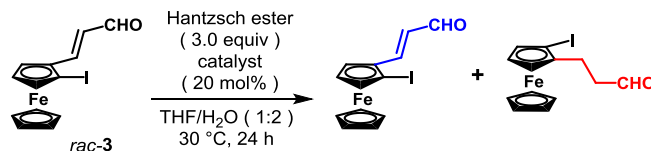


この反応には立体収束性が見られた。すなわち、出発物質が 2 位ならびに 4 位の幾何異性体混合物であっても、94%の位置選択性ならびに 97%ee で生成物を与

えた。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アルデヒドを調製する際にしばしば幾何異性体の混合物となるが、それをそのまま利用できるため実用上のメリットがあり、我々はこの反応を使って短工程でのキラル香料の合成に成功している。なお、 $\delta$ 位が二置換の基質でも 90%の位置選択性で反応が進行したことから、位置選択性は反応点近傍のかさ高さによるものではなく、触媒によって制御されたものであることが分かった<sup>3</sup>。

#### [2] 面不斉化合物の速度論的光学分割<sup>4</sup>

酵素の特徴として、キラル化合物の一方のエナンチオマーを認識して触媒反応を進める立体特異性がある。そのようなキラル識別に基づく速度論的光学分割は人工不斉触媒でも数多く報告されているが、そのほとんどは点不斉化合物についてのもので、面不斉化合物については数例にとどまっており、しかもそれぞれに反応基質に対する構造的な要請が大きい。このため、面不斉化合物の新たな速度論的光学分割手法の開拓が望まれる。我々は、ペプチド触媒を面不斉二置換フェロセン類の速度論的光学分割へと適用することを試みた。ラセミ体の基質 **3** を用いてペプチド触媒存在下でヒドリド移動における速度論的光学分割を検討した結果、ペプチド **1** のポリロイシン部位を 3<sub>10</sub>-ヘリックス構造の (Leu-Leu-Aib)<sub>2</sub> へと置き換えたものを用いた場合に、エナンチオマー間の反応速度比 (*s* 値) が 4.0 と、低いながらも立体特異性が発現することを見出した。ペプチドの分子構造について検討し、**4** に示した構造をもつペプチド (Hse(Me) = homoserine methyl ether) が *s* 値 11.7 と最も良好な結果を与えることを見出した。



#### HCl·Pro-D-Pro-Aib-Trp-Hse(Me)-(Leu-Leu-Aib)<sub>3</sub> (4)

求核剤としてニトロメタンを用いると、*s* 値は 20.5 となってさらに選択性が向上した。この反応について基質一般性の検討を行い、広範な 1,2-二置換キラルメタロセン化合物に適用可能であることが確認できた。本触媒反応はまた、隣接したプロペナル部位をもつアキラルなフェロセンの非対称化にも適用可能であった。

現在、アミン以外の活性化基をもつものも含め、ペプチド触媒のさらなる可能性について検討を進めている。

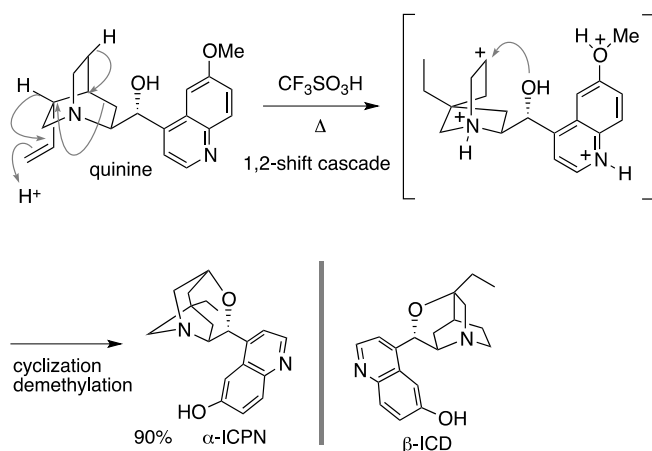
- (1) For reviews: (a) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759-5812. (b) Kudo, K.; Akagawa, K. in *Polymer Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*; Itsuno, S. Ed.; Wiley & Sons: New York, 2011; pp. 91-123.
- (2) Hayashi, Y.; Okamura, D.; Umemiya, S.; Uchimaru, T. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 959-962.
- (3) Akagawa, K.; Sen, J.; Kudo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11585-11588.
- (4) Akiyama, M.; Akagawa, K.; Seino, H.; Kudo, K. *Chem.*

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

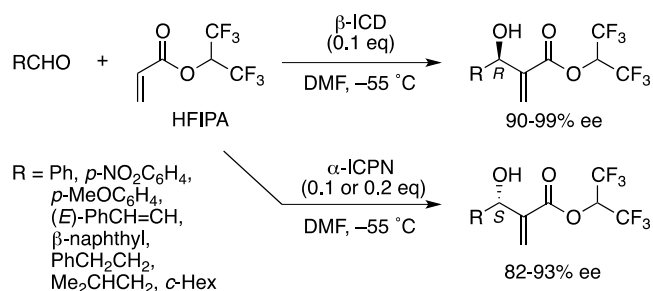
新規不斉有機触媒の創製と生物活性天然物の  
実践的合成  
A03 班 畑山 範 (長崎大院医歯薬)

