

キラル超分子触媒を用いる 異常エンド/エキソ選択的不斉 Diels-Alder 反応



K. ISHIHARA GROUP
green catalysis

化学・生物工学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ 波多野 学, 石原 一彰

研究開発の概要

Diels-Alder反応では、1,3-ジエンにオレフィンが付加して環状の化合物ができる。特に、シクロペンタジエンを用いる場合は、医薬品の鍵中間体となるノルボルネン骨格が構築できる。この際、橋架けの環状骨格に付いた置換基(CHO)の向きで、**エンド体**と**エキソ体**に区別される。エンド体とエキソ体の生成傾向は、用いる基質の構造と組み合わせに強く依存する。したがって、一般に**不斉触媒**を用いて、この**エンド/エキソ選択性をエナンチオ選択性と同時に同時に制御**することは難しい。

当研究グループは、この2つの立体化学を同時に自在に制御できるキラル超分子触媒の開発に成功した。メタクロレインとシクロペンタジエンの反応でキラル超分子触媒を用いると、**エンド:エキソ=83:17**と異常エンド体の方が遥かに多く生成した。しかも、**異常エンド体のエナンチオ選択性は99%ee**だった。

新規性・独創性

意外な結果を生んだ理由は、キラル超分子触媒が持つ**独特の構造**にある。本キラル超分子触媒は、**活性Lewis酸中心、キラルビナフトール配位子、嵩高いLewis酸配位子**という3種類の小分子ブロックからできていて、混ぜると自己組織化して、系中で簡単に調製できる。特に、嵩高いLewis酸配位子は、キラルビナフトール配位子から不斉転写されて**深く狭いキラルな空洞**を与えると同時に、フッ素原子の強い電子求引性に基づいてLewis酸活性中心のホウ素原子のLewis酸性を向上させる役割を持っている。嵩高いLewis酸配位子は、キラルビナフトール配位子の酸素原子とホウ素原子の間の非共有結合性の配位結合で保たれており、**深く狭いキラルな空洞に立体配座柔軟性が生じている**。この柔軟性が基質の包接と生成物の排除をスムーズに行うことの重要なポイントになっている。

応用例とその効果

メタクロレインに替わって、各種 α -ハロアクロレインの異常エンド選択的不斉Diels-Alder反応や α -無置換アクロレインの異常エキソ選択的不斉Diels-Alder反応も実現した。さらに、シクロペンタジエン、アクロレイン、メタクロレインの3成分競争反応条件では、**完全な基質選択性(>99:1)でアクロレインの反応制御に成功した(異常エキソ体, 95%ee)**。酵素のような基質特異性の発現である。

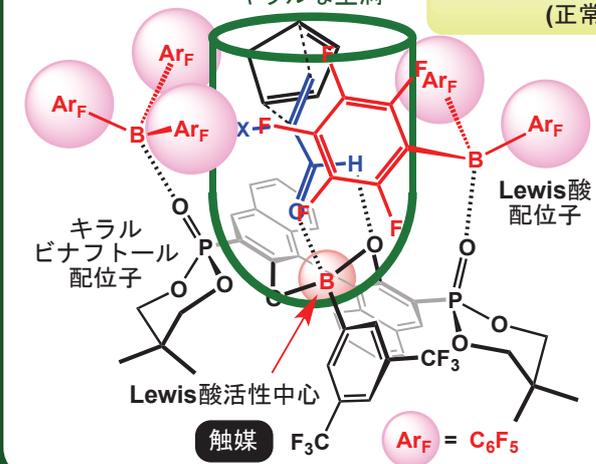
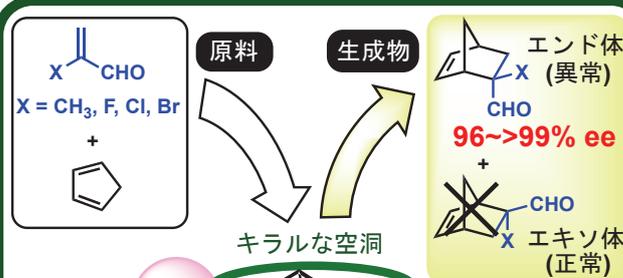
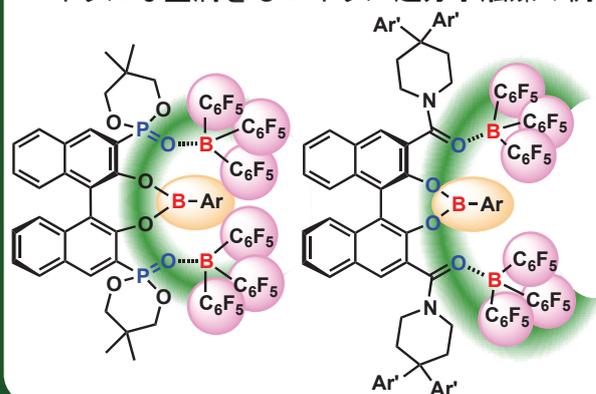
企業への期待

