

異種触媒のタンデムの利用による環境調和型不斉合成

著者	高部 園彦
発行年	2009-03-31
出版者	静岡大学
URL	http://hdl.handle.net/10297/4478

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19550105

研究課題名 (和文) 異種触媒のタンデムの利用による環境調和型不斉合成

研究課題名 (英文) Environmentally Friendly Asymmetric synthesis using a tandem catalysts

研究代表者

高部 圀彦 (TAKABE KUNIHICO)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：30022239

研究成果の概要：

医薬、農薬、香料などのバイオファインケミカルズの環境調和型不斉合成を行なうために、生体触媒、有機分子触媒、金属錯体触媒を同時あるいは連続的に使用して基質の連結反応を行なうことを目的として検討を行なった。その結果、有機分子触媒と生体触媒のタンデムのワンポット合成が可能であることが明らかとなり、高機能分子の効率的な構築を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：(分科)複合化学・合成化学 4702

キーワード：環境調和型反応、触媒的不斉合成、有機分子触媒、生体触媒、不斉 α -ヒドロキシメチル化、ワンポット合成、光学分割

1. 研究開始当初の背景

有機化合物の効率的な触媒的不斉合成法の確立は、農薬・香料等のファインケミカルズ分野のみならず、医薬・液晶などのスペシャリティーケミカルズ分野でも極めて重要な課題である。しかしながら、これまで開発されたキラル分子の合成法は、保護・脱保護、ドライ有機溶媒中、低温で行う場合が多く、その改善が強く求められている。異種触媒のタンデムの利用は有機合成の効率性を飛躍的に高めることが期待されているが、有機分子触媒をタンデムのに活用した研究は始まったばかりである。

これまで、我々は水中および有機溶媒中で機能を発揮する酵素触媒 (BC) について多く

の研究を行っており、興味ある結果を報告している。たとえば、リパーゼによる位置選択的な反応の開発 (*Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6293. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3267.)、リパーゼによる光学分割法を利用した Variabillin の最初の全合成 (*Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 909.)、超臨界 CO₂ 中での 1,3-ジオール類のリパーゼによる不斉非対称化 (*Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5175.) などを行ってきた。

また有機分子触媒 (OC) について、水のみでも高い機能を発揮するプロリン由来有機分子触媒を見出し、これを用いた Aldol 反応に成功した (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.)。さらに、生理活性天然物の不斉

全合成に金属錯体触媒 (MC)をしばしば利用している。

以上のように、2種あるいは3種の異なる触媒のタンデムの反応によるキラル分子の構築のための各触媒については、それぞれ十分な準備が整っており、本研究に着手した。

2. 研究の目的

研究の全体構想は「ハイブリッド環境調和型有機合成プロセスの開発」である。本研究課題で申請する「異種触媒のタンデムの利用による環境調和型不斉合成」は、これまでに研究してきた「酵素・人工酵素触媒・有機分子触媒」ならびに「有機金属錯体触媒」を組み合わせることで、極めて効率的な有機合成プロセスの構築を目指すものであり、全体構想の総まとめである。

これまで研究申請者らは、触媒的不斉合成の手法として、生体触媒 (酵素)およびデザイン型有機分子触媒を用いて有用物質合成の検討を行い興味ある知見を得てきた。しかしながら、これまでの手法は生体触媒と有機分子触媒を種々の反応に個別利用するものであった。今回の申請課題は、これまで研究を進めてきた生体触媒 (Biocatalyst, BC)、有機分子触媒 (Organocatalyst, OC)に、さらに金属錯体触媒 (Metal-complex catalyst, MC)を加えた、まったく機能の異なる3種の触媒を、同時あるいは連続的に反応媒体に加えて基質の連結反応を行うとともに、キラル分子の構築をワンポットで行うことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 医薬、農薬、香料などのバイオファインケミカルズの世界調和型不斉合成を行なうために、生体触媒、有機分子触媒、金属錯体触媒を同時あるいは連続的に使用して基質の連結反応を行なうことを目的として検討を行なった。

(2) 種々の薬理作用を有する

3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (DHPMs)は、アルデヒド、ウレア、アセト酢酸エステルの3成分の縮合反応である Biginelli 反応によって合成されるが、この反応に、本研究目的である異種触媒のタンデムの使用による効率的な不斉合成を検討した。

(3) δ -ラクトン類は生理活性物質の合成中間体として重要な化合物であり、シクロペンタノンの有機分子触媒的 α -ヒドロキシメチル化を鍵反応としたラクトン類の合成について検討した。

4. 研究成果

(1) ヒドロキシラクタムはリパーゼにより極めて効率的に光学分割されるが、目的の立体配置の化合物の収率は最大 50%であったので、副生する一方のエナンチオマーをアルカリ触媒によりラセミ化させることにより極めて高い収率で目的のエナンチオマーを得ることができた。さらに、この反応を利用して薬理活性を有するアルカロイドである *epi-lentiginosine* の合成を達成した。

(2) 骨格合成には、酸一塩基型有機分子触媒を用い、不斉導入には生体触媒を用いて検討した。骨格合成は酸一塩基型により進行したが、生体触媒による不斉導入は成功しなかった。

(3) アミノ酸系有機分子触媒としては、本反応にトレオニンが最も優れており、シクロペンタノン以外に6,7,8員環ケトンにも有効な触媒であることが明らかとなった。得られたヒドロキシメチルシクロアルカノンのバイヤービリガー反応を利用して δ および ϵ -ラクトンを合成した。この研究は香料として有用なジャスミンラクトンの合成にも利用できた。さらに、トレオニンを用いたシクロペンタノンの α -ヒドロキシメチル化反応によって得られる α -ヒドロキシメチルシクロペンタノンの ee は 82%であったので、ee を向上させるためにラセミ体のリパーゼによる光学分割を行った。その結果、リパーゼ (特に Lipozyme) により光学分割が効率的に進行することが明らかとなった。トレオニンによって得られた ee が 82%のヒドロキシメチル体を用いて ee の向上を目指して Lipozyme により酵素的な光学分割を行ったところ、目的物の ee を 96%まで向上することができた。上記の結果を利用して、有機分子触媒と生体触媒のタンデムのワンポット合成による環境調和型不斉合成反応について検討した。シクロペンタノンの

不斉ヒドロキシメチル化では収率 53% で、88% ee の目的物を得ることが可能となった。

以上の結果から、目的とした有機分子触媒と生体触媒のタンデムのワンポット合成が可能であることが明らかとなった。

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 3 件)

(1) "Organocatalytic α -hydroxymethylation of cyclopentanone with aqueous formaldehyde: Easy access to chiral δ -lactones" Mase, N.; Inoue, A.; Nishio, M.; Takabe, K. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, *19*, in Press.

(2) "Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (*S*)-nebracetam" Yamashita, S.; Mase, N.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (18), 2115-2118.

(3) "Total synthesis of (-)-2-*epi*-lentiginosine by use of chiral 5-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-one as a building block" Muramatsu, T.; Yamashita, S.; Nakamura, Y.; Suzuki, M.; Mase, N.; Yoda, H.; Takabe, K. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (51), 8956-8959.

[学会発表] (計 5 件)

(1) ○河野靖弘・井上 梓・間瀬暢之・高部 圀彦「有機分子触媒の不斉ヒドロキシメチル化を鍵反応とした光学活性ラクトン類の合成」日本化学会第 89 春季年会、2PC-007、日本大学、2009/3/28

(2) ○井上梓・西尾真輝・間瀬暢之・高部 圀彦「シクロアルカノンの不斉ヒドロキシメチル化を鍵反応とする光学活性ラクトン類の

合成」第 52 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、東洋大学、2PIV-6、2008/10/26

(3) ○野代尚靖・杵屋明日香・間瀬暢之・依田秀実・高部 圀彦「有機分子触媒的水中アルドール反応における長鎖脂肪酸の効果」日本化学会第 88 春季年会、1J3-27、立教大学、2008/3/26

(4) ○中村大輔・間瀬暢之・依田秀実・高部 圀彦「酵素をモデルとした酸-塩基有機分子触媒のデザインとその合成的利用」第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学、1P49、2007/11/10

(5) ○Nobuyuki Mase, Kaori Watanabe, Yusuke Nakai, Hidemi Yoda, Kunihiko Takabe, Fujie Tanaka and Carlos F. Barbas, III 「A Small Organic Catalyst with Hydrophobic Alkyl Group for Enantioselective Aqueous Direct Carbon-Carbon Bond Forming Reactions」Second International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability (International Conference on Asymmetric Organocatalysis)、PS-66、大津、2007/5/29

[図書] (計 1 件)

創薬支援研究の展望 シーエムシー出版
2008 年 第 2 編 プロセス化学系研究 第 1 章 水系反応の新展開 (間瀬暢之, 高部 圀彦)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~tnmase/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高部 圀彦 (TAKABE KUNIHICO)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：30022239

(2) 研究分担者

間瀬 暢之 (MASE NOBUYUKI)
静岡大学・工学部・准教授
研究者番号：40313936