

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05517

研究課題名(和文) シンコナルカロイド ペプチド高分子ハイブリッドの合成と不斉触媒機能

研究課題名(英文) Chiral polymer of cinchona alkaloid - peptide hybrid catalyst

研究代表者

伊津野 真一 (Itsuno, Shinichi)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50158755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：シンコナルカロイド類とアミノ酸、ペプチドとのハイブリッド型触媒を創成し、さらにキラル触媒を高分子化することにより、不斉反応場のマイクロ環境を詳細に制御することに成功した。スクアリン酸を対象ジカルボン酸の一種と考えると2種類のアミン成分と縮合してスクアラミドを形成できる。アミン成分の一つをシンコナルカロイド誘導体、もう一つをアミノ酸、ペプチド誘導体としてハイブリッド型キラルスクアラミドを合成した。さらに分子内にヨードフェニル基を導入し、シンコナルカロイドのビニル基との間の縮合反応により、新規シンコナ-ペプチドハイブリッド高分子を創成できた。このキラル高分子は、優れた不斉触媒活性を示した。

研究成果の概要(英文)：Cinchona alkaloid-peptide hybrid catalysts were established. Chiral squaramidess containing aminated cinchona alkaloid and peptide were prepared. These hybrid catalysts showed high level of stereoselectivities in asymmetric Michael reactions. Cinchona alkaloids contain vinyl group in their molecules. When iodophenyl group was introduced onto the hybrid catalyst, Heck coupling reaction occurred between the hybrid catalyst molecules to form chiral polymers. This is the first synthesis of chiral cinchona squaramide polymer. The polymeric chiral squaramides were used as catalysts in various asymmetric synthesis and showed excellent catalytic performances. In some cases, the polymeric catalysts showed higher stereoselectivity compared to the corresponding low-molecular hybrid catalysts. Since the polymeric catalysts we have developed are insoluble in commonly used organic solvents, the polymeric catalysts were easily recovered and reused many times.

研究分野：キラル高分子触媒

キーワード：キラル高分子 シンコナルカロイド スルホンアミド スクアラミド シンコナ-ペプチドハイブリッド 有機分子触媒

1. 研究開始当初の背景

シンコナルカロイド誘導体は、様々な不斉反応の有機分子触媒として優れた性能を有することが報告されていた。シンコナルカロイドとアミノ酸またはペプチドとの組み合わせによる有機分子触媒についてはほとんど報告されていなかった。これらの組み合わせによる不斉有機分子触媒のコンフォメーションの変化が不斉反応の特に立体選択性に与える影響は興味深い。有機分子触媒を高分子主鎖に取り込むことによって、触媒活性部位のコンフォメーションを変化させ高分子中に固定化できる可能性がある。また、有機分子触媒一般について触媒活性がそれほど高くないものが多い。このことは比較的多量の有機分子触媒を反応に必要とするということになる。これらの問題の解決のためにも有機分子触媒の高分子化が重要である。高分子化により有機溶媒に不溶化することで、多量の有機分子触媒を用いても容易に分離、回収することができる。例えば図1に示すように、不溶性キラル高分子触媒は反応後の過などの操作で容易に反応系から分離することができ、回収したキラル高分子触媒は次の反応に利用できる。図1のようなバッチ式での反応で十分使用に耐えるキラル高分子触媒を得ることができると、さらにキラル高分子触媒をカラムなどに充填して反応溶液を連続的に流しながら反応する連続的フローシステムへの応用が可能である。医薬品中間体等ファインケミカルズ合成の自動合成法としてフローシステムに適応可能な高分子触媒の開発は急務となっている。

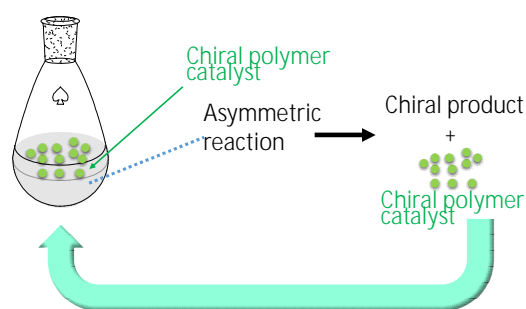


図1 触媒の回収再利用が容易な不溶性キラル高分子触媒を利用する不斉反応

2. 研究の目的

シンコナルカロイド誘導体は様々な不斉反応の有機分子触媒として有効な触媒活性を有することが報告されている。一方でペプチドは、多彩な20種類のアミノ酸の組み合わせにより様々なコンフォメーションを形成することが可能であり、不斉触媒の触媒活性部位のコンフォメーションの調整に利用することができる。また、有機分子触媒は遷移金属触媒などに比べると触媒活性が劣る場合が多く、結果的に多くの触媒量を必要とすることが多い。その場合の問題点は生成物と触媒の分離の問題

である。有機分子触媒を架橋高分子などの不溶担体に固定化して分離性能を高める工夫はあるものの、高分子側鎖に無理に結合した不均一触媒は反応性、および立体選択性が大きく低下することが知られている。本研究では、キラルシンコナルカロイド-ペプチドハイブリッド型触媒の創成と、それらを主鎖繰り返し単位に含む高分子の合成法を検討し、高性能キラル高分子触媒を設計することである。

得られたキラル高分子触媒の性能の評価には、いくつかの不斉反応を選び触媒活性を評価した。特に不斉マイケル付加型の反応において高活性、高立体選択性を示すことが分かった。

3. 研究の方法

シンコナルカロイドスクアラミド誘導体は、いくつかの不斉反応において良好な不斉触媒活性を有することが知られている。スクアリン酸は対象ジカルボン酸とみなすことができるので、ジメチルスクアレートに対して2種類のアミン成分を導入したスクアラミドを合成することができる。アミン成分の一つをシンコナルカロイド誘導体、もう一つをペプチドおよびアミノ酸誘導体として、ハイブリッド型キラルスクアラミドを合成した。シンコナルカロイドには特徴的構造として、末端ビニル基を有している。キラルスクアラミドにヨードフェニル基を導入すると、ビニル基をヨードフェニル基の間で溝呂木-Heck反応が進行する。分子間でこの反応が進行すると結果的にシンコナ-ペプチドハイブリッド分子を繰り返し単位として有するキラル高分子の合成が可能である。本研究では、溝呂木-Heck重合をこれらキラル触媒分子に適応するための様々な反応条件を検討し、キラル高分子触媒の合成法を確立した。

得られたキラル高分子触媒は、その触媒性能を評価するためにいくつかの不斉反応の触媒として使い、触媒活性並びに立体選択性について調査した。また、これらの高分子は通常用いる有機溶媒には不溶であるため、反応後の触媒と生成物の分離は極めて容易であり、高収率で生成物を単離することができた。さらに、分離回収したキラル高分子触媒の再使用性についても評価した。

4. 研究成果

シンコナルカロイドスクアラミド誘導体を溝呂木-Heck反応を用いて高分子化する方法を確立するために、まず、シンコナルカロイドスクアラミド2量体1をジビニル化合物とみなして、ジヨードアリール2との溝呂木-Heckカップリング反応による重合反応の反応条件を詳細に検討した。通常の溝呂木-Heck反応条件下で、重合反応は進行し、高分子量のキラル高分子を合成することがで

きた。シンコナスクアラミドを分子内繰り返し単位として有する初めてのキラル高分子 3 の合成に成功した (図 2)。

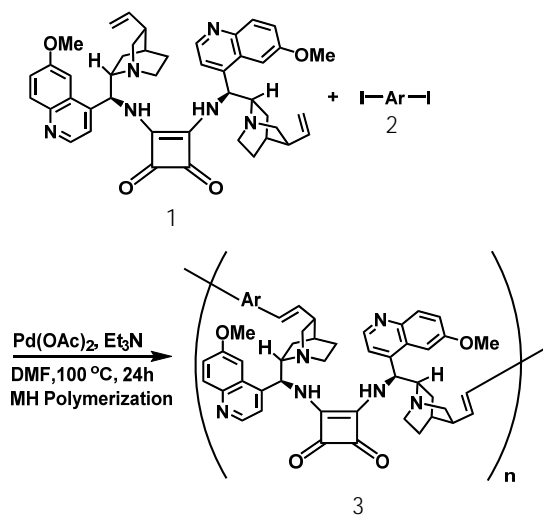


図2 溝呂木-Heck重合法によるキラル高分子合成

この反応条件を利用して、シンコナ-ペプチドハイブリッド型モノマーを含む様々なキラルスクアラミド誘導体の溝呂木-Heck 重合を行い、キラル高分子の合成法を確立した (図3)。この重合で用いるジヨードアリアル 2 は様々な構造のものが市販されており、合成も容易であることから、キラル高分子 3 の構造の微調整が簡単にできることもこの重合法の優れた点であると考えられる。

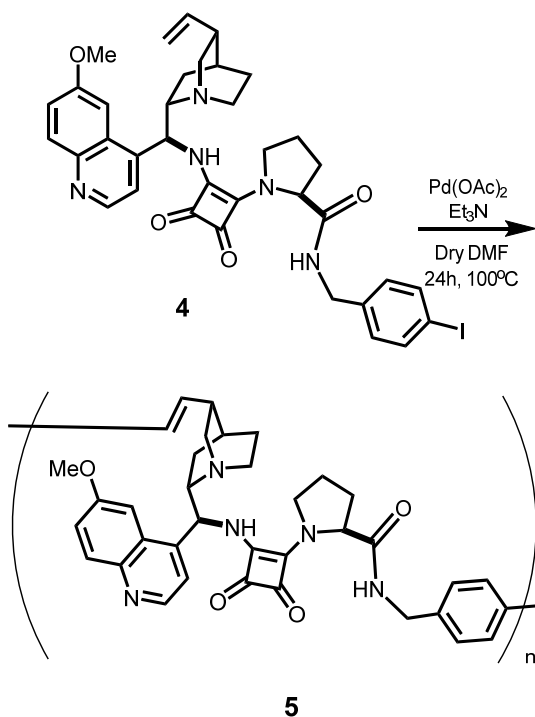


図3 シンコナ-プロリンハイブリッド型高分子の合成

図3では、アミノ酸としてプロリンをスクアラミドの一方に有するハイブリッド型シンコナスクアラミドポリマー5の合成を例とし

て示した。得られた高分子 5 は DMSO, DMF には可溶であるが、通常用いる有機溶媒、例えばエーテル、酢酸エチル、塩化メチレンなどには不溶であった。これらの有機溶媒に不溶であるにも関わらず、不斉反応の触媒としての活性は高く、不均一系の反応であっても不斉反応は速やかに進行し、対応するキラル生成物を収率良く与えることが分かった。例えば図4に示す不斉 Michael 付加反応にキラル高分子触媒 5 を用いるとジアステレオ選択性は若干低い(2:1)ものの、メジャージアステレオマーのエナンチオ選択性は 98% ee と高選択性を示した。これは対応するモノマーである化合物 4 用いた場合のエナンチオ選択性 96% ee に比べても若干上回っている。数種類のアミノ酸を導入した結果、この Michael 付加反応に関しては、数種類のアミノ酸を検討した結果プロリンを導入した場合が最も良好な結果を与えた。ジアステレオ選択性については、プロリンの導入により低下がみられた。

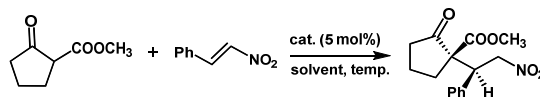


図4 シンコナ-プロリンハイブリッド型触媒を用いる不斉 Michael 付加反応

次にプロリンの代わりにジペプチドである ProPro ユニットを有するシンコナ-ペプチドハイブリッド高分子触媒 6 を同反応に用いると、ジアステレオ選択性が大幅に向上する (>50:1) ことが分かった (図5)。ProPro ユニットは屈曲した構造をとりやすいがこの構造がキラル高分子中に組み込まれることによって何らかの高次構造が形成されやすくなり、キラル高分子中に形成される触媒サイトのマイクロ環境が特定のコンフォメーションを形成するようになると考えると、そのことが不斉反応の立体選択性に影響を与えるはずである。具体的な反応の遷移状態については不明であるが、ジアステレオ選択性の向上には、このような高分子効果が反映しているものと考えられる。

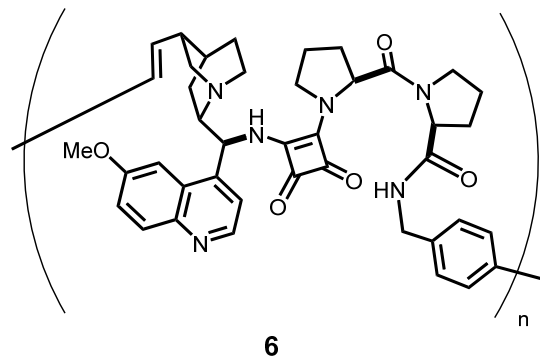


図5 シンコナ-ペプチドハイブリッド型高分子触媒

キラル高分子の構造は、モノマー構造を工夫することで変化させることができる。また高分子化することによって触媒活性部位のコンフォメーションが固定化される可能性があり、高分子の構造によっては、不斉反応に有利なコンフォメーションを固定化させることができる可能性を持っている。本研究で様々な高分子構造を検討した結果、対応する低分子触媒に比べて高分子触媒の方が高い立体選択性を示す高分子触媒を見出すことができた。

また、上述のように、本研究で得られた高分子触媒は、多くの有機溶媒に対して不溶性である。したがって不斉反応終了後、キラル生成物と高分子触媒の分離は極めて容易に行うことができた。その結果、生成物は高収率で単離することができ、分離回収した高分子触媒を再度反応に使用することが可能であった。実際に、これらのキラル高分子触媒の回収再利用を行ったところ、数回の再利用については全く触媒活性、立体選択性の低下無く、繰り返し使用できることが分かった。特に高反応性を示す高分子触媒については、カラムに充填して反応溶液を連続的に流すことにより、連続的フローシステムに応用することができた。今のところ反応時間が長いカラム中での反応溶液の滞留時間を長くする必要があり、改良の余地があるが、連続的フローシステムはファインケミカルズの効率的合成法として有用な方法である。高分子不斉触媒のフローシステムへの応用は、有機合成にとって極めて重要な分野であり、反応の自動化に欠かせない技術である。本研究で開発したキラル高分子が今後これらのファインケミカルズ合成の強力なツールとして利用できる可能性を示すことができた。

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 10 件)

Mohammad Shahid Ullah, Shinichi Itsuno, Cinchona Squaramide-Based Chiral Polymers as Highly Efficient Catalysts in Asymmetric Michael Addition Reaction, *ACS Omega*, **2018**, 3, 4573-4582. 査読有

Bahati Thom Kumpuga, Itsuno Shinichi, Synthesis of chiral polyesters of cinchona alkaloid catalysts for enantioselective Michael addition of anthrone to nitroalkenes, *Journal of Catalysis*, **2018**, 361, 398-406. 査読有

Naoki Haraguchi, Nagisa Takenaka, Aiskahara, Mah Kar Mun, Itsuno Shinichi, Synthesis of Main-chain Ionic Polymers of Chiral Imidazolidinone Organocatalysts and Their Application to Asymmetric Diels-Alder Reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 112-123. 査読有

Shinichi Itsuno, Tatsuaki Oonami, Nagisa Takenaka, Naoki Haraguchi, Synthesis of Chiral Polyethers Containing Imidazolidinone Repeating Units and Application as Catalyst in Asymmetric Diels-Alder Reaction, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 357, 4002-4012. 査読有

Shinichi Itsuno, Shotaro Takahashi, Synthesis of Chiral Polyamides Containing an (*R,R*)-1,2-Diphenylethylenediamine Monosulfonamide Structure and Their Application to Asymmetric Transfer Hydrogenation Catalysis, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 385-388. 査読有

Yuta Endo, Shohei Takata, Bahati T. Kumpuga, Itsuno Shinichi, Synthesis of Cinchona Alkaloid Sulfonamide Polymers as Enantioselective Catalysts for the Michael Addition Reaction of α -Ketoester and Nitrostyrene, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 10107-10111. 査読有

Naoki Haraguchi, Liem Nguyen Tanh and Shinichi Itsuno, Polyesters Containing Chiral Imidazolidinone Salts in Polymer Main Chain: Heterogeneous Organocatalysts for Asymmetric Diels-Alder Reaction, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 3786-3794. 査読有

Mitsuaki Narita, Masakuni Narita, Yasuko Itsuno, Shinichi Itsuno, Protein Folding Structures: Formation of Folding Structures Based on Probability Theory, *ACS Omega*, **2016**, 1, 1355-1366. 査読有

Shohei Takata, Yuta Endo, Mohammad Shahid Ullah, Shinichi Itsuno, Synthesis of cinchona alkaloid sulfonamide polymers as sustainable catalysts for the enantioselective desymmetrization of cyclic anhydrides, *RSC Advances*, **2016**, 6, 72300-72305. 査読有

Md Mehadi Hassan, Naoki Haraguchi, Shinichi Itsuno, Highly active polymeric organocatalyst: Chiral ionic polymers prepared from 10,11-didehydrogenated cinchonidinium salt, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **2016**, 54, 627-637. 査読有

[学会発表](計 15 件)

久保侑輝、伊津野 真一、シンコナルカロイド-ペプチドハイブリッド触媒の合成と不斉反応への応用、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日

古橋春花、藤沢郁英、原口直樹、伊津野 真一、シンコナルカロイド構造を有する高分子ミクロスフェアを用いた不斉反応、第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2017 年 11 月 12 日

Kumpuga Bahati Thom, Itsuno Shinichi, Synthesis of cinchona-based chiral polyester catalysts for sustainable process of asymmetric reactions, *Chirality* **2017**, July 7.

Itsuno Shinichi, Synthesis of chiral polymers containing cinchona alkaloid derived

organocatalyst in their main chain, *International Symposium on Pure and Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017)*, 2017, June 8.

Shinichi Itsuno, Synthesis of cinchona-based squaramide polymer catalysts for sustainable process of asymmetric reactions, *2nd Green and Sustainable Chemistry Conference*, 2017, May 14.

Shinichi Itsuno, Synthesis of chiral polymers and their applications to asymmetric catalysis, **2017**, April 27th, *MHK Memorial Lecture*.

Mohammad Shahid Ullah, Naoki Haraguchi, Itsuno Shinichi, Synthesis of Cinchona Alkaloid Squaramide Polymers as Bifunctional Chiral Organocatalysts for the Enantioselective Michael Addition of α -Ketoester to Nitroolefin, *The 11th SPSJ International Polymer Conference (IPC2016)*, 2016, Dec. 16.

遠藤 裕太、藤澤 郁英、原口 直樹、伊津野 真一、スルホンアミド構造を有するシンコナルカロイド高分子の合成と不斉 Michael 付加反応への応用、第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、2016 年 10 月 14 日

今橋 拓哉、高橋 昌太郎、原口 直樹、伊津野 真一、主鎖骨格に Ts-DPEN 構造を有する高分子触媒を用いた水素移動型不斉反応、第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016 年 11 月 6 日

古橋 春花、原口 直樹、伊津野 真一、シンコナルカロイド触媒を有するマイクロスフェアを用いた不斉反応、第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016 年 11 月 6 日

Nor Zawanie Mohammad Hisham, Haraguchi Naoki, Itsuno Shinichi, Synthesis of Cinchona Alkaloid Polymers Containing Squaramide Various Structure and Their Application to Asymmetric Reaction, 第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016 年 11 月 6 日

Kumpuga Bahati Thom, 原口 直樹、伊津野 真一、Synthesis of chiral polyesters derived from cinchona alkaloids for their sustainable application in asymmetric reactions, 第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016 年 11 月 6 日

Itsuno Shinichi, Synthesis of chiral polymer catalysts and their application to asymmetric reactions, *SmaSys 2016*, 2016, Oct. 5.

伊津野 真一、高度な不斉触媒活性を有するキラル高分子の合成と不斉反応への応用、第 65 回高分子討論会、2016 年 9 月 20 日

Shinichi Itsuno, Highly Active Chiral Polymer Catalyst for Asymmetric Reactions, *Chirality 2016*, 2016, July 24.

〔図書〕(計 2 件)

Shinichi Itsuno and Mohammad Shahid Ullah, Immobilized Catalysts for Asymmetric Reactions in *Sci. of Synth.*, **2018**, in press.

Shinichi Itsuno, Boron Hydride Reduction,

ACS Symposium Series, **2016**, 1236, 241-274.

〔その他〕

ホームページ等

<http://ens.tut.ac.jp/chiral/researchmap>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

伊津野 真一 (ITSUNO, Shinichi)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号 : 5 0 1 5 8 7 5 5