

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26660145

研究課題名(和文) 樹木糖鎖とアミノ酸が協働する有機分子触媒イノベーション

研究課題名(英文) Innovative Organocatalysis in Cooperation with Wood Nanocellulose and Amino Acids

研究代表者

北岡 卓也 (KITAOKA, Takuya)

九州大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90304766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年、金属や酵素に替わるグリーン触媒として有機分子触媒に注目が集まっているが、触媒活性や反応選択性に多くの課題がある。本研究では、天然セルロースをTEMPO酸化したナノセルロースとアミノ酸のプロリンを組み合わせることで、極めて効率的に進行する新規触媒反応を発見した。不斉アルドール反応に適用したところ、既存触媒量の30分の1モル量で90%を超える収率と99%以上のエナンチオ選択性を発現した。さらに、種々の触媒種と基質で高度な不斉合成が可能であった。この反応は触媒分子の不斉源に依存しない、すなわちナノセルロース自身が不斉誘起する新機構に基づいており、樹木ナノセルロースの新機能として期待が持たれる。

研究成果の概要(英文)：Catalysts accelerate various chemical reactions with high selectivity. In recent, "organocatalysts" have attracted much attention in chemistry, instead of rare metals and enzymes. Proline is well known as a first organocatalyst to catalyze an asymmetric aldol reaction; however it involves many difficulties in practical applications. Herein, we propose the interfacial aldol synthesis by the combination of proline and TEMPO-oxidized cellulose nanofibers. The aldol reaction of 4-nitrobenzaldehyde and acetone proceeded stoichiometrically and enantioselectively to synthesize (4R)-4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)-2-butanone. Proline alone showed very low catalytic efficiency and provided only racemic products. Thus, the cooperative interactions of catalysts and substrates on the crystalline nanocellulose must be a critical factor to enhance such asymmetric aldol reaction. Our challenge in pairing nanocellulose with organocatalysts will provide a new insight to interfacial asymmetric synthesis.

研究分野：木質科学・多糖材料化学

キーワード：ナノセルロース 合成 界面反応 プロリン 有機分子触媒 アルドール反応 カルボキシ基 マトリックス効果 不斉

1. 研究開始当初の背景

(1) 触媒は、高効率かつ低環境負荷を志向するグリーン化学産業に必須の先端機能材料であり、近年では貴金属や酵素に替わり有機分子触媒に注目が集まっている。天然・生体元素の CHONPS からなる有機分子触媒は、資源枯渇の制約がなく、人為設計の自由度が高い。代表的な有機分子触媒であるアミノ酸のプロリンは、不斉アルドール反応など様々な有用合成反応を触媒することから有望な触媒種であるが、極めて高濃度でなければ触媒として機能せず、不斉制御にも課題が多い。

(2) 樹木の主成分であるセルロースは、地球上で最も豊富に存在する天然高分子であり、再生産可能なバイオマスとして注目されている。樹木セルロースに 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (TEMPO) で酸化処理を施して得られる TEMPO 酸化セルロースナノファイバー (TOCN) は、結晶界面に高密度にカルボキシ基を有している。これまで我々は、TOCN 結晶に集積したカルボキシ基を利用した金属ナノ触媒の場合合成・担持と高活性な触媒機能の発現に成功している。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、高密度カルボキシ基を有する結晶性 TOCN と有機分子触媒のプロリンを組み合わせる新たな触媒反応について検討した。単独では十分な触媒効果がない低濃度のプロリンが TOCN の存在下で高い触媒活性を示す新現象について報告する。

(2) TOCN による触媒反応効率の増幅効果に加えて、特定条件で生成物のエナンチオ選択性が著しく向上する新現象を発見した。この TOCN とプロリンの協調的不斉有機分子触媒反応についても報告する。

3. 研究の方法

(1) 針葉樹由来の TOCN 水分散液 (Na 塩型, 1.18 wt%, COOH: 1.55 mmol/g) 25 mL とアセトン 25 mL を混合し、遠心分離 (9,200 g, 25°C, 60 min) に供して上清を除去した。この操作を 5 回繰り返し、TOCN(Na)アセトン懸濁液を調製した。プロトン型 TOCN(H)や対照の高分子電解質についても、同様の操作を行った。

(2) 有機分子触媒反応のモデル反応として、4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンによるアルドール反応を用いた。メタノール 40 mL、4-ニトロベンズアルデヒド 2.0 mmol (0.30 g)、プロリン 0.20 mmol (23.0 mg) の混合溶液に、TOCN アセトン分散液 10 mL (TOCN 120 mg) を加えて反応させた。反応後の溶液に塩酸を添加し反応を止め、酢酸エチルを用いて抽出を行い、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄を行った後に、硫酸ナトリウムによる乾燥を経て濃縮した。その後、NMR 解析と Chiral HPLC 分析を行い、触媒反応特性を詳細に検討した。

4. 研究成果

(1) 反応生成物の構造解析と触媒反応挙動
本研究の戦略である TOCN 結晶を反応場とするアルドール反応の模式図を図 1 に示す。TEMPO 酸化処理により、ナノセルロース結晶面のグルコース残基の 2 つに 1 つがグルクロン酸になっている。得られた生成物を ¹H NMR に供して構造同定を行った結果、生成物は 4-hydroxy-4-(4-nitrophenyl)-2-butanone であった。次に、反応条件の最適化を行った。溶媒・温度・時間を詳細に検討したところ、メタノール溶媒中にて、40°C、2 時間が最適条件であった。通常の触媒反応では反応速度は温度と活性化エネルギーに支配されるため、最適温度の存在は非常に興味深い。

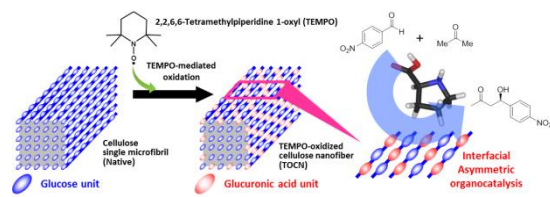


図 1 TOCN のナノ界面構造とプロリンによる有機分子触媒反応の模式図

この条件でプロリンと TOCN による反応生成物と、プロリンのみの生成物を Chiral HPLC 分析に供したところ、プロリンと TOCN の組み合わせでは基質のピークが消失し、R 体のピークのみが観察された (図 2 の挿入図)。一方でプロリンのみの場合、基質のピークが残り、生成物もほぼラセミ体であった。

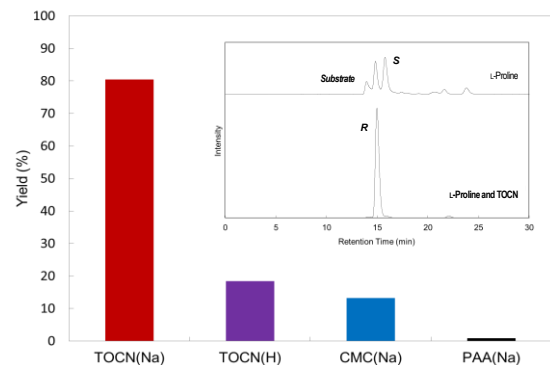


図 2 アルドール反応に与えるマトリックスの影響 (挿入図はキラル HPLC 分析結果)

これらの結果より、本反応条件では不斉誘起できないプロリン触媒であっても、TOCN が存在することで生成物の立体構造が制御され、高エナンチオ選択的な不斉反応が進行し得ることが示唆された。次に、同条件でプロリンと TOCN による触媒反応の経時変化を検討したところ、プロリンのみと比べて反応効率が大幅に向上した (図 3)。また、TOCN 存在下では、プロリンのみの反応では見られない 2 段階の反応挙動が確認された。詳細は不明であるが、TOCN との相互作用により異なる反応経路をとる可能性が示唆された。

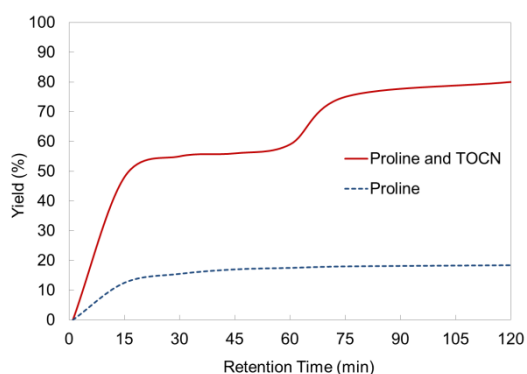


図3 触媒反応の経時変化

(2) TOCN とプロリンの協調的触媒反応

プロリンによる有機分子触媒反応における TOCN の役割について詳細に検討した。TOCN と同様に、分子内に多数のカルボキシ基を有する水溶性高分子のポリアクリル酸 PAA を供したところ、触媒反応はほとんど進行しなかった (図 2)。また、同じくカルボキシ基を有するが、結晶性ナノファイバーではなく高分子電解質のカルボキシメチルセルロース CMC でも反応性は低かった。TOCN を用いた場合であっても、Na 型をプロトン型にすると反応効率は劇的に低下した。よって、カルボキシ基とプロリン分子の単なる静電的相互作用ではなく、TOCN 結晶界面に集積したカルボキシ基のナノ界面構造が関与するプロリンまたは反応中間体との相互作用の重要性が示唆された。

続いて、他のアルデヒド基質を用いた反応を検討した (表 1)。様々な芳香族アルデヒドとアセトンによるアルドール反応を行ったところ、いずれの反応においても高エナンチオ選択的なアルドール生成物が得られた。

表 1 TOCN が不斉誘起するアルドール反応

Entry	Product	Yield	ee
1		99%	> 99.9%
2		19%	> 99.9%
3		96%	> 99.9%
4		24%	> 99.9%
5		47%	> 99.9%

しかしながら、収率には大きな差が見られ、特にベンズアルデヒドのパラ位をハロゲン基で置換した場合は極めて低収率となった。プロリンのみを触媒として用いた場合、立体選択性は低いものの、ある程度の生成物が得られることが確認されている。これらの結果より、プロリンと TOCN による触媒反応効率は基質の立体構造に大きく影響されることから、基質のアルデヒドが TOCN 結晶界面に吸着することで、効率的な触媒反応が起きている可能性が示唆された。

(3) QCM による吸着挙動解析

この機構解明のため、触媒だけでなく基質である 4-ニトロベンズアルデヒドに着目し、基質の TOCN 界面への吸着挙動を QCM でモニタリングした (図 4)。プロリンやアセトンとのエナミン中間体は TOCN に全く吸着せず、基質のみが速やかに吸着した。これより本反応系では、触媒ではなくナノセルロース界面が吸着基質と生成物の立体化学を決定している可能性が強く示唆された。TOCN 結晶界面のカルボキシ基がアルデヒドに何らかの立体障害・立体制約をもたらし、エナミン中間体が基質の一方のみに求核攻撃することで不斉触媒反応が進行すると推定される。

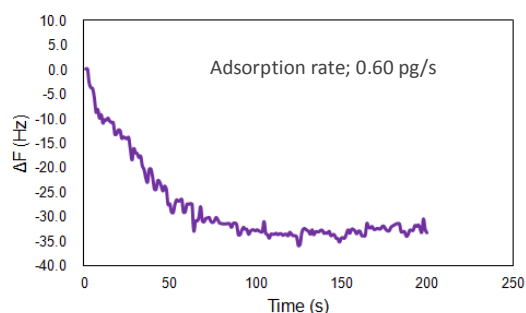


図 4 基質吸着を示す QCM プロファイル


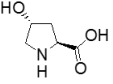
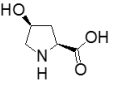



(4) プロリン誘導体による不斉合成反応

これまで L-プロリンと TOCN の組み合わせによる不斉反応を検討してきたが、次に各種プロリン誘導体の触媒機能についても検討した。0.20 mmol の *trans*-4-hydroxy-L-proline, *cis*-4-hydroxy-L-proline, L-pipecolic acid, L-azetidine-2-carboxylic acid, 3,4-dehydro-L-proline を各々添加し、40°C で 2 時間反応させた (表 2)。触媒種が異なっても TOCN が存在すると反応が進み、プロリンへの水酸基導入や主骨格を 5 員環から 4 員環または 6 員環に変更しても、触媒効率はほとんど変化しなかった。しかし、二重結合の導入によりやや低い収率を与えた。本来、触媒種のプロリンが触媒活性や生成物の立体制御に深く関与するはずであるが、本反応系では TOCN 界面で起こる何らかの相互作用により生成物の立体構造が制限され、高エナンチオ選択的な不斉触媒反応が進行することが改めて示唆された。