我々は、これまでに  $\beta$ -イソクプレイジン ( $\beta$ -ICD) とフッ素原子で活性化されたヘキサフルオロイソプロピルアクリラート (HFIPA) を組み合わせた  $\beta$ -ICD-HFIPA 法を見出し、高エナンチオ選択的な触媒的不斉森田-Baylis-Hillman (MBH) 反応の開発に初めて成功した<sup>1</sup>。それを契機に、MBH 反応以外にも  $\beta$ -ICD を触媒とする様々な不斉反応が開発された。しかし、 $\beta$ -ICD はキノジンから 1 段階で容易に得られるものの、そのエナンチオマーの合成は困難であり、反応生成物の両エナンチオマーの獲得という観点から、この点が大きな欠点となっていた。このような状況を踏まえ、 $\beta$ -ICD を触媒とする反応を真に実用的な不斉反応として確立すべく、 $\beta$ -ICD と相補的な関係にある新たな *ent*- $\beta$ -ICD 型触媒の開発を行ってきた。また、その触媒反応を駆使する実践的な応用展開として、生物活性天然物の全合成研究を行っている<sup>2</sup>。本稿では、最近のその成果について紹介する。

**$\alpha$ -ICPN の開発<sup>3</sup>**: キニーネの超酸を用いる転位反応を検討する中で、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  中加熱すると連続の 1,2-転位と環化、脱メチル化が一挙に進行し、90%の高収率で  $\alpha$ -イソクプレイン ( $\alpha$ -ICPN) が生成することを見出した。 $\alpha$ -ICPN は X 線結晶構造解析ならびに NOE より  $\beta$ -ICD の擬エナンチオマーとして機能することが期待できた。事実、 $\alpha$ -ICPN を触媒とする MBH 反応を詳細に検討した結果、このものが  $\beta$ -ICD のエナンチオ相補的な触媒となり得ることが明らかとなった。

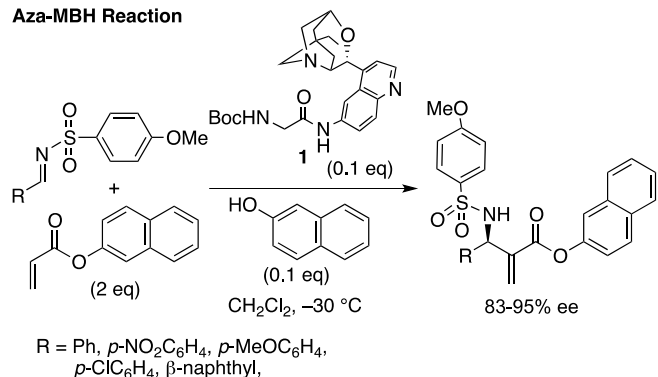


## MBH Reaction

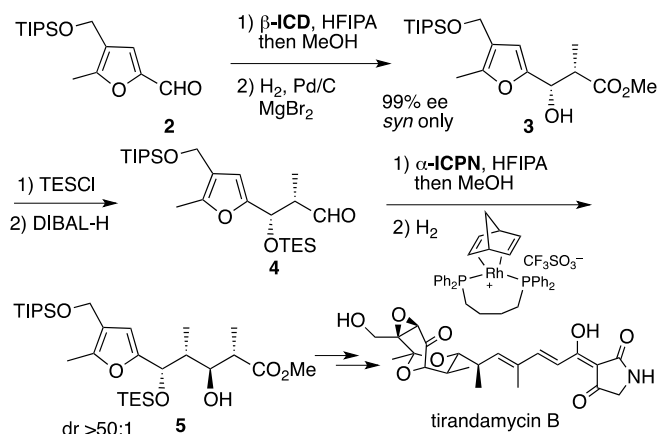


さらに、 $\alpha$ -ICPN の誘導体化を検討し、不斉アザ-MBH 反応に有効な触媒 **1** を見出すことができた。

## Aza-MBH Reaction



**チランダマイシン B の合成研究**: チランダマイシン B は強力かつ選択的なアスパラギニル tRNA 合成酵素阻害活性を示すことより注目を集めている。本天然物は特異なジオキサビシクロ[3.3.1]デカノン骨格を含むジエノイルテトラミン酸構造を有しており、構造的にも非常に興味深い合成標的である。最近我々は、**2** から **3** ならびに **4** から **5** の変換に示す  $\beta$ -ICD と  $\alpha$ -ICPN を触媒とする MBH 反応と *syn* あるいは *anti* 選択的な水素化を



組み合わせた新たなポリプロピオナート単位の立体制御構築法を開発し、チランダマイシン B の全合成を達成した。

(1) Hatakeyama, S. "Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis. 1. Lewis Base and Acid Catalysis," ed. by List, B. 2012, pp. 673-721.

(2) Sarkar, S. M.; Wanzala, E. N.; Shibahara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**,

5907-5909 and references therein.

