

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790010

研究課題名（和文） 高活性人工酵素触媒『ナノザイム』の開発研究

研究課題名（英文） Development of high active artificial nanozymes for enantioselective reactions

研究代表者

滝澤 忍（TAKIZAWA SHINOBU）

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50324851

研究成果の概要（和文）：「簡易合成ナノ粒子」と「二重活性化型不斉触媒」とを融合し、天然酵素触媒の問題を克服した人工酵素不斉触媒『ナノザイム』の創製を目指した結果、下記反応・触媒の開発に成功した：1)光学活性なヘテロ環状化合物を効率的に合成する MBH 型ドミノ反応. 2)MBH 反応に極めて高い活性を示すスピロ型酸塩基触媒. 3)α-メチレンγ-ブチロラク톤を効率的に与える不斉 RC 反応. 4)光学活性な新規イオン性液体・スピロ 1,2,3-トリアゾニウム塩.

研究成果の概要（英文）：Towards the construction of artificial nanozymes for enantioselective reactions, new chiral catalysts for the aza-MBH and the RC reaction, and spiro bis(1,2,3-triazolium) salts as room temperature ionic liquids have been developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究代表者の専門分野：精密有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学（計画調書に記入したもの）

キーワード：不斉触媒、ナノ粒子、光学活性、環境調和型プロセス、トリアゾール、ドミノ反応、aza-MBH 反応、RC 反応

## 1. 研究開始当初の背景

少量のキラル源から大量の光学活性化合物を合成可能な不斉触媒は、医薬品や香料等の安定供給において重要な役割を担っている。しかしながら、還元や酸化のような官能基変換反応をエナンチオ選択的に促進する触媒に比べ、目的とする化合物の骨格形成に直接役立つ炭素-炭素結合生成反応を促進する不斉触媒の開発は大きく立ち後れている。多くの骨格形成反応においては、触媒量の低減も困難となっている。貴重な触媒を回

収・再利用するために市販ポリマーに触媒を担持した固定化触媒が多数報告されているものの、ポリマー膨潤の際、活性サイトがポリマー内部に埋没するなどが原因の触媒活性の低下が問題となっている。

一方、天然酵素触媒は、複数のアミノ酸残基や酵素に含まれる金属が協調して基質を活性化し、穏和な条件下で通常の有機化学では困難な窒素の固定化のような反応も進行させる。しかし、酵素には、安定性、およびキラルエコノミーが低いといった欠点も多い。

申請者は、新しい触媒の不斉合成法の開発とその反応メカニズムの解明に取り組み、酵素類似の多点制御機構を有する高活性な二重活性化型触媒の開発に成功している (*Chem. Commun.* **2008**, 4113; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3680)。今回、二重活性化型触媒の効率を高める「反応場」として、 dendroliマー (*Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2083)、金属架橋型高分子 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5711)、金クラスター (*Org. Lett.* **2003**, 5, 4409)、および、ミセル誘導ポリマー (*Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1193) などのナノ粒子 (*J. Exp. Nanosci.* **2006**, 1, 477) に着目した。二重活性化型触媒とナノ粒子とを適格に融合できれば、不斉誘起能と触媒活性が共に増強した高活性人工酵素触媒『ナノザイム』が創製できると考えた。ナノザイムは、活性部位がナノ粒子表面に密に露出するため、高い触媒活性を示すことが期待される (*Tetrahedron* **2007**, 63, 6512)。

## 2. 研究の目的

天然酵素触媒は、pH や温度に対する依存性が大きく失活しやすい、大きな分子量にも関わらず反応に関与する触媒サイトが酵素分子中に一ヶ所のみといった問題がある。

そこで本研究では、申請者がこれまで展開してきた「簡易合成ナノ粒子」と「二重活性化型不斉触媒」とを融合して、天然酵素触媒の問題を克服した高活性人工酵素触媒『ナノザイム』の創製を目指した。

## 3. 研究の方法

『ナノザイム』創製の鍵となる球状ナノ粒子の調製は、従来のように市販粒子の修飾では構築できる構造に限度がある。また、既存の多段階的手法では、非常に煩雑である。そこで表面に触媒部位を密に有するナノ粒子構造を容易に構築する手法として、界面活性剤が形成する球状集合体のミセルを固定化する「球状ミセル誘導ポリマー法」について検討を行った。

ドミノ反応は、一度の操作で複数の連続する反応が進行して生成物が得られる。不安定な反応中間体を単離する必要が無く、使用する試薬や溶媒の量を削減できるなどの利点を有する。申請者は、触媒分子に酸性および塩基性官能基を導入した二重活性化型有機触媒を用いることで、aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応を高エナンチオ選択的に促進することに成功している。そこで、今回、二重活性化型有機触媒の球状ナノ粒子表面への導入を検討すべく、まずは、触媒活性評価に使用できる有用なドミノ反応の開発について検討を行った。

## 4. 研究成果

『ナノザイム』創製の鍵となる球状ナノ粒子を容易に構築すべく、表面に水酸基を密に有するナノ粒子を合成して、そこに触媒を導入する手法を検討した。水溶液中、界面活性モノマー**2** (臨界ミセル濃度 6.0 mM [25°C, 水中]) が形成する球状ミセルをスチレン (**1**) との共重合反応により不可逆的に固定化する方法を検討した結果、光重合開始剤 2,2'-dimethoxy-2-phenylacetophenone を用いることで分子量 27000 の球状ナノ粒子を合成することができた (図 1)。

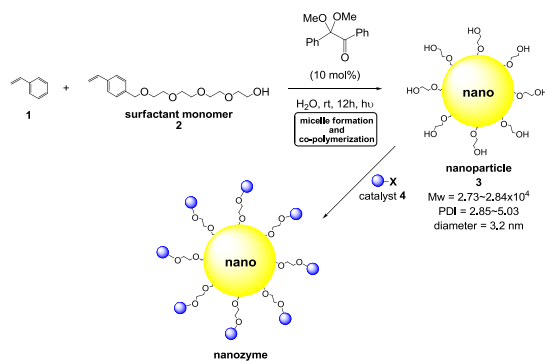


図 1. 球状ミセル誘導ポリマーの調製

次に球状ミセル誘導ポリマーに導入した不斉触媒の活性評価に使用可能な aza-MBH 型ドミノ反応の開発について検討を行った。

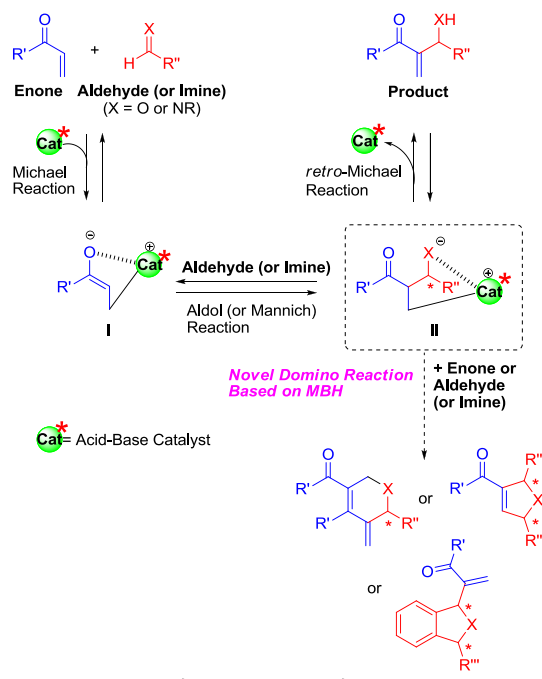


図 2. MBH 反応とドミノ反応への展開

aza-MBH 反応では、触媒のルイス塩基部位がエノンに Michael 付加反応することでエノラート中間体 **I** を与える (図 2)。この **I** がアルデヒドと反応することにより炭素-炭素結

合が生成し、中間体 **II** からのルイス塩基部位の *retro*-Michael 反応により付加体を与えると共に、触媒が再生する。しかし、MBH 反応は多段階である上に律速段階に炭素-炭素結合のステップとその次のプロトン移動のステップが関わっていることから反応の促進が困難である。これまでにアキラルな触媒を用いた aza-MBH 型ドミノ反応がいくつか報告されているものの、aza-MBH 反応自体も多段階のため複数の生成物の混合物となり化学収率も低かった。今回、酸-塩基型有機分子触媒 **6** を用いると、aza-MBH 反応の平衡制御が可能となり、結果、初めての不斉 aza-MBH 型ドミノ反応を開発することに成功した。安価で入手容易なアクロレインとトシルイミンに触媒 **6** を用いると aza-MBH/aza-Michael/aldol/dehydration 反応の四つが連続的に進行し、新たな二つの炭素-炭素結合と一つの炭素-窒素結合が生成して、テトラヒドロピリジン誘導体が一挙に得られる (*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 377)。イミンの *o*-位に Michael 受容体を導入した基質を用いると多置換イソインドリンが単一ジアステレオマーとして高エナンチオ選択的に得られることも明らかとなった (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725)。再利用可能な二重活性化能を有する触媒を用いることで、多官能性化合物を大量かつ安全に合成できる。現在、ナノ粒子表層への触媒の固定化を検討している。

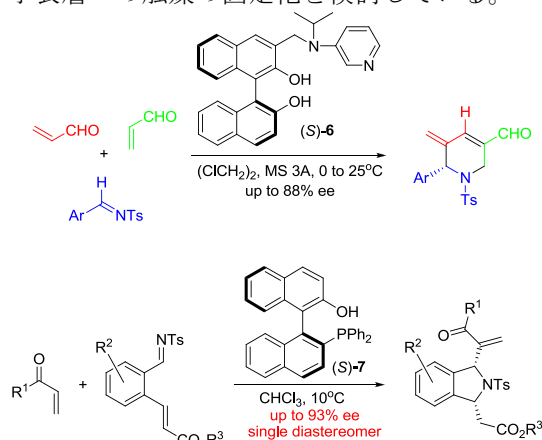


図 3. aza-MBH 反応を基盤とする初めての不斉ドミノ反応

## 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 6 件)

- ① 滝澤忍、T. M.-N. Nguyen、A. Grossmann、D. Enders、笹井宏明、Enantioselective synthesis of  $\alpha$ -alkylidene- $\gamma$ -butyrolactones via an intramolecular Rauhut-Currier reaction promoted by acid-base

organocatalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.*、査読有、Vol.51、2012、in press、DOI: 10.1002/anie.201201542

- ② 吉田泰志、滝澤忍、笹井宏明、Synthesis of spiro bis(1,2,3-triazolium) salts as chiral ionic liquids, *Tetrahedron Lett.*、査読有、Vol.52、2011、pp.6877 – 6879、DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.09.152
- ③ 滝澤忍、桐山貴美子、家喜健太、笹井宏明、Bifunctional spiro-type organocatalyst with high enantiocontrol: Application to the aza-Morita-Baylis-Hillman reactions, *Chem. Commun.*、査読有、Vol.47、2011、pp.9227 – 9229、DOI: 10.1039/C1CC12784E
- ④ 滝澤忍、井上直人、笹井宏明、An enantioselective organocatalyzed aza-MBH domino process: application to the facile synthesis of tetrahydropyridines, *Tetrahedron Lett.*、査読有、Vol.52、2011、pp.377 – 380、DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.11.045
- ⑤ 滝澤忍、井上直人、平田修一、笹井宏明、Enantioselective synthesis of isoindolines: Organocatalyzed domino process based on the aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*、査読有、Vol.49、2010、pp.9725 – 9729、DOI: 10.1002/anie.201004547
- ⑥ 滝澤忍、堀井厚志、笹井宏明、Acid-base organocatalysts for aza-Morita-Baylis-Hillman reaction of nitroalkenes, *Tetrahedron: Asymmetry*、査読有、Vol.21、2010、pp.891 – 894、DOI: 10.1016/j.tetasy.2010.05.027

[学会発表] (計 8 件)

- ① 滝澤忍、小寺純平、Doss Rajesh、片山智美、笹井宏明、Enantioselective C-C bond-forming reactions using vanadium(V) complexes, 243rd ACS National Meeting, 2012年3月26日、San Diego (USA)
- ② 滝澤忍、平田修一、井上直人、笹井宏明、Organocatalyzed domino process based on the aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) reaction, ICCEOCA-6, 2011年12月12日、香港 (中国)
- ③ 平田修一、滝澤忍、井上直人、笹井宏明、Organocatalyzed domino process based on the aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) reaction, The 1st Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2011年12月9日、廈門 (中国)
- ④ 滝澤忍、小寺純平、Doss Rajesh、片山智美、笹井宏明、Enantioselective carbon-carbon bond-forming reactions using vanadium(V) complexes, Aachen-Osaka

Mini-Symposium、2011年9月1日、Aachen (Germany)

- ⑤ 村上真耶、滝澤忍、笹井宏明、Development of bifunctional organocatalysts for enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction、Pacifichem2010、2010年12月17日、Hawaii (USA)
- ⑥ 井上直人、滝澤忍、笹井宏明、Enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) domino reactions promoted by acid-base organocatalyst、Pacifichem2010、2010年12月17日、Hawaii (USA)
- ⑦ 桐山貴美子、滝澤忍、笹井宏明、Bifunctional organocatalyst bearing (S)-1,1'-spirobiindane as chiral backbone、Pacifichem2010、2010年12月17日、Hawaii (USA)
- ⑧ 滝澤忍、片山智美、Doss Rajesh、笹井宏明、Enantioselective oxidative coupling of 2-naphthols using dinuclear vanadium complex、Pacifichem2010、2010年12月16日、Hawaii (USA)

[図書] (計1件)

- ① 笹井宏明、滝澤忍、Chapter 10: Immobilization of Multicomponent Asymmetric Catalysts (MACs)、John Wiley & Sons, Inc.、Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis、2011年、pp 293-322.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：光学活性スピロビストリアゾール誘導体の開発と応用

発明者：笹井宏明、滝澤忍、吉田泰志

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2011-053422 号

出願年月日：平成 23 年 3 月 10 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

滝澤 忍 (TAKIZAWA SHINOBU)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50324851

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

笹井 宏明 (SASAI HIROAKI)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：90205831