このキラル超分子触媒は、基質ひとつひとつの性質や形状に合わせて、3成分の小分子ブロックから最適な触媒を微調整できる“**テーラー・メイド**”触媒であり、従来の“**レディー・メイド**”な単一分子触媒では実現困難な異常な高次立体選択性を発現する人工酵素触媒といえる。天然酵素を凌駕する立体選択性や基質選択性を有することから、ターゲットを絞り込んだ医薬品開発分野や、ファインケミカルズ開発分野への採用を期待する。

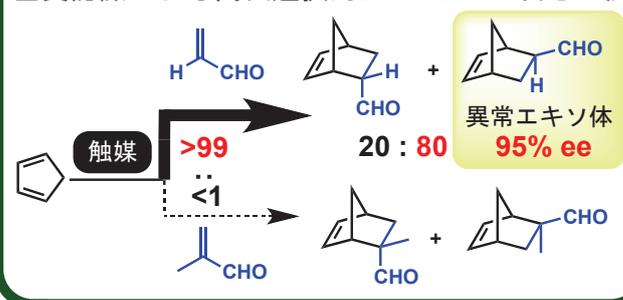
論文発表: *Angew Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12189–12192.

新聞記事: 化学工業日報1面(2011年10月28日)、日刊工業新聞13面(2011年11月3日)、日経産業新聞10面(2011年11月11日)

キラルな空洞をもつキラル超分子触媒の例



基質認識による高次選択的Diels-Alder反応の例



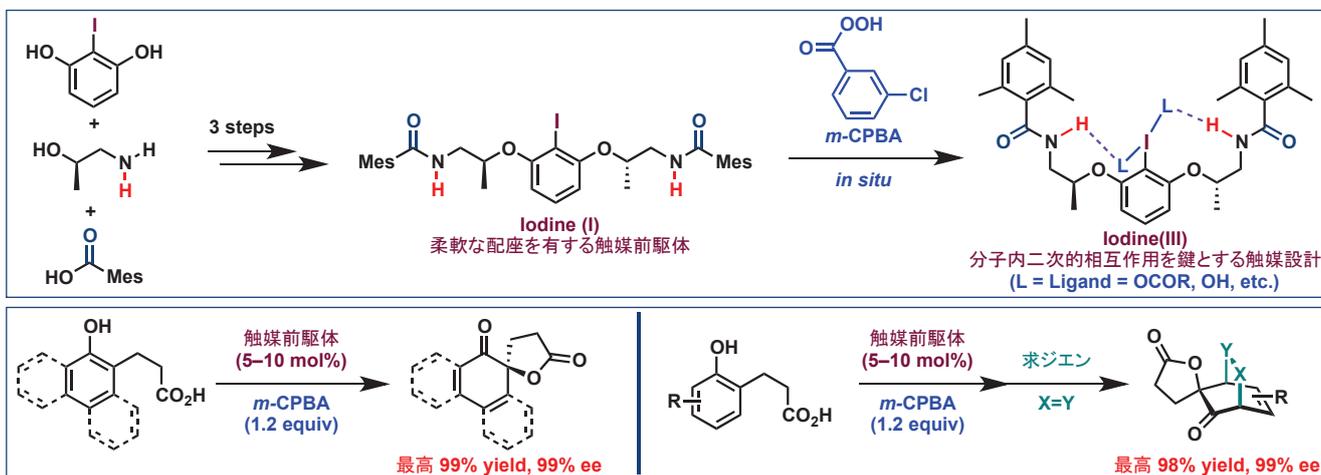
デザイン型キラル超原子価ヨウ素化合物を触媒に用いる 環境低負荷型不斉酸化反応



化学・生物学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ UYANIK Muhammet, 石原一彰

