

## 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25年 5月20日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590007

研究課題名（和文） 海水を反応場とする低CO<sub>2</sub>排出型不斉触媒反応の開発

研究課題名（英文） Development of asymmetrically catalytic reactions produced only small amount of carbon dioxide using sea water as a reaction solvent

研究代表者

三浦 剛 (MIURA TSUYOSHI)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：40297023

研究成果の概要（和文）：二酸化炭素排出量削減を達成するために、地球環境に優しい海水を有機溶媒の代わりに反応溶媒として使用できる高機能有機触媒の開発を検討したところ、水中または飽和食塩水中で効率的かつ高立体選択的に不斉アルドール反応を促進できるスルホンアミド型有機触媒を見出すことに成功した。開発した有機触媒にフルオラス基を導入することにより、より高活性な触媒とするとともに、簡便に回収リサイクル使用することにも成功した。

研究成果の概要（英文）：To achieve lowering of carbon dioxide, we examined the development of efficient organocatalysts that can use in ecofriendly sea water as a reaction solvent instead of an organic solvent. We have found that novel sulfonamide organocatalysts promote efficiently asymmetric aldol reactions in water or brine. The organocatalysts have been improved their catalytic activity by introduction of fluorous group. In addition, the fluorous organocatalysts can be easily recovered and reused.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 2011年度 | 1,100,000 | 330,000   | 1,430,000 |
| 2012年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：海水、有機触媒、温室効果ガス削減、フルオラス

## 1. 研究開始当初の背景

日本政府が気候変動サミットでの中期目標として「2020年までに1990年比25%の温室効果ガス削減」を国際公約として表明したことにより、化学の分野においても温室効果ガス削減に向けた新しい技術開発が急務となった。温室効果ガス、特に二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)の排出を抑制するためには、焼却時にCO<sub>2</sub>

を排出する有機溶媒を使用しないことが効果的な手段である。そこで、より安全かつ環境に優しい水を反応溶媒とする有機合成反応の開発研究が必要不可欠である。しかし、地球上の水資源の96%は海水として存在しており、我々人類は1%だけの利用可能な貴重な淡水を使用しているのが現状である。従って、淡水よりも利用し易い海水を反応溶媒

とする有機合成反応の開発は、温室効果ガス削減、グリーンケミストリー、工業化の観点からも極めて重要な研究課題の一つである。一方で、資源を海外からの輸入に依存している日本では、資源のリサイクル使用が盛んに叫ばれている。低毒性で環境汚染しない溶媒を繰り返してリサイクル使用したり、触媒や反応試薬を回収再利用する方法論も温室効果ガス削減に繋がるグリーンケミストリーである。しかしこれまでは、触媒をリサイクルするために、有機溶媒を大量に用いたカラムクロマト等の分離精製操作を行う必要があり、決して環境に優しい有機合成とは言えない。パーフルオロヘキサン(*tr*-C<sub>6</sub>F<sub>14</sub>)をはじめとするフルオラス（親パーフルオロカーボン性の）系の溶媒は、低毒性で開発当初は酸素の溶解度が高いことから、人工血液の候補として検討されたほど安全性の高い低沸点溶媒（パーフルオロヘキサンの沸点=56℃）である。フルオラス系溶媒の更に大きな特徴として、有機溶媒とも水とも混ざらずに3層を形成し、フッ素含量の高い有機化合物を選択的に抽出できるといった性質を有している。従って、通常の有機化合物や水溶性化合物から、分配抽出操作を行うだけで含フッ素化合物を容易に分離精製できる。この性質を利用し、申請者はこれまでにフルオラス保護基(**Bfp**, **TfBz**)、および担体(**Hfb**, **HfBn**)を独自に開発し、糖やペプチドの迅速合成法に応用してきた (T. Miura, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **69**, 5348 (2004); *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 3 (2005); *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2047 (2003); *Synlett*, 2221 (2004))。本フルオラス法はカラムクロマトなどの大量に有機溶媒を使用する煩雑な精製操作を省き、抽出操作のみで目的物を精製できる効率的な合成法である。さらに、申請者はフルオラスの技術を不斉触媒化学の分野に応用した。チロシンの水酸基にフルオラス鎖を導入したジスルホンアミド誘導体を合成し、これを回収リサイクル使用可能な不斉配位子として利用した環境調和型 Simmons-Smith 不斉シクロプロパン化反応の開発を最近になって達成した (T. Miura, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5813 (2008))。