TOCN を用いない、L-プロリン単独のアルドール反応では、収率 16% でほぼラセミ体が

生成した。また、他のプロリン誘導体の単独使用でも収率やエナンチオ選択性は極めて低いことが報告されている。例えば、6員環構造の L-pipecolic acid は、触媒量 30 mol%、溶媒を DMSO、室温で 24 時間反応を行った場合でも収率は 10% 以下(エナンチオ選択性は n.d.) で、そもそも反応自体があまり進行しない。さらに、鎖状アミノ酸の L-valine と N-methyl-L-valine についても、同様に低い触媒効率が報告されている。これらより、環状アミンと TOCN 界面に吸着した基質との制御された相互作用が要因で、収率・エナンチオ選択性が共に向上する新機構が示唆された。

表 2 プロリン誘導体によるアルドール反応

Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield (%)	ee (%) / Isomer
1		99	>99.9/(R)
2		99	>99.9/(R)
3		99	>99.9/(R)
4		99	91.0/(R)
5		99	95.8/(R)
6		92	>99.9/(R)

本研究では、TOCN 界面への基質の吸着と、それに続くプロリンおよびプロリン誘導体との相互作用により、高効率で不斉反応が誘導される新規有機分子触媒反応が示された。特に、単独では十分な触媒機能を発現しない低濃度のプロリン系触媒であっても、TOCN 界面を反応場とすることで高い触媒効率が達成された。また、極低温・高圧など特殊な反応条件以外でも不斉反応の高発現が確認された。今後、ナノセルロース結晶界面を不斉反応場とする合成機構の詳細を解明し、グリーンケミストリーで期待の有機分子触媒反応の新戦略・新コンセプトを提案する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 北岡卓也、ナノセルロースが主役のマテリアル機能創発、ナノファイバー学会誌、査読無、Vol. 6, No. 1, 2015, pp. 25-28

[学会発表] (計 20 件)

- ① T. Kitaoka (招待講演), Combination of Nanocellulose and Nanomaterials for

Functional Applications, Anselme Payen Award Symposium, 251st American Chemical Society National Meeting & Expo., San Diego (U.S.A.), 2016 年 3 月 13 日

- ② T. Kitaoka (招待講演), Nanocellulose Architectures and Hybrid Nanomaterials, 9th International Paper and Coating Chemistry Symposium 2015, Tokyo (Japan), 2015 年 10 月 31 日
- ③ X. Jin, T. Kitaoka, Cooperative Asymmetric Organocatalysis with Proline and Nanocellulose, International Symposium on Wood, Fibre and Pulping Chemistry 2015, Vienna (Austria), 2015 年 9 月 10 日
- ④ X. Jin, T. Kitaoka, Proline-Mediated Organocatalysis on Wood Cellulose Nanofibers, International Symposium on Wood Science and Technology, Tokyo (Japan), 2015 年 3 月 16 日
- ⑤ T. Kitaoka (招待講演), Concept-Driven Materials Design of Glyco-Nanocomposites, Japanese-European Workshop on Cellulose and Functional Polysaccharides, Berlin (Germany), 2014 年 10 月 16 日
- ⑥ T. Kitaoka (招待講演), Synthesis and Heterogeneous Catalysis of Metal Nanocatalysts on TEMPO-Oxidized Cellulose Matrix, TAPPI International Conference on Nanotechnology of Renewable Materials, Vancouver (Canada), 2014 年 6 月 25 日

[図書] (計 2 件)

- ① 北岡卓也 (分担執筆)、日刊工業新聞社(ナノセルロースフォーラム編)、図解 よくわかるナノセルロース、ナノセルロースとアミノ酸で不斉合成, 2015, pp. 196-197

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：エナンチオマーの製造方法、エナンチオ選択性向上方法、エナンチオマー種の合成制御方法、エナンチオ選択性向上剤、及び複合体

発明者：金シン、舘林直子、北岡卓也

権利者：国立大学法人九州大学

種類：特許

番号：特許願 2015-182156

出願年月日：平成 27 年 9 月 15 日

国内外の別：国内

[その他]

生物資源化学研究室ホームページ

<http://bm.wood.agr.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北岡 卓也 (KITAOKA, Takuya)

九州大学・大学院農学研究院・教授

研究者番号：90304766