(3) Nakamoto, Y.; Urabe, F.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12653-12656 (2013).

## ◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

### 第3回有機分子触媒若手セミナー

A01 班 浦口大輔(名大院工)・A01 班 山中正浩(立教大理)・A03 班 石川勇人(熊大院自然)

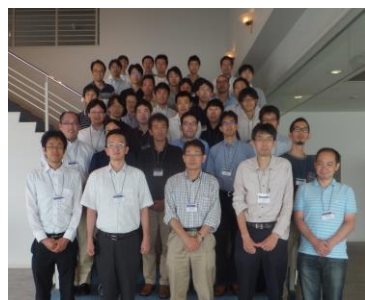
平成26年9月6日(土)と7日(日)の2日間、玄海ロイヤルホテル(福岡)にて第3回有機分子触媒若手セミナーを開催いたしました。今年度は初めて九州での開催となりましたが、37名の参加者にご参集いただくことができました。講演では、3回目の開催で気心が知れてきていることも手伝ってか、時間にゆとりを持ってスケジュールを

組んでいたにもかかわらず、時間を超過するほどの熱のこもった質疑が交わされました。本セミナーが目指す、現場レベルでの研究交流の成果を実感できたような気がします。初日最後には、「アミジン



を基盤とする超分子集合体の構築と分子工学への応用」と題して、近畿大学分子工学研究所の古荘先生にご講演を賜りました。イオン間力と水素結合の協働により形成されるアミジン-カルボキシラート塩橋を巧みに利用した美しい二重らせん分子の構築から、産業界との密接な共同研究の成果に至るお話を、笑いを交えながらご紹介いただきました。非結合性の相互作用を使って分子を組み上げる超分子化学の考え方は、有機分子触媒における遷移状態設計に通じるものがあり、大変興味深く研究成果を拝聴することができたと思います。また、産業界との密接な共同研究の実際を垣間見たことは、産学連携を視野に入れて進む本領域に係る研究者にとって貴重な機会になったのではないのでしょうか。情報交換会では、例年を上回る盛り上がりを見ることができ、改めて本会の目的のひとつである人的交流が進んでいることが確かに感じられました。将来をにらんだ研究の方向性に踏み込むような議論、真に価値のある分子変換は何かといった熱い意見が真剣に交わされている様子が印象に残っています。このよ

うな参加者の化学への情熱のお蔭をもちまして、盛況のうちに第3回若手セミナーを終えることができました。ご参加いただきました先生方に改めて感謝するとともに、来年の再会を楽しみにしたいと



思います。

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 「有機分子触媒による未来型分子変換」第2回 国際会議(兼) 第7回 有機触媒シンポジウム

主催：有機触媒研究会・新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

日時：2014年11月21日(金)9:30~11月22日(土)17:05

会場：東京大学 伊藤国際学術研究センター「伊藤謝恩ホール」(〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ext01/iirc/index.html>

シンポジウム講演：

Jan-Erling Bäckvall (Stockholm Univ.), Yonggui Robin Chi (Nanyang Tech. Univ.), Pier G. Cozzi (Univ. of Bologna), László Kürti (UT Southwestern Medical Center), Keiji Morokuma (Kyoto Univ.), Tomislav Rovis (Colorado State Univ.), Daniel Seidel (Rutgers Univ.)

秋山 隆彦(学習院大理)、今田 泰嗣(徳島大院ソシオテクノ)、岩渕 好治(東北大院薬)、浦口 大輔(名大院工)、小笠原 正道(北大触媒研)、川端 猛夫(京大化研)、北 泰行(立命館大薬)、根東 義則(東北大院薬)、工藤 一秋(東大生研)、白川 誠司(長崎大院水産環境科学)、砂塚 敏明(北里大北里生命研)、竹本 佳司(京大院薬)、寺田 眞浩(東北大院理)、長澤 和夫(東京農工大院工)、畑山 範(長崎大院医歯薬)、林 雄二郎(東北大院理)、間瀬 暢之(静岡大院工)、山田 眞二(お茶大院人間文化創成科学)

プログラム詳細は領域HP掲載の「有機分子触媒 第2回 国際会議(兼) 第7回 有機触媒シンポジウム」をご覧ください(10月中旬掲載予定)。

ポスター発表：

ポスター発表申込：当領域公式HPよりお申込み下さい。<http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切：10月17日(金)

予稿原稿締切：10月24日(金)までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込・懇親会参加：

参加申込：当領域公式HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加申込締切：10月31日(金)

参加費：一般 20,000円、学生・ポスドク 無料

懇親会：2014年11月21日(金)18:15~20:15「多目的スペース」にて。会費：一般 7,000円、ポスドク・学生 3,000円

注)参加費ならびに懇親会費は銀行振込(七十七銀行八幡町(はちまんまち)支店 普通預金5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩)または、下記連絡先まで現金書留にて11月7日(金)までにご送金ください。

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 東北大学・大学院理学研究科・化学専攻 寺田眞浩

TEL/FAX:022-795-6584

E-mail:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

<http://www.organocatalysis.jp/>

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当  
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦（学習院大学・理学部・教授）  
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp