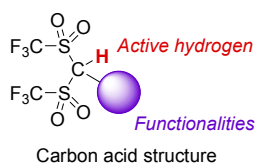


### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

#### 有機分子触媒の設計を先導する 新しい酸性官能基の開発

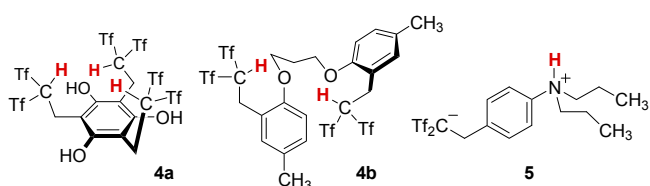
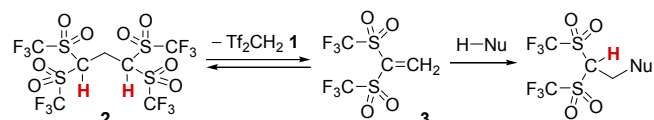
A01 班 矢内 光 (東京薬大薬)

カルボン酸やスルホン酸、リン酸、イミドなどの酸触媒として用いられる有機酸は、酸素原子や窒素原子といった電気陰性度の大きな原子に、活性水素が結合している。一方で、電気的にはほぼ中性な炭素原子に活性水素が結合した炭素酸であっても、近接する置換基の効果によって、十分な酸性度を確保することができる。例えば、ビス(トリフルリル)メタン  $\text{TF}_2\text{CH}_2$  **1** (Tf =  $\text{CF}_3\text{SO}_2$ ) は、気相中では硫酸よりも強酸であり、溶液中の酸性度もトリフルオロ酢酸のそれを大きく上回る。右図に示す通り、こうした炭素酸では、何らかの機能発現に繋がるような多彩な分子構造を活性水素近傍に配することが、原理的には可能である。しかし、確立された炭素酸の合成手法が乏しいことに加えて、その強酸性ゆえに、精製方法が制限されるなどの問題があった。我々は、こうした問題を解決すべく、特定の有機化合物の分子骨格中に  $\text{TF}_2\text{CH}$  基を始めとする強酸性官能基を導入する手法の開発を進めている。さらに、得られた有機酸の構造化学研究と、有機分子触媒としての性能評価に取り組んでいる。本稿では、最近の研究成果について紹介する。



#### 新しい有機酸の合成

我々の研究グループでは、1,1,3,3-テトラキス(トリフルリル)プロパン  $\text{TF}_2\text{CHCH}_2\text{CHTF}_2$  **2** を TfOH や  $\text{TF}_2\text{NH}$  に代わる優れた有機強酸触媒として見出した<sup>1</sup>。この化合物は、固体状態あるいは低極性溶媒中では安定であるが、極性溶媒中では、容易に逆 Michael 反応を起こし、 $\text{TF}_2\text{CH}_2$  **1** と  $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$  **3** へと可逆的に分解する<sup>2</sup>。

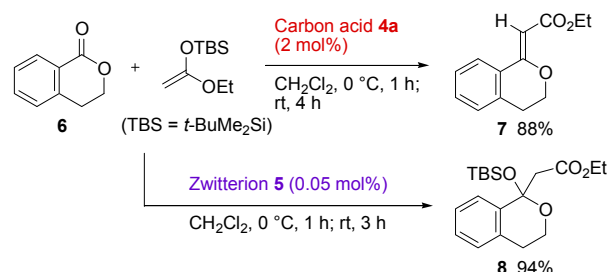


このことは、テトラスルホン **2** を触媒として利用す

る上では不利な点であるが、発想を転換し、**2** を炭素酸構造の導入剤として利用できないかと考えた。すなわち、**2** から反応系内で発生させた  $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$  **3** と適切な中性求核種との反応によって、炭素酸構造を複雑な分子構造に一段階で導入できると期待した。実際、フェノールやアリールエーテルといった電子豊富アレーン類に本手法を適用すると、炭素酸部位の数と位置が制御された多塩基酸 **4a**, **4b** を選択的に合成することができた<sup>3</sup>。また、アニリンの反応では、カルボアニオン構造をもつ双性イオン **5** が得られた<sup>4</sup>。

#### 有機酸による触媒反応の開発

合成した炭素酸やその塩は、実際に、高活性な有機分子触媒として利用することができる。例えば、三価炭素酸 **4a** 存在下、ラクトン **6** にケテンシリルアセタールを作用させると、Mukaiyama アルドール型の付加反応と、引き続きシラノールの脱離反応が one-pot で進行し、オレフィン化体 **7** が Z 選択的に得られた<sup>5</sup>。また、**4a** に代えて双性イオン **5** を適用すると、付加体 **8** を選択的に得ることができた。



こうした検討以外にも、更なる酸性官能基の開発や、その合成手法の開拓、物理化学的手法を用いる物性評価、機能探索を多角的に行っており、A01 班が目指す「有機分子触媒の制御システム設計開発」を推進する上で、真に有望かつ斬新な酸性官能基を提案していきたい。

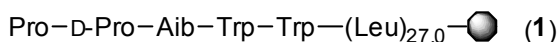
- (1) Takahashi, A.; Yanai, H.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2008**, 2385–2387.
- (2) Yanai, H.; Fujita, M.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7245–7247.
- (3) Yanai, H.; Ogura, H.; Fukaya, H.; Kotani, A.; Kusu, F.; Taguchi, T. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 111747–11751.
- (4) Yanai, H.; Yoshino, T.; Fujita, M.; Fukaya, H.; Kotani, A.; Kusu, F.; Taguchi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, Early View (DOI: 10.1002/anie.201208809).
- (5) Yanai, H.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8967–8969.

