

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18838

研究課題名(和文)有機触媒を利用した人工アシル化酵素の開発研究

研究課題名(英文) Research and development of organocatalyst as an artificial acylating enzyme

研究代表者

中島 康介 (NAKASHIMA, Kosuke)

東京薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：90722843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、人工アシル化酵素の開発を目的として、天然アミノ酸から誘導した各種スルホンアミド型構造を有する触媒ライブラリーを構築した。モデル反応として行ったphenylethane-1,2-diolの光学分割では、良好な結果を得ることはできなかった。そこで、本有機触媒ライブラリーを用いた立体選択的な炭素-炭素結合形成反応について検討した。触媒構造の更なる最適化の結果、不飽和ケトンとニトロアルカンの不斉共役付加反応、 α -クロトノラクトンとアルデヒドとのdirect-vinylous aldol反応において良好な結果を得た。

研究成果の概要(英文)：I constructed an organocatalyst library having various sulfonamide type structures derived from natural amino acids for the purpose of developing an artificial acylating catalyst. The optical resolution reaction of phenylethane-1,2-diol performed as a model reaction did not give good results. Therefore, I studied stereoselective carbon-carbon bond formation reaction using this organocatalyst library. As a result, good results were obtained in asymmetric conjugate addition reaction of α -unsaturated ketone and nitroalkane, and direct-vinylous aldol reaction between α -crotonolactone and aldehyde.

研究分野：有機化学

キーワード：有機触媒 不斉合成 フルオラス

1. 研究開始当初の背景

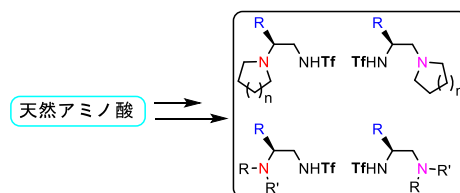
リパーゼをはじめとする加水分解酵素は、多くのエステルの加水分解およびその逆のアシル化反応を促進し、多岐に渡る合成反応に利用されている。また、リパーゼは位置選択的なアシル化反応や光学分割にも適用され、価値ある光学活性な合成中間体を簡便に入手することができる。さらに、リパーゼは多くの種類を容易に入手することができ、望みの反応に適用可能か試験することができる。しかしながら、基質の構造によっては、どのリパーゼを使用しても全く適合できないケースも多々あるとともに、リパーゼ自身を個々の反応に適合させるために、修飾・改変することは極めて困難である。有機分子触媒を用いたアシル化によって、アルコール類を光学分割する報告例の大半は、分子量 1000 を超える巨大分子によってその選択性を発現している。しかしながら、分子量 300 程度の低分子量の有機分子触媒を用いて、アルコール類の光学分割に成功した報告例はない。また、有機分子触媒の位置異性体を用いて、メソ体ジオール化合物を選択的にアシル化し、両方のエナンチオマーを作り分けた報告例は皆無である。申請者の研究グループでは、スルホンアミド基の位置が異なる有機分子触媒を用いた不斉アルドール反応において、両方のエナンチオマーを完全に作り分けることに成功していることから、メソ体アルコールのアシル化反応によって、両エナンチオマーを簡便に入手できる方法論の確立を目指した。

2. 研究の目的

申請者は、独自に開発したスルホンアミド型有機分子触媒の第一級アミノ基を第三級アミノ基に変換することによって、ラセミ体ジオールを光学分割する予備的な実験結果を得ていた。まずは、スルホンアミド型有機分子触媒をさらに修飾、構造改変し、スルホンアミド型有機分子触媒ライブラリーを構築する。ラセミ体ジオールの光学分割反応に適用し、最適な触媒構造を選定する。最適な有機触媒を用いて、種々の第二級アルコールの光学分割やメソ体の両エナンチオ選択的なアシル化に適用し、人工リパーゼとしての機能を検討する。さらに、代表的な糖分子中に存在するほぼ同等の反応性を有する第二級水酸基の選択的なアシル化反応を検討する。

