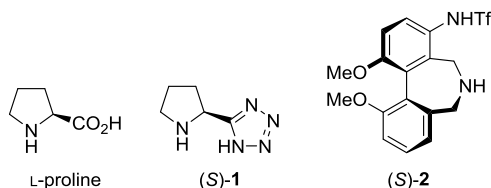


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

精密デザイン型酸塩基触媒の開発

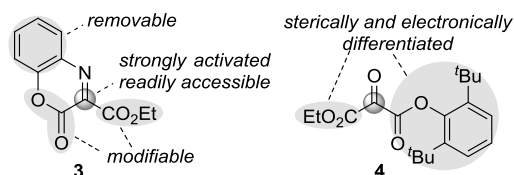
A01 班 加納 太一 (京大院理)

光学活性なアミンを有機分子触媒として用いるエナミン経由型の反応が、現在までに数多く報告されている。その中でもプロリンやその誘導体である(S)-1は、エナミン形成を担う二級アミン部位に加えて、同一分子内に酸性官能基を有しており、ブレンステッド酸として求電子剤の活性化も可能である。一方、我々の研究グループによって開発されたピアリアル型アミン有機分子触媒(S)-2は、汎用されているピロリジン型の触媒とは基本設計が大きく異なることから、様々なエナミン経由型の反応において、従来の触媒とは異なる反応性や選択性を示すことが見出されている¹。



アミン有機分子触媒によるエナミン経由型反応の中でも、重要な炭素-炭素結合形成反応であるマンニッヒ反応やアルドール反応は、精力的に開発研究が進められている。これらの反応において、求電子剤としてケチミンやケトンを利用すれば不斉四置換炭素の構築も可能であるが、基質の合成の困難さや反応性の低さから、その報告例は限られている。そこで、我々のグループでは、合成が容易かつ反応性の高いケチミン **3** やケトン **4** を利用した不斉四置換炭素の構築に取り組んだ(Scheme 1)。なお、これらの基質はそれぞれ立体的及び電子的に異なる二種類のエステル基で活性化されており、反応後にエステル部位を選択的に変換することが可能である。また、市販の原料から1~2段階で簡便に合成出来る。

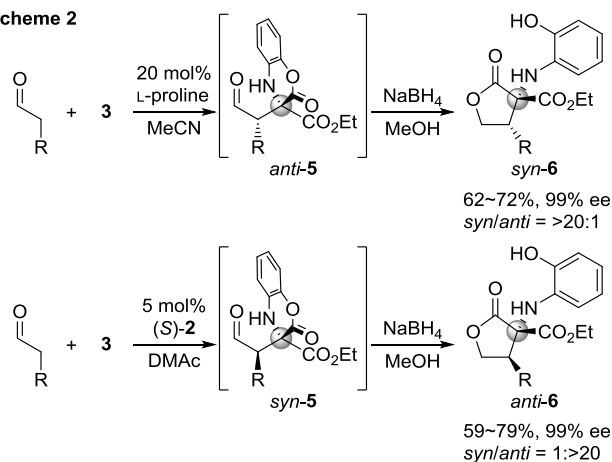
Scheme 1



1. ケチミンを求電子剤とする不斉マンニッヒ反応²
 プロリンを触媒として用いて、様々なアルデヒドと

ケチミン **3** との不斉マンニッヒ反応を検討したところ、非常に高いジアステレオ及びエナンチオ選択性で、アンチ体の生成物 **5** が得られた。生成物のホルミル基を系中で還元すると、ラクトンが巻き直されて、不斉四置換炭素を α 位に有した γ -ラクトン **6** が形成された(Scheme 2)。一方、触媒として(S)-2を用いると、逆のジアステレオマーが完全な立体選択性で得られた。

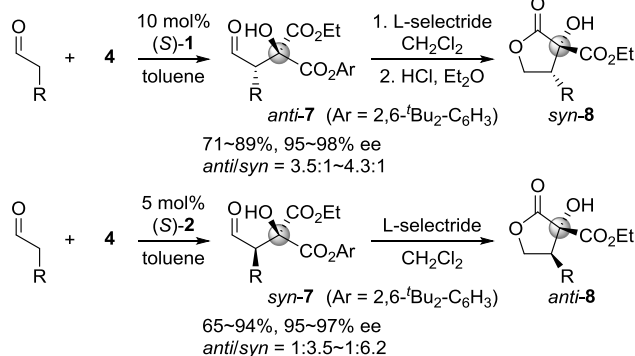
Scheme 2



2. ケトン求電子剤とする不斉アルドール反応³

プロリン誘導体である(S)-1を触媒としたアルデヒドとケトン **4** の不斉アルドール反応では、アンチ体の生成物 **7** が主生成物として得られた(Scheme 3)。生成物を L-selectride で還元した後に酸処理すると、アリールエステル部位が選択的に反応して γ -ラクトン **8** が得られた。本反応でも、触媒(S)-2を用いると、逆のジアステレオマーが得られた。