## 2. 研究の目的

地球温暖化に繋がる温室効果ガス排出量削減を達成するために、地球上に豊富に存在し、地球環境に優しい海水を有機溶媒の代わりに反応溶媒として使用でき、かつ有機合成化学において特に重要な不斉アルドール反応やマイケル付加反応を促進する高機能有機分子触媒を開発する。さらに、開発した有機分子触媒をフルオラス修飾することにより、回収リサイクル使用を可能とする環境に優しい不斉触媒反応を開発する。また、本不斉反応によって得られた光学活性体を鍵中間

体として、種々の生理活性化合物の合成に応用し、医薬品開発に展開する。

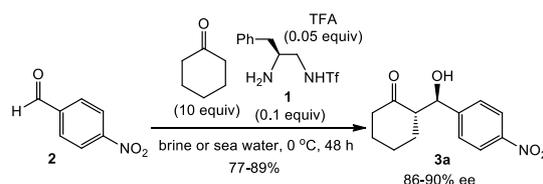
## 3. 研究の方法

天然アミノ酸からアミノスルホンアミド骨格の有機分子触媒を多種類調製し、海水のモデル実験として、水または飽和食塩水を反応溶媒とした不斉アルドール反応に適した触媒の選定を行うとともに、得られた基礎データを基に、コンピューターを用いた理論計算によって、触媒構造を最適化しよう分子設計を行う。さらに、大量合成にも応用可能な反応条件の詳細な検討を行う。次に、最適化された触媒のスルホンアミド部分をフルオラス修飾することによって、回収リサイクル使用できる触媒の開発に展開する。さらに、他の炭素-炭素結合形成反応として、マイケル付加反応を始めとした種々の不斉反応へ応用する。また、開発した触媒反応を鍵反応とし、Galactostatin や Deoxynojirimycin といった生理活性物質およびその類縁化合物の合成に応用する。計画・方法の詳細は以下に記載する。

## 4. 研究成果

(1) スルホンアミド触媒を用いた海水中でのアルドール反応

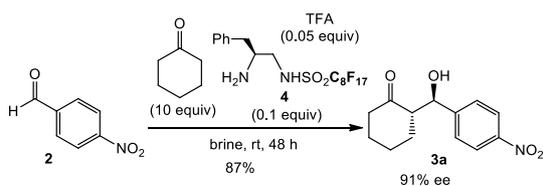
L-フェニルアラニンから誘導した有機触媒 **1** を用いて、シクロヘキサノンとアルデヒド **2** との直接的アルドール反応を詳細に検討した結果、海水または海水から調整した飽和食塩水を溶媒として用いたところ、高い立体選択性でアルドール付加体 **3a** を得ることに成功した。さらに、種々の基質を検討したところ、芳香族アルデヒドと環状ケトンとのアルドール反応を効率的に触媒し、高い立体選択性でアルドール付加体を得られた。



(2) フルオラス触媒用いた回収再利用可能なアルドール反応

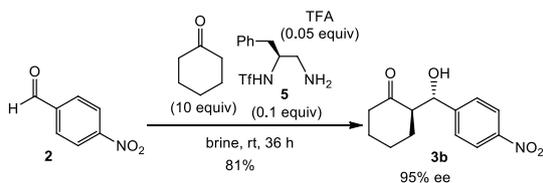
有機触媒 **1** の回収リサイクル使用を目的に、フルオラス鎖 (-C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>) を導入した有機触媒 **4** を調製し、飽和食塩水中でのアルドール反応について、詳細に検討したところ、その触媒活性は、オリジナルの有機触媒 **1** よりも改善され、室温で、かつ短時間でアルドール付加体 **3a** を高立体選択的に得ることに成功した。さらに、フルオラスシリカゲルを用いた固相抽法によるフルオラス触媒 **4** の回収リサイクル使用について検討したところ、5回までの

回収再利用が可能であった。

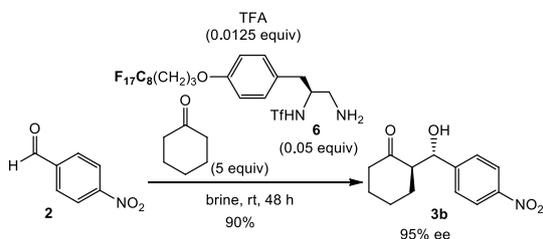


(3) スルホンアミド触媒を用いた水中での両エナンチオ選択的アルドール反応

さらに効率的な有機触媒の開発を目指し、有機触媒 **1** の類縁体を合成し、水中でのアルドール反応における触媒活性を調査したところ、スルホンアミド基の位置をスイッチした有機触媒 **5** を用いた際に、**1** を用いて得られた付加体 **3a** とは逆のエナンチオマーである **3b** が高い立体選択性で得られた。本実験結果は、触媒の特定の官能基の位置を変えるだけで、両エナンチオマーを合成できる非常に興味深い実験結果である。



(4) さらにフルオラス触媒の開発  
有機触媒 **5** も回収再利用することを目的に、フルオラス基を導入したフルオラス触媒 **6** を調製した。触媒の活性はオリジナルの触媒 **5** よりも改善され、より少ない触媒量で同等の触媒活性を示した。フルオラス触媒 **4**, **6** 共にオリジナルの触媒より活性が向上したことより、フルオラス基が水中での反応場として優れた機能を示していることが示唆された。さらに、フルオラスシリカゲルを用いた固相抽出法によるフルオラス触媒 **6** の回収リサイクル使用について検討したところ、2回までの回収再利用が可能であった。



(5) 今後の展開

今回、海水の採取地による影響を避けるために、ほとんどの反応で飽和食塩水をモデル溶媒として使用した。今後は、海水を用いても、

その触媒活性に影響を及ぼさないかを調査すると共に、さらなる標的反応として水中での不斉マイケル付加反応への応用に展開する。また、これまでに開発した水中でのアルドール反応を鍵反応とし、Galactostatin や Deoxynojirimycin といった生理活性物質およびその類縁化合物の合成にも展開する。

## 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 9 件)

- ① T. Miura, K. Imai, M. Ina, N. Tada, N. Imai, A. Itoh,  
“Direct Asymmetric Aldol Reaction with Recyclable Fluorous Organocatalyst.”  
*Org. Lett.*, **12** (7), 1620-1623 (2010).  
査読有 DOI:10.1021/ol1003719
- ② T. Miura, K. Nakashima, N. Tada, A. Itoh,  
“An Effective and Catalytic Oxidation Using Recyclable Fluorous IBX.”  
*Chem. Commun.*, **47** (6), 1875-1877 (2011).  
査読有 DOI:10.1039/c0cc03149f
- ③ T. Miura, M. Ina, K. Imai, K. Nakashima, A. Masuda, N. Imai, N. Tada, A. Itoh,  
“ $\beta$ -Aminosulfonamide-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reaction in Brine.”  
*Synlett*, (3), 410-414 (2011).  
査読有 DOI:10.1055/s-0030-1259317
- ④ T. Miura, M. Ina, K. Imai, K. Nakashima, Y. Yasaku, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai, N. Tada, A. Itoh,  
“Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water with a  $\beta$ -Aminosulfonamide Organocatalyst.”  
*Tetrahedron: Asymmetry*, **22** (9), 1028-1034 (2011).  
査読有 DOI:10.1016/j.tetasy.2011.05.014
- ⑤ T. Miura, S. Nishida, A. Masuda, N. Tada, A. Itoh,  
“Asymmetric Michael Additions of Aldehydes to Maleimides Using a Recyclable Fluorous Thiourea Organocatalyst.”  
*Tetrahedron Lett.*, **52** (32), 4158-4160 (2011).  
査読有 DOI:10.1016/j.tetlet.2011.05.145
- ⑥ T. Miura, K. Imai, H. Kasuga, M. Ina, N. Tada, N. Imai, A. Itoh,  
“Direct Asymmetric Aldol Reactions in Brine with Recyclable Fluorous  $\beta$ -Aminosulfonamide Organocatalysts.”  
*Tetrahedron*, **67** (34), 6340-6346 (2011).  
査読有 DOI:10.1016/j.tet.2011.06.004
- ⑦ T. Miura, A. Masuda, M. Ina, K. Nakashima, S. Nishida, N. Tada, A. Itoh,

“Asymmetric Michael Reactions of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Aldehydes with Maleimides Using a Primary Amine Thiourea Organocatalyst.”

*Tetrahedron: Asymmetry*, **22** (16-17), 1605-1609 (2011).

査読有 DOI:10.1016/j.tetasy.2011.09.006

- ⑧ T. Miura, H. Kasuga, K. Imai, M. Ina, N. Tada, N. Imai, A. Itoh,  
Highly Effective Asymmetric Aldol Reaction in Brine Using Fluorous Sulfonamide Organocatalyst.

*Org. Biomol. Chem.*, **10** (11), 2209-2213 (2012).

査読有 DOI:10.1039/c2ob06955e

- ⑨ T. Miura, H. Yuasa, M. Murahashi, M. Ina, K. Nakashima, N. Tada, A. Itoh,  
“Highly Efficient Asymmetric Conjugate Additions of Aldehyde with Vinyl Sulfone Using Sulfonamide Organocatalyst.”

*Synlett*, **23** (16), 2385-2388 (2012).

査読有 DOI:10.1055/s-0032-1317137

[学会発表] (計 10 件)

- ① 上戸悠史, 三浦剛, 益田晃, 湯浅裕貴, 多田教浩, 伊藤彰近  
「スルホンアミド型有機触媒を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉マイケル付加反応」  
日本薬学会第 133 年会  
(パシフィコ横浜)  
2013 年 3 月 30 日
- ② 金田陽平, 三浦剛, 湯浅裕貴, 多田教浩, 伊藤彰近  
「ジアミノメチレンマロノニトリル型有機触媒を用いたビニルスルホンへの不斉マイケル付加反応」  
日本薬学会第 133 年会  
(パシフィコ横浜)  
2013 年 3 月 30 日
- ③ 何幸樹, 三浦剛, 金田陽平, 西田承平, 多田教浩, 伊藤彰近  
「ジアミノメチレンマロノニトリル型有機触媒を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉共役付加反応」  
日本薬学会第 133 年会  
(パシフィコ横浜)  
2013 年 3 月 30 日
- ④ 三浦剛, 村橋美帆, 湯浅裕貴, 多田教浩, 伊藤彰近  
「フルオラス-スルホンアミド触媒を用いた不斉マイケル付加反応」  
フルオラス科学研究会第 5 回シンポジウム (東北大学)  
2012 年 11 月 29 日
- ⑤ 湯浅裕貴, 三浦剛, 村橋美帆, 多田教浩, 伊藤彰近

「スルホンアミド型有機触媒を用いた不斉マイケル付加反応」

第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (タワーホール船堀)

2012 年 11 月 5 日

- ⑥ 村橋美帆, 三浦剛, 湯浅裕貴, 中島康介, 多田教浩, 伊藤彰近  
「フルオラス-スルホンアミド型有機触媒を用いた不斉マイケル付加反応」  
日本薬学会第 132 年会 (北海道大学)  
2012 年 3 月 29 日
- ⑦ 湯浅裕貴, 三浦剛, 伊奈万里子, 多田教浩, 伊藤彰近  
「スルホンアミド型有機触媒を用いた不斉マイケル付加反応」  
日本薬学会第 132 年会 (北海道大学)  
2012 年 3 月 29 日
- ⑧ 益田 晃, 三浦剛, 伊奈万里子, 中島康介, 西田承平, 多田教浩, 伊藤彰近  
「チオウレア型有機触媒を用いたアルデヒドのマレイミドへの不斉マイケル付加反応」  
日本薬学会第 132 年会 (北海道大学)  
2012 年 3 月 29 日
- ⑨ 三浦剛, 西田承平, 益田 晃, 多田教浩, 伊藤彰近  
「フルオラス・チオウレア触媒を用いた不斉マイケル付加反応」  
フルオラス科学研究会第 4 回シンポジウム (大阪府立大学) 2011 年 10 月 7 日
- ⑩ 伊奈万里子, 今井 貴恵, 三浦剛, 今井 信行, 多田 教浩, 伊藤彰近  
「スルホンアミド型有機触媒を用いた水中での両エナンチオ選択的不斉アルドール反応」  
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋) 2010 年 11 月 1 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ジアミノメチレンマロノニトリル誘導体およびそれからなる不斉有機触媒

発明者: 三浦剛, 伊藤彰近, 多田教浩

権利者: 岐阜市

種類: 特願

番号: 2013-034582

出願年月日: 平成 25 年 2 月 25 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三浦 剛 (MIURA TSUYOSHI)  
岐阜薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：40297023

### (2) 研究分担者

伊藤 彰近 (ITOH AKICHIKA)  
岐阜薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：10203126

### (3) 連携研究者

該当なし