研究開発の概要

フェノール類の酸化的脱芳香型酸化反応は生理活性物質合成の鍵反応として非常に有用である。従来、この種の反応には毒性の強い重金属酸化剤や遷移金属触媒が用いられてきた。最近ではその代替元素として超原子価ヨウ素に注目が集まっている。しかし、光学活性超原子価ヨウ素を触媒的に用いる不斉酸化反応の報告は数例に限られている。当研究室でもエナンチオ選択的酸化的脱芳香型酸化反応に有効なキラル超原子価ヨウ素触媒の開発を行なっている。例えば、今回紹介する研究成果に用いた触媒前駆体は安価に入手可能なアミノアルコールをキラル源に僅か3段階で合成できる。触媒前駆体(1価)は、共酸化剤としてメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) の存在下、*in situ*で活性な不斉酸化触媒(3価)になる。この触媒設計では、分子内水素結合などの非共有結合性二次的相互作用を利用し、有効な不斉場を構築した。その結果、これまでの光学活性超原子価ヨウ素化合物を用いる不斉酸化反応の報告例の中で最も高い不斉収率(最高99% ee)で目的のスピロラクトン化合物を得ることに成功した。基質適応範囲も広く、様々な1-ナフトール、2-ナフトール及びフェノール誘導体の脱芳香型酸化反応に用いることができ、高い不斉収率で対応するスピロラクトンを得ることができる。今後、本研究成果の安全・安価で高効率な医薬品中間体合成への応用が期待される。

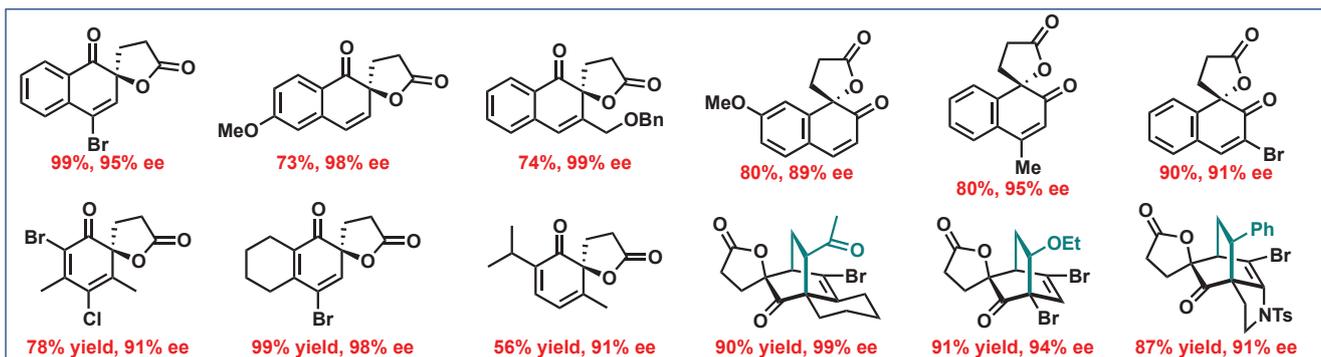


新規性・独創性

本手法は、(1)金属を全く用いず、(2)日本に豊富に存在する重要な輸出資源であるヨウ素を有効利用(元素戦略)、(3)過去最高の触媒活性とエナンチオ選択性を発現、(4)広い基質適応範囲等、様々な特色があり、従来の酸化的脱芳香型酸化反応と比較して極めて高効率かつ環境調和型反応である。

応用例とその効果

光学活性なスピロラクトン骨格は強力な抗癌剤として期待されるラクトノマイシン等、様々な生理活性物質のコア骨格となっている。本発明の方法を用いることで、生理活性を有する光学活性化合物のみならず、その類縁体の不斉合成も容易にできるので、抗生物質や抗がん剤等の様々な医薬品の探索が容易になると期待される。



特許出願

発明名称:「ヨードアレーン誘導体及びそれを用いた光学活性スピロラクトン化合物の製法」 発明者: 石原一彰、ウヤヌクムハメット、安井猛; 権利者: 国立大学法人名古屋大学; 特願2011-052572, 2011年3月10日 (PCT Int. Appl. WO2012055679, 06.03.2012)

π -カチオン相互作用を鍵とする銅(II)触媒を用いた 不斉環化付加反応



K. ISHIHARA
GROUP
green catalysis

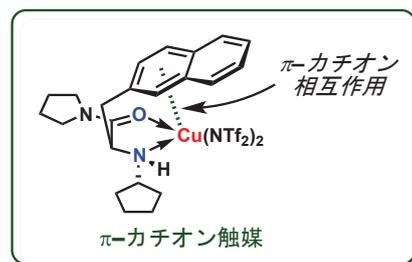
エコトピア科学研究所 環境システム・リサイクル科学研究部門 坂倉彰
化学・生物工学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ 石原一彰