## 樹脂固定化ペプチド触媒を用いる 水系溶媒中での選択的反応の開拓 A02 班 工藤 一秋 (東大生産研)

有機分子触媒による分子変換システム開発という研究項目の A02 班において、固定化ペプチド触媒を用いる水系溶媒中での選択的反応の開発を行っている。

酵素同様にアミノ酸からなるペプチドで触媒反応を、という考え方は古くからあるが、1999 年までは合成化学的に有用な反応の例はごくわずかであった。2000 年以降、有機分子触媒の発展に沿う形で種々のペプチド不斉触媒が報告されるようになったが、依然として対象となる反応の種類は限られていた<sup>1</sup>。

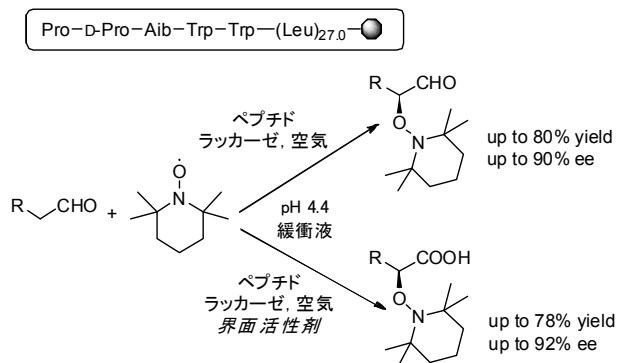
これに関し、我々はこれまでに、N 末端プロリルペプチドのアミン触媒としての利用を検討してきた。その結果、ペプチド固相合成用の PEG-PS 樹脂に固定化されたペプチド **1** (Aib = 2-aminoisobutyric acid) が、水系溶媒中でも機能するロバスト性をもつ触媒であることを見出し、他のペプチド触媒では報告例のない不斉水素移動反応、不斉 Friedel-Crafts 型反応、アルデヒド  $\alpha$ -位不斉オキシアミノ化反応などへと適用してきた<sup>1b</sup>。



このペプチドはポリロイシン部分が  $\alpha$ -ヘリックス構造、N 末端側の 5 残基がターン構造を持っており、いずれが欠けても触媒能が低下する。本固定化ペプチド触媒は、1) 確立された固相合成法により容易に調製可能、2) 触媒反応系からの除去や再利用が容易、3) 反応溶媒中でのペプチドの凝集・沈殿を回避、4) 他の固定化触媒共存下での one-pot 連続反応に適用可能、などのメリットを持つ。この固定化ペプチド触媒に関連した最近の成果を、ここに紹介する。

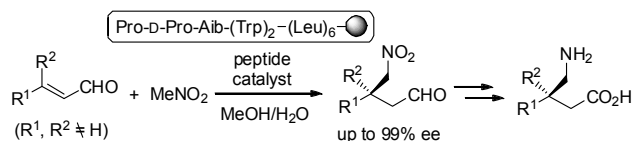
### [1] 酵素との協同作用による水中での反応

上に述べたアルデヒド  $\alpha$ -位不斉オキシアミノ化反応では、共触媒として銅塩を用いていた。今回、その銅塩の役割を、活性中心に銅 4 原子をもつ酸化酵素のラッカーゼに代替させることで、ペプチド-酵素協同触媒系を確立することに成功した<sup>2</sup>。鍵は、反応溶媒にある。すなわち、これまでは水-有機溶媒混合系を使用してきたが、ここでは pH 4.4 の緩衝液中で反応を行っている。このように反応によっては水中でも十分機能するのが、本固定化ペプチド触媒の大きな特徴である。興味深いことに、ノニオン性界面活性剤の Tween 80 を系中に存在させると、生成物のアルデヒドが速やかに酸化されて、対応するカルボン酸が得られることも分かった。さらに、本反応を  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへのインドールの不斉 1,4-付加反応と組み合わせることにより、one pot での連続不斉点構築にも適用可能であることも見出した<sup>3</sup>。



### [2] 第 4 級不斉炭素の構築

神経伝達物質 GABA の受容体へのアゴニスト/アンタゴニスト活性が期待される光学活性  $\gamma$ -アミノ酸の合成法はこれまでに種々の報告例があるが、 $\beta$  位に 4 級不斉中心をもつ光学活性  $\gamma$ -アミノ酸の汎用性のある合成法は知られていなかった。これに関し、我々は今回、固定化ペプチド触媒を用いる水系溶媒中での  $\beta$  位 2 置換  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドへのニトロメタンの不斉 1,4-付加と付加体の還元反応を経て、キラル  $\beta$  位 2 置換- $\gamma$ -アミノ酸が得られることを見出した<sup>4</sup>。他の低分子有機触媒を用いた場合では、ニトロメタンの付加反応において副反応による系の複雑化が起こることから、固定化ペプチド触媒の優位性を明らかにすることができた。



現在、1) これまでに述べたペプチド触媒の立体構造ならびに不斉発現機構の解明、2) 末端に 1 級アミノ基を有するペプチド触媒の開発、そして 3) 低分子触媒では実現の困難な位置選択的触媒反応の開発を、それぞれ進めている。

- (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) Akagawa, K.; Kudo, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3498-3501.
- (3) Akagawa, K.; Umezawa, R.; Kudo, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1333-1337.
- (4) Akagawa, K.; Kudo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12786-12789.

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 日本化学会・第 93 春季年会・特別企画 「有機分子触媒の最先端」

主催：日本化学会・第 93 春季年会(2013)実行委員会  
協賛：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：平成25年3月25日（月）13時30分～16時30分  
会場：立命館大学・びわこ・くさつキャンパス（第93  
春季年会・会場内：滋賀県草津市野路東1丁目1-1）フ  
ォレストハウス2階 F206会場

参加費：無料（本特別企画のみに来場される場合は春  
季年会の参加登録は不要です）

プログラム：近年、金属錯体触媒、生体触媒（酵素）  
に次ぐ、第三の触媒として大きな注目を集めている「有  
機分子触媒」に焦点を当て、その最先端研究の推進に  
貢献している若手研究者を中心に、触媒の設計開発か  
ら応用展開までわたる最近の研究成果を紹介して頂き  
ます。

座長 林 雄二郎（東北大院理）

13:30-13:40 4SE-11（東北大院理）寺田 眞浩

「有機分子触媒の最先端」 趣旨説明

13:40-14:00 4SE-12（名大院工）浦口 大輔

キラルアミノホスホニウム塩を触媒とする高選択的  
分子変換

14:00-14:20 4SE-13（名大院工）Uyanik Muhammet

デザイン型ヨウ素触媒を用いる酸化反応

14:20-14:40 4SE-14（学習院大理）森 啓二

キラルリン酸触媒による非対称化/速度論的光学分  
割の二重不斉臭素化を鍵とする軸不斉ピアリールの  
不斉合成

14:40-15:00 4SE-15（京大院理）加納 太一

アミノアルコール有機触媒によるアクリル酸エステ  
ルへの不斉共役付加反応の開発

15:00-15:10 休憩

座長 寺田 眞浩（東北大院理）

15:10-15:30 4SE-16（東大院工）三宅 由寛

有機触媒および遷移金属触媒を協奏的に利用した特  
異な分子変換反応の開発

15:30-15:50 4SE-17（東大院工）村瀬 隆史

孤立空間で分子を固定し反応させる

15:50-16:10 4SE-18（京大院薬）山田 健一

含窒素複素環カルベン触媒を用いるアルデヒドのア  
ミド・カルボン酸・エステルへの変換反応と不斉合  
成への展開

16:10-16:30 4SE-19（京大化研）古田 巧

分子内にカルボキシレートを持つ求核触媒の創製と  
触媒活性

有機分子触媒を主たる研究対象とする日米の研究者が  
集い「First Japan-USA Organocatalytic Symposium」が開  
催されました。本シンポジウムは PACIFICHEM におい  
て 2005 年、2010 年に企画された Organocatalysis セッ  
ションの展開版として、5 年ごとの開催では情報交換、人  
的交流を図る上で不十分との考えから丸岡教授（京大  
院理）の音頭のもとに企画されました。その第 1 回と  
なる今回のシンポジウムは、日米の中間地点となる  
Hawaii (Honolulu)を開催地とすることで両国の研究者  
総勢 66 名が集いました。日本側は教職員 42 名、学生  
11 名、米国側は教員 13 名と本新学術領域から参加者を  
募ったこともあり、日本側からの参加者が多くを占め  
ることになりましたが、口頭発表 53 件、ポスター発表  
13 件とそれぞれ最新の研究成果に熱弁をふるい、大変  
活発な質疑応答が交わされました。17 日の夕食会では  
2015 年に開催される PACIFICHEM で 3 回目となる  
Organocatalysis セッションが丸岡教授より提案され、こ  
の地 Hawaii にて 3 年後の再会を誓いつつ、盛会裏のう  
ちに幕を閉じました。最後になりましたが、本シンポ  
ジウム実行委員の一員として、ご参加いただきました  
皆様に御礼申し上げます。



開会の辞を述べられた  
日本側代表 丸岡 教授



閉会の辞を述べる米国  
側代表 Li Deng 教授



会場内の様子（質疑応答時間）

## ◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

### First Japan-USA Organocatalytic Symposium A01班 加納 太一（京大院理）

平成 24 年 12 月 15 日(土)～18 日(火)の 4 日間に渡り、

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