Scheme 3



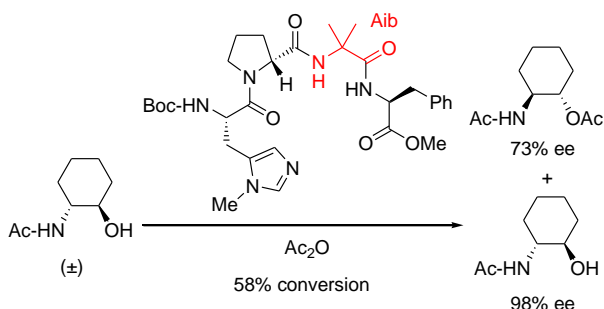
- (1) For reviews: (a) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465-5473. (b) Kano, T.; Maruoka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 1421-4138. (c) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 907-915.
 (2) Kano, T.; Song, S.; Kubota, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1191-1194.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

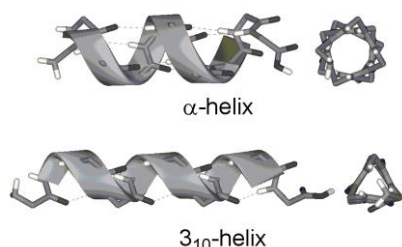
オリゴマーの配座自由度を制限する
 α, α -二置換アミノ酸
A02 班 田中 正一 (長崎大院医歯薬)

アミノ酸配列を自由に設計できる短鎖ペプチドは、テラーメイドの不斉触媒となる可能性を秘めている有機分子触媒の一群といえる。しかし、L- α -アミノ酸からなる短鎖ペプチドは、配座自由度が大きすぎ一定の二次構造をとりにくい欠点があり、試行錯誤あるいはコンビケムによるアプローチをしなければ、そのままでは論理的な有機分子触媒の設計・創製は、困難であろう。

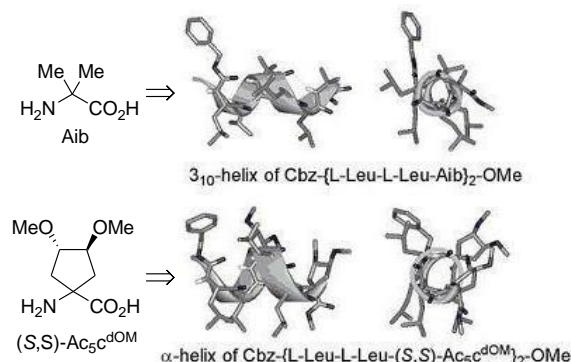
短鎖ペプチドの配座自由度を制限する方法として、 α, α -二置換アミノ酸の利用がある^{1,2}。 α, α -二置換アミノ酸は、通常のアミノ酸の α 位水素をアルキル基にて置換した化合物である。 α, α -二置換アミノ酸を短鎖ペプチドの中に導入するとそのペプチドは、配座自由度が制限され一定の二次構造をとることが知られている。例えばよく知られている S. J. Miller らのペプチド触媒も β -ターン構造構築のために二置換アミノ酸を利用している³。



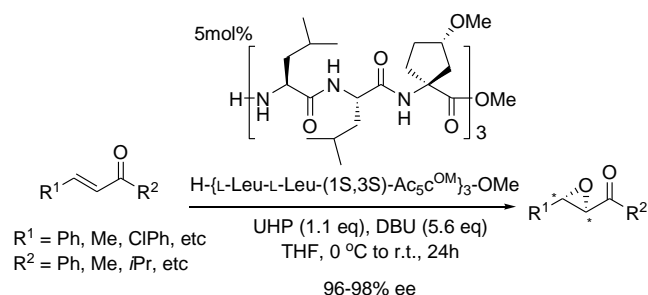
α, α -二置換アミノ酸として最もよく利用されているものが α -アミノイソブタン酸(ジメチルグリシン; Aib)であり、このアキラルな Aib を導入するとそのペプチドは、ヘリックス構造をとる。一般に、タンパク質の二次構造として知られているヘリックスが α -ヘリックスであるのに対して、Aib を導入した短鎖ペプチドは、 3_{10} -ヘリックスを優先して形成する。 α -ヘリックスがらせん1回転あたりアミノ酸3.6残基であり13個の原子からなる分子内水素結合の輪を形成するのに対して、 3_{10} -ヘリックスはらせん1回転あたりアミノ酸3残基であり10個の原子からなる分子内水素結合の輪を形成する。



我々は、キラルな α, α -二置換アミノ酸の設計・合成とそのペプチドの二次構造研究を行ってきた。そして、ペプチドのヘリカル二次構造の左右の巻き方は、 α 位の不斉中心がなくても側鎖上の不斉中心のみによって制御可能であることを、キラル環状二置換アミノ酸(S,S)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{dOM}}$ よりなるペプチドにより示した⁴。また、この環状二置換アミノ酸(S,S)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{dOM}}$ をL-Leuよりなるペプチドに導入すると、 α -ヘリックスを優先して形成することを見出した⁵。頻用されている二置換アミノ酸 Aib が、 3_{10} -ヘリックス形成能を有するのに対して、我々のキラル環状二置換アミノ酸(S,S)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{dOM}}$ は α -ヘリックス形成能を有すると考えられた。この環状二置換アミノ酸を導入した α -ヘリカル L-Leu ペプチドを有機分子触媒とすれば、短鎖ペプチドでのカルコン誘導体の不斉エポキシ化反応が可能となると考えた。



N末端フリーなペプチドを5mol%用いて、カルコンの不斉エポキシ化反応を検討すると、Aibを導入したペプチド触媒では、エポキシ化体の鏡像体過剰率は29–58% eeであったが、キラル環状アミノ酸($1S,3S$)- $\text{Ac}_5\text{c}^{\text{dOM}}$ を導入したペプチドでは、72–98% eeと極めて高い鏡像体過剰率のエポキシ化体が得られた。CDスペクトルあるいはX線結晶解析によりペプチド触媒の二次構造を調べると、低い鏡像体過剰率を与えたAibペプチドは、 3_{10} -ヘリックスを形成するのに対して、高い鏡像体過剰率を示したキラル環状二置換アミノ酸ペプチドは、右巻きの α -ヘリックスを形成していることが分かった。さらに、この α -ヘリカルなノナペプチドは、カルコン誘導体に対しても高い鏡像体過剰率のエポキシ化体を与えた⁶。キラル環状二置換アミノ酸を導入すると、そのペプチドは配座自由度が制限され α -ヘリックスを形成するようになり、さらにそのペプチドは結晶性が良くなることが分かった。



現在、さらに新規な環状二置換アミノ酸を設計・合成しその二次構造を解析することにより、論理的アプ

ローチにより未来指向の不斉有機分子触媒を設計・創製できるものと考え研究を進めている。

- (1) 田中正一, 有合化誌, **2002**, *60*, 125–136.
- (2) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349–358.
- (3) (a) Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784–6785. (b) Barrett, K. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2963–2966.
- (4) Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Maruyama, T.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2430–2439.
- (5) Demizu, Y.; Tanaka, M.; Nagano, M.; Kurihara, M.; Doi, M.; Maruyama, T.; Suemune, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 840–842.
- (6) Nagano, M.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3564–3566.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

佐藤 敏文 氏(A03 班)が平成 25 年 4 月 1 日をもって北海道大学・大学院工学研究院・生物機能高分子部門・分子機能化学分野・分子材料化学研究室・教授にご昇任されました。誠にありがとうございます。佐藤教授のご研究の益々のご発展を祈念しております。

◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts: 1st International Conference & 6th Symposium on Organocatalysis

A02 班 竹本 佳司 (京大院薬)

平成 25 年 5 月 27 日(月)~28 日(火)にかけて、本新学術領域が初めて主催する国際会議を滋賀県大津プリンスホテルにおいて開催しました。会場は琵琶湖湖畔に位置し、講演会場内外の景色と雰囲気はともにすばらしいものでした。また天候にも恵まれたこともあり、講演の合間に山湖の絶景に身と心を委ねながら最高の雰囲気の中で会議を執り行うことができました。本会議では、国外からは 6 名、日本側からは 14 名の講演者が有機触媒を中心に様々な触媒 (Inorganocatalyst?) を活用した分子変換反応や不斉合成に関する最新の研究成果が発表されました。27 日の午後には 41 件がエントリーされたポスター発表が若手研究者らにより活発に討論されました。特に、ポスドク・学生のポスター賞選考対象者は、日本人審査員のみならず、外国人講演

者の審査員からも多くの質疑やコメントをもらったので、貴重な体験ができたのではないかと思います。2 日間の会議中の参加者は、大学教員関係 77 名、企業関係 22 名、学生・ポスドク 71 名の総勢 170 名と予想を超える人数となり大盛況となりました。講演会場とポスター会場ともに最新の研究成果を巡っての熱い議論が交わされ、常に熱気に包まれていました。ご講演頂きました先生方ならびにポスター発表の皆様にご改めましてお礼申し上げます。27 日の晩には国内外から参加した研究者の親睦を深めるために懇親会を開催し、外国人講演者 6 名、日本人講演者 14 名を含む 84 名が参加し、最新の研究に関する情報交換をするとともに、新たなネットワーク作りと四方山話に華が咲きました。本会議で講演された外国人研究者はいずれも国際的に活躍されている著名な先生ばかりでしたが、会議あるいは懇親会会場は仲間意識に満ちあふれた非常にアットホームな雰囲気下で行われました。おそらく参加された国内研究者やポスドク・学生らもそのような雰囲気を感じてか、普段は個人的に話す機会を持たない外国人研究者にも気軽に声をかけ積極的にディスカッションする姿を多く見かけました。このように、本会議は、若干予期せぬハプニングも起こりましたが、2 日間を通して活発かつ和やかに進行し、実りの多い記念すべき第 1 回国際会議として無事に終えることができました。



<写真>会場内の様子

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp