

平成 21 年 4 月 10 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18750134

研究課題名 (和文) 完全不斉合成を指向した超効率的有機反応の開発

研究課題名 (英文) Development of highly efficient organic reactions towards ideal asymmetric synthesis

研究代表者

間瀬 暢之 (MASE NOBUYUKI)

静岡大学・工学部・准教授

研究者番号：40313936

研究成果の概要：

研究の全体構想である「グリーンケミストリーに基づいた新しい完全不斉合成」を確立するために、

- 疎水性不斉空間を有し、水媒体中で機能を発現する光学活性有機分子触媒の合成
- 水媒体中におけるアトムエコノミー100%の立体選択的炭素-炭素結合反応の構築を達成し、全体構想の礎を築いた。これは温和な反応条件下、100%収率・化学・位置・立体選択性、副生成物・共生成物 0%、有害・危険物質を使わない理想的かつ安全な不斉合成への第一歩と言える。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,300,000	0	2,300,000
2007 年度	700,000	0	700,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,700,000	210,000	3,910,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：(分科)複合化学 (細目)環境関連化学

キーワード：グリーンケミストリー、アトムエコノミー、環境調和型有機分子触媒

1. 研究開始当初の背景

本研究課題で合成する「有機分子触媒」は (a) 金属原子を含まない (b) 常温、常圧で触媒作用を示す (c) 水や酸素に安定 (d) 生分解性が高い などの特長を有した次世代型の環境調和触媒である。これまでの有機分子触媒の研究における問題点は、生体反応条件下 (バルク水存在下) で高い立体選択性を発現しない点と、触媒活性が低い点にあった。これはエナミン中間体生成が水分子を生じる平衡反応 (eq 1) であることから、バルク水存在下では平衡が左に偏り、達成困難な課題であることが推測できる。しかしながら、本研究課題のモデルである酵素 (アルドラ

ーゼ クラス I) はバルク水存在下でも、エナミン中間体を經由した炭素-炭素結合形成を触媒する。本研究課題では、疎水性基を触媒に導入し、有機溶媒を全く使用しないことにより、疎水性相互作用を最大限に活用する。その結果、水分子が排除された微小有機相内での不斉合成が可能となり、生体反応解明の面からも興味深い。また、分子量 40,000 以上ある酵素を、分子量 300 以下の小分子にすることにより、触媒のファインチューニングが容易となる。その結果、一つの反応しか触媒することができない酵素とは異なり、アルドール反応、マイケル反応など種々の反応に対応した触媒の開発が可能となる。

また、本研究課題では、脱水、保護・脱保護、極低温などの複雑な操作を必要としないことから、省資源・省エネルギーにつながり、工業的にも重要なプロセスへと発展することが期待される。また、有機溶媒を使用しないことにより、従事者へのリスク軽減にもつながる。これまで「完全有機合成・不斉合成」のコンセプトを掲げた研究はなされてきたが、時代の流れとともに、「グリーンケミストリーに基づいた新しい完全不斉合成」が必要とされている。本研究が時代の要請に応え、新しい研究分野を切り開くと期待している。

2. 研究の目的

研究の全体構想は「グリーンケミストリーに基づいた新しい完全不斉合成」を確立することである。これを達成するために、本研究課題の交付期間内に以下の2点について具体的に検討し、全体構想の根幹を確立することを目的とする。

1. 疎水性不斉空間を有し、水媒体中で機能を発現する光学活性有機分子触媒の合成
2. 水媒体中におけるアトムエコノミー100%の立体選択的炭素-炭素結合反応の構築

全体構想で掲げている「新しい完全不斉合成」では

(a) 100%収率・化学選択性・立体選択性 (b) 常温、常圧、空気雰囲気下での反応 (c) アトムエコノミー100%の反応 (d) 廃棄物ゼロ（ゼロエミッション）を達成することであり、過剰な基質、溶媒、分離剤、保護基などを使用しない理想的な不斉合成である。本研究課題では、疎水性相互作用を巧みに利用し、自発的に反応部位へと基質を導き、アトムエコノミー100%の立体選択的炭素-炭素結合の構築を試みる。「反応部位」と「疎水性部位」を同一分子内に有する人工酵素（有機分子触媒）を合成し、僅か数ナノメートルの触媒が天然酵素のような機能を発現するかについて評価する。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、天然アルドラーゼ酵素が「疎水性相互作用」、「水媒体中での反応」という特性を生かし、生体反応条件下（バルク水存在下）で不斉合成を行っていることに着目した。エナミン形成部位と疎水性部位を同一分子内に有する新たな有機分子触媒をデザイン・合成し、水媒体中での立体選択的不斉合成を検討した。

(2) 疎水性部位として長鎖アルキル基を導入したアルドラーゼ型有機分子触媒は水媒体中でも高収率、高立体選択的に不斉アルド

ール反応を進行させることが可能である。しかし、触媒量を10 mol%から1 mol%まで低減させると反応性が低下する。これはエナミン生成過程において水一分子が関与した平衡反応であることから、逆反応が進行したことにより反応性が低下したと考えられる。したがって、より効果的な疎水性反応場を構築し、エナミン生成を促進できた場合、反応性を改善できることが期待されることから種々の添加剤を検討した。

(3) シクロアルカノンと水溶性ホルムアルデヒドの直接的アルドール反応を検討し、これまで困難であった5員環ケトンのヒドロキシメチル化における高収率、高エナンチオ選択性を検討した。

4. 研究成果

(1) プロリンを用いたシクロヘキサノンとp-ニトロベンズアルデヒドの水相アルドール反応は、プロリンが水に可溶であるため反応が進行しなかった。一方、長鎖アルキル基を持つジアミン触媒を用いたところ効率よく反応が進行し、高いジアステレオ・エナンチオ選択性を示した。また、本反応系では1当量のドナーを用いた場合でも効率的に反応が進行した。これはエナミン中間体が疎水性相互作用により高濃度に凝縮された有機相内でアクセプター分子と速やかに反応したためと考えている。続いてこのジアミン触媒を用いて、シクロヘキサノンとニトロオレフィンのマイケル反応を行った。興味深いことに、水の代わりに飽和食塩水を用いることでマイケル反応のみを進行させることが可能となり、収率93%、dr 95:5、89% eeで生成物を得た。さらに海水を用いて反応を行ったところ、十分な反応性、立体選択性を示した。本手法では、抽出・分離といった操作は必要なく、水相を取り出した後、再結晶を行うことでsyn体のみが得られる。また、アルドール反応、マイケル反応ともに触媒、溶媒の回収、再利用が可能であり、廃棄物をさらに軽減させた不斉合成を行うことができる。

(2) 従来よく利用されているイオン性界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウムや非イオン性界面活性剤であるTriton X-100を用いたところ、反応性の改善は観測されなかった。一方、生体内の乳化剤である胆汁酸を添加したところ、収率が7-10%向上した。胆汁酸の構造に着目すると、疎水的なステロイド骨格と親水的なカルボン酸から構築されていることから、この構造をシンプル化した長鎖脂肪酸を添加剤として検討した。まず、比較のために酢酸やブタン酸などの低級カルボン酸を検討したが、反応性は向上しなかつ

った。一方、炭素数が増えるにつれて反応性は向上し、特にステアリン酸やエルカ酸を添加したとき、添加しない場合より 27-28%収率が改善された。同様な炭素数を有するデカンやエイコサンを添加しても、同等の反応性向上が観測されないことからカルボン酸の関与が考えられる。本実験条件で確認することはできなかったが、DMSO 中におけるイソブチルアルデヒドのピロリジンとのエナミン生成において、酢酸の添加によりエナミン生成が著しく促進されることが明らかになっている。おそらく本研究においても、長鎖カルボン酸が長鎖アルキル基により反応場を形成し、カルボン酸部位によりエナミン生成を活性化し、二つの役割を同時に満たしていると考えられる。

(3) 触媒としてL-トレオニンが適しており、5員環だけでなく、6, 7, 8員環ケトンにおいても高エナンチオ選択的に反応が進行した。一般的に、一級アミンを触媒として用いた場合、イミンの生成が触媒活性を低下させる。しかし、L-トレオニンを用いた場合、分子内水素結合によりイミンの生成が抑制され、効率的にアルドール反応が進行したと考えられる。

以上、研究の全体構想である「グリーンケミストリーに基づいた新しい完全不斉合成」を確立するために、

1. 疎水性不斉空間を有し、水媒体中で機能を発現する光学活性有機分子触媒の合成
 2. 水媒体中におけるアトムエコノミー 100%の立体選択的炭素-炭素結合反応の構築
- を達成し、全体構想の礎を築いた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

(1) "Organocatalytic α -hydroxymethylation of cyclopentanone with aqueous formaldehyde: Easy access to chiral δ -lactones" Mase, N.; Inoue, A.; Nishio, M.; Takabe, K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, *19*, in Press.

(2) "Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (*S*)-nebracetam" Yamashita, S.; Mase, N.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (18), 2115-2118.

(3) "Total synthesis of (-)-2-*epi*-lentiginosine by use of chiral 5-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-one as a building block" Muramatsu, T.; Yamashita, S.; Nakamura, Y.; Suzuki, M.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (51), 8956-8959.

(4) "Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with β -Nitrostyrene in Brine" Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (15), 4966-4967.

JACS' s Most-Cited Articles: 2006 rank #7.

(5) "Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water" Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (3), 734-735.

JACS' s Most-Cited Articles: 2006 rank #1.

(6) "Lipase-catalyzed kinetic resolution of tetrone acid derivatives bearing a chiral quaternary carbon: total synthesis of (*S*)-(-)-vertinolide" Tauchi, T.; Sakuma, H.; Ohno, T.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (15), 2195-2198.

(7) "Lipase-catalyzed kinetic resolution of thiotetrone acid derivatives bearing a chiral quaternary carbon: total synthesis of (*R*)-thiolactomycin and its *O*-analogue" Toyama, K.-i.; Tauchi, T.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (40), 7163-7166.

[学会発表] (計 21 件)

(1) ○柴垣文哉・間瀬暢之・高部圀彦・田中富士枝「イミン型 OFF-ON 蛍光物質の合成と触媒探索への利用」日本化学会第 89 春季年会、1G1-17、日本大学、2009/3/27

(2) ○北川徳彦・間瀬暢之・高部圀彦「ジメチルアミンカルバミン酸塩 (DIMCARB) を用いたショウガオール合成」日本化学会第 89 春季年会、2PC-008、日本大学、2009/3/28

(3) ○河野靖弘・井上 梓・間瀬暢之・高部圀彦「有機分子触媒的不斉ヒドロキシメチル化を鍵反応とした光学活性ラクトン類の合

成」日本化学会第 89 春季年会、2PC-007、日本大学、2009/3/28

(4) ○柴垣文哉・安藤太志・小山直城・間瀬暢之・高部圀彦・田中富士枝「OFF-ON 型蛍光物質のデザインと合成：触媒探索への利用」第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋大学、1N31、2008/11/8

(5) ○井上梓・西尾真輝・間瀬暢之・高部圀彦「シクロアルカノンの不斉ヒドロキシメチル化を鍵反応とする光学活性ラクトン類の合成」第 52 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、東洋大学、2PIV-6、2008/10/26

(6) ○野代尚靖・柰屋明日香・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「有機分子触媒的水中アルドール反応における長鎖脂肪酸の効果」日本化学会第 88 春季年会、1 J3-27、立教大学、2008/3/26