研究開発の概要

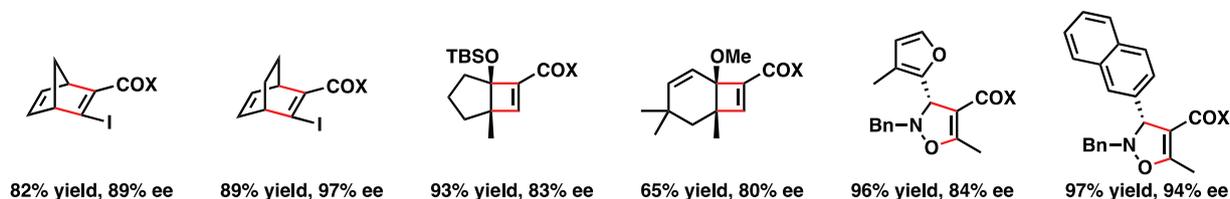
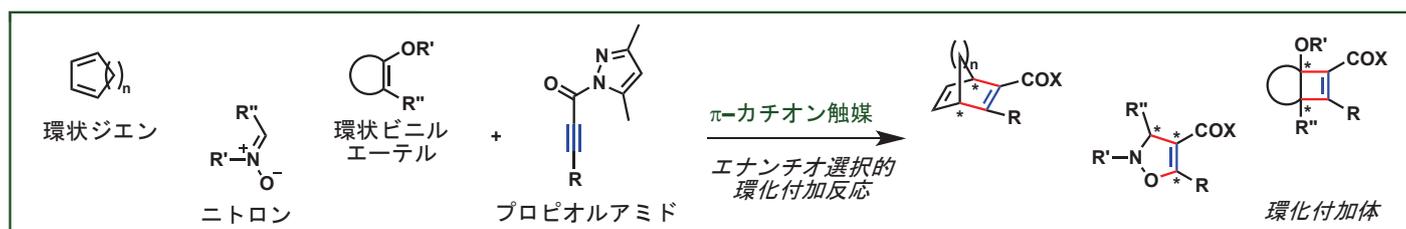
エナンチオ選択的環化付加反応は複数の炭素原子の立体化学を制御しながら複雑な炭素骨格を一挙に構築できるため、医薬品などの合成法として汎用されている。当研究室では本反応に有効なLewis触媒の精密設計を行い、弱い二次的相互作用である π -カチオン相互作用を鍵とするキラル銅(II)触媒の開発に成功した。

新規性・独創性

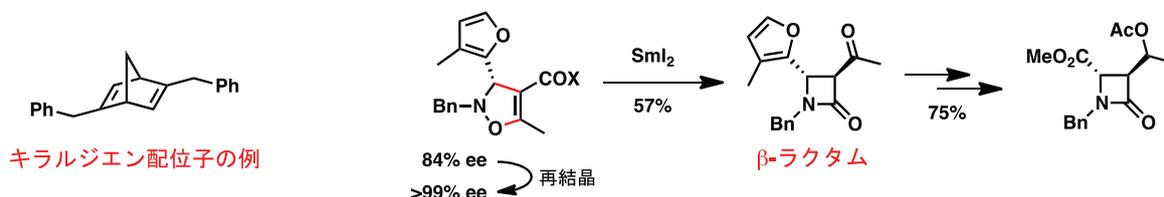
従来型のLewis酸触媒は、硬く嵩高い置換基によって反応の立体化学を制御するため、基質一般性に問題がある場合が多い。当研究室で開発した π -カチオン触媒は、弱い二次的相互作用を利用して柔軟性に富む優れた不斉反応場を構築するため、基質一般性が高い点が特長である。これまでアルキンのエナンチオ選択的環化付加反応の成功例はほとんど報告されていないが、当研究室で開発した π -カチオン触媒を用いれば、プロピオールアミドの環化付加体が高エナンチオ選択的に合成できる。



応用例



π -カチオン触媒はプロピオールアミドのエナンチオ選択的環化付加反応に有効である。環状ジエン、環状ビニルエーテルおよびニトロンとのDiels-Alder反応、[2+2]環化付加反応および[3+2]環化付加反応により、対応する環化付加体を高エナンチオ選択的に合成することができる。



環状ジエンとのDiels-Alder付加体として得られるキラルジエンは、ロジウムやルテニウムの不斉触媒におけるキラル配位子として有用である。また、ニトロンとの[3+2]環化付加体はヨウ化サマリウムを用いた還元により容易に β -ラクタムへと変換することができるため、医薬品などの合成への応用が期待される。

参考文献

- (1) Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 163; (2) Sakakura, A.; Hori, M.; Fushimi, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550; (3) Ishihara, K.; Fushimi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7532; (4) Ishihara, K.; Fushimi, M.; Akakura, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1049; (5) Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921.