3. 研究の方法

(1)申請者が開発したスルホンアミド型有機分子触媒をさらに修飾、構造改変する。入手容易な種々の天然アミノ酸から類似のスルホンアミド型有機分子触媒ライブラリーを構築する。



(2)構築した天然アミノ酸由来の触媒ライブラリーを利用して、様々な第二級アルコールの光学分割法および、メソ体の両エナンチオ選択的なアシル化反応を検討する。

(3)①糖水酸基の選択的なアシル化反応を調査する。

②触媒ライブラリーを利用した立体選択的な炭素-炭素結合形成反応を調査する。

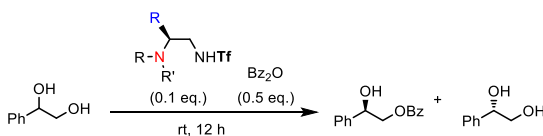
③有機分子触媒の活性向上と回収リサイクル使用する目的で、スルホンアミド基ユニットにフルオラス(-C₈F₁₇)基を導入した触媒を調製し、アルコールの光学分割反応での触媒能を詳細に調査する。

4. 研究成果

(1)触媒ライブラリーの構築

申請者は、人工アシル化触媒の開発を目的として、各種天然アミノ酸（フェニルアラニン、バリン）から、有機分子触媒を調製した。さらに第一級アミノ基を還元アミノ化によって、第三級アミノ基であるジメチルアミノ基や環状アミノ基（ピペリジン、ピロリジン）に変換することによって、有機分子触媒ライブラリーを構築した。

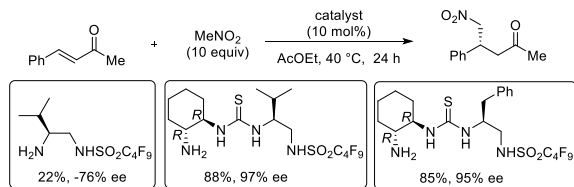
(2)次に、各種天然アミノ酸から誘導したスルホンアミド型有機分子触媒を用いて、phenylethane-1,2-diolの光学分割反応をモデル反応として、触媒構造、反応条件の最適化を行った。ジメチルアミノ基の環状構造（ピペリジンやピロリジン）への変換、天然アミノ酸以外のキラル化合物としてキニーネ等を用いて検討を行ったが、良好な選択性で光学分割を達成することはできなかった。



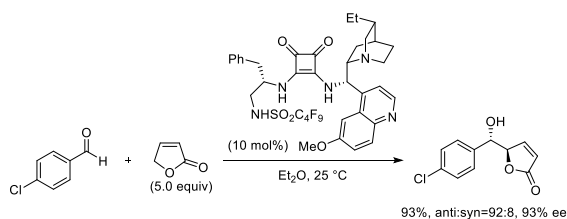
(3)天然アミノ酸由来のスルホンアミド型有機分子触媒は、phenylethane-1,2-diolの光学分割反応には適さないことが分かった。そこで、本有機触媒ライブラリーを用いた立体選択的な炭素-炭素結合形成反応について検討した。

① α,β -不飽和ケトンとニトロアルカンの付加反応に適用した。L-バリンから誘導した第一級アミノ基を有するスルホンアミド型触媒を用いたところ中程度の立体選択性で目的

物を得た。さらに、第一級アミノ基にチオウレア基を介して、(1*R*,2*R*)-シクロヘキサンジアミンを導入した有機触媒を用いたところ、良好な収率、立体選択性で目的物を得ることができた。また、アミノ酸としてL-フェニルアラニンを利用した有機触媒を用いても同等の結果で目的物を得た（学術雑誌に投稿中）。



②続いて、 γ -クロトノラクトンとアルデヒドとの不斉 direct-vinylogous aldol 反応について検討した。L-フェニルアラニンから誘導したスルホンアミド型有機触媒にスクアラミド骨格を介してシンコナルカロイドを導入した有機触媒を調製した。本有機触媒を用いたところ、良好な収率、立体選択性で目的物を得た (*J. Org. Chem.* **82**, 4661-4667(2017))。