(7) ○安藤太志・川口友久・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦・田中富士枝「アルデヒド型 OFF-ON 蛍光分子の合成と触媒探索への利用」日本化学会第 88 春季年会、1 J3-28、立教大学、2008/3/26

(8) ○中村大輔・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「酵素をモデルとした酸-塩基有機分子触媒のデザインとその合成的利用」第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学、1P49、2007/11/10

(9) ○安藤太志・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦・田中富士枝「迅速な触媒探索を可能にする OFF-ON 型蛍光分子の合成」第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学、1P47、2007/11/10

(10) ○山下 翔・村松隆行・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「ヒドロキシラクタムをキラルビルディングブロックとした薬理活性物質の不斉合成」第 37 回複素環化学討論会、2P-42、長野、2007/10/18

(11) ○Nobuyuki Mase, Kaori Watanabe, Yusuke Nakai, Hidemi Yoda, Kunihiro Takabe, Fujie Tanaka and Carlos F. Barbas, III 「A Small Organic Catalyst with Hydrophobic Alkyl Group for Enantioselective Aqueous Direct Carbon-Carbon Bond Forming Reactions」 Second International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability (International Conference on Asymmetric Organocatalysis)、

PS-66、大津、2007/5/29

(12) ○Nobuyuki Mase, Kaori Watanabe, Yusuke Nakai, Hidemi Yoda, Kunihiro Takabe, Fujie Tanaka, Carlos F. Barbas, III 「Enamine-Based Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol and Michael Reactions in Aqueous Reaction Medias」日英 GSC (GreenSustainableChemistry) シンポジウム-Japan/UK GSC Symposium、P-3、大阪、2007/3/27

(13) ○高橋正樹・久永祐介・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「酸による脱離反応を利用した(E)-シクロアルケン-2-オンの高選択的合成」日本化学会第 87 春季年会、4C8-30、大阪、2007/3/28

(14) ○江原由美子・深澤真帆・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「マロン酸ジエステルの環状エノンへの有機分子触媒の不斉マイケル付加反応」日本化学会第 87 春季年会、3PB-013、大阪、2007/3/27

(15) ○Nobuyuki Mase, Yusuke Nakai, Kaori Watanabe, Hidemi Yoda, Kunihiro Takabe, Fujie Tanaka, Carlos F. Barbas, III 「Organocatalyzed Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation in Aqueous Reaction Medias」IKCOC-10、京都、2006/11/14

(16) ○北川徳彦・中井悠介・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「有機分子触媒による効率的交差アルドール反応」第 50 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、横浜、2006/11/10

(17) ○久永祐介・高橋正樹・清水泰博・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「ムスコン合成における α -ヒドロキシケトン誘導体の利用」第 50 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、横浜、2006/11/10

(18) ○柰屋 明日香・中井 悠介・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「有機分子触媒による水中での交差アルドール反応」第 37 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、愛知工業大学、2006/11/13

(19) ○深澤真帆・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「有機分子触媒による α , β -不飽和ケトン類への不斉マイケル付加反応」第 37 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、愛知工業大学、2006/11/13

(20) ○柰屋明日香・中井悠介・間瀬暢之・依田秀実・高部圀彦「有機分子触媒の不斉合

成における長鎖アルキル基の効果」第 45 回
日本油化学会年会、三田、2006/9/9

(21) ○渡邊香織・中井悠介・間瀬暢之・依
田秀実・高部圀彦「ゼロエミッションを指向
した有機分子触媒的不斉合成」日本プロセス
化学会 2006 サマーシンポジウム、1P-24、京
都、2006/7/20

〔図書〕(計 1 件)

創薬支援研究の展望 シーエムシー出版
2008 年 第 2 編 プロセス化学系研究 第 1
章 水系反応の新展開 (間瀬暢之, 高部圀
彦)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~tnmase/i
ndex.htm](http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~tnmase/index.htm)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

間瀬 暢之 (MASE NOBUYUKI)
静岡大学・工学部・准教授
研究者番号：40313936