本有機触媒ライブラリーと、チオウレア、スクアラミド骨格のような水素結合供与部位、シクロヘキサンジアミン、シンコナルカロイドのような不斉源との組み合わせにより、さらに多種類の有機触媒を調製することが可能である。今後、様々な不斉反応への応用が期待できる。

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)

①H. Akutsu, K. Nakashima, H. Yanai, A. Kotani, S. Hirashima, T. Yamamoto, R. Takahashi, A. Yoshida, Y. Koseki, H. Hakamata, T. Matsumoto, T. Miura, “Design of Novel Hydrogen-Bonding Donor Organocatalysts and their Application to Asymmetric Direct Aldol Reaction.” *Synlett* (2017) *in press*. (査読有)

②T. Sakai, S. Hirashima, Y. Yamashita, R. Arai, K. Nakashima, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura, “Squaramide-sulfonamide organocatalyst for asymmetric direct vinylogous aldol reactions.” *J. Org. Chem.* **82**, 4661-4667(2017). (査読有)

③T. Sakai, S. Hirashima, K. Nakashima, C.

Maeda, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura,

“Asymmetric chlorination of β -ketoesters using diaminomethylenemalononitrile organocatalyst.”

Chem. Pharm. Bull., **64**, 1781-1784 (2016). (査読有)

④K. Nakashima, M. Kawada, S. Hirashima, A. Kosugi, M. Kato, A. Yoshida, Y. Koseki, T. Miura, “Stereoselective conjugate addition of carbonyl compounds to maleimides using diaminomethyleneindenedione organocatalyst.” *Tetrahedron: Asymmetry* **27**, 888-895 (2016). (査読有)

⑤S. Hirashima, R. Arai, K. Nakashima, N. Kawai, J. Kondo, Y. Koseki, T. Miura, “Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes using a Cinchona-Diaminomethylenemalononitrile Organocatalyst.” *Adv. Synth. Catal.*, **357**, 3863-3867 (2015). (査読有)

⑥K. Nakashima, M. Kawada, S. Hirashima, M. Kato, Y. Koseki, T. Miura, “Asymmetric conjugate addition of ketones to maleimide using diaminomethylenedione organocatalyst.” *Synlett*, **26**, 1248-1252 (2015). (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

①○阿久津裕士、中島康介、北原萌子、平島真一、古石裕治、三浦剛
有機分子触媒を用いた 5-アルキルフルフルール誘導体の不斉 ϵ 位アルキル化反応
日本薬学会 26U-pm03S 仙台 3 月 2017 年

②○野田優太、中島康介、平島真一、古石裕治、三浦剛
有機分子触媒を用いた α -シアノケトンのエノンへの不斉共役付加反応の開発
日本薬学会 25U-pm01S 仙台 3 月 2017 年

③○河田雅弘、中島康介、平島真一、坂上徹、鈴木智博、野田優太、吉田彰宏、古石裕治、三浦剛
スルホンアミド-チオウレア型有機分子触媒を用いた不斉反応 反応と合成の進歩シンポジウム 静岡 11 月 2016 年

④○阿久津裕士、中島康介、平島真一、吉田彰宏、古石裕治、三浦剛
フルオラス有機分子触媒を用いたフラン誘導体の不斉アルキル化反応 フルオラス科学研究会 名古屋 10 月 2016 年

⑤○河田雅弘、中島康介、平島真一、小杉綾

子、加藤真奈、吉田彰宏、古石裕治、三浦剛
有機分子触媒を用いたカルボニル化合物の
マレイミドへの不斉共役付加反応 創薬懇
話会 薬科 6月2016年

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 康介 (NAKASHIMA, Kosuke)

東京薬科大学・薬学部・助手

研究者番号：90722843