

超酵素の創製を指向する新規多機能有機分子触媒の開発

Development of Novel Multifunctional Organocatalysts  
Directed towards Supra-Enzyme

(日本化学会推薦)

代表研究者	大阪大学	笹井 宏明	Osaka University	Hiroaki SASAI
共同研究者	大阪大学	滝澤 忍	Osaka University	Shinobu TAKIZAWA
共同研究者	大阪大学	松井 嘉津也	Osaka University	Katsuya MATSUI

Abstract:

Two types of chiral bifunctional organocatalysts which bear Lewis base unit and Brønsted acid unit in the single catalyst molecule have been developed to promote aza-Morita-Baylis-Hillman reaction. The suitably positioned acid-base functionalities on the catalyst molecule work synergistically to furnish the product with high enantioselectivity. In addition, we have also synthesized dendritic ligands containing two bis(imidazole) groups to develop an artificial enzyme with particular relevance to oxygen activating copper proteins. The ligand readily formed a dinuclear copper(I) complex with  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  which upon oxygenation at room temperature resulted in an intense green complex. The thermally stable complex displays spectroscopic features and reactivity patterns associated with the reported model complexes possessing a  $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-peroxo}$  dicopper(II) complex. The dendritic architecture is believed to enhance the thermal stability of the resulting dioxygen adduct.

## 研究目的

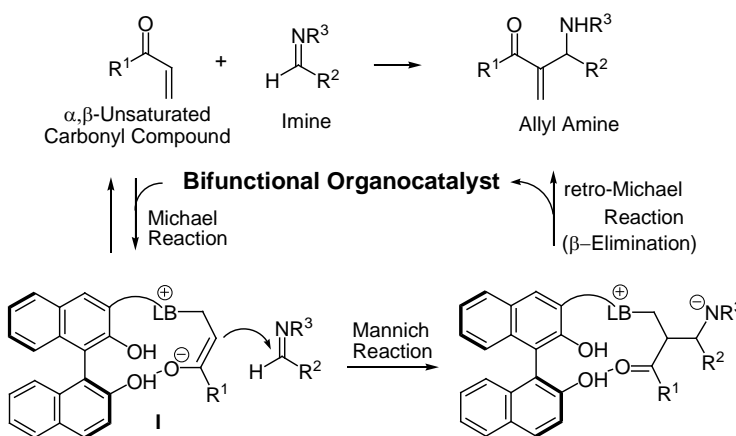
本申請者らは、複合金属不斉触媒を開発し、世界で初めての触媒的不斉ニトロアルドール反応や世界最高の効率で進行する Michael 反応等を見出している。この触媒による反応促進機構では、触媒を構成する複数の金属や配位子による協調的な多点制御作用が重要な役割を担っており、酵素的な作用機序を持つ触媒としても初めての例である。本研究では、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とイミンとの炭素-炭素結合形成反応である aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応に有効なブレンステッド酸-ルイス塩基型不斉有機分子触媒の開発を行った。また、多点制御機構を持つ触媒を樹木状のポリマーである dendron の空孔で構築し、酵素反応の再現を目指した。触媒を構成する複数の要素を精密制御して dendron の適切な位置に導入することにより反応を効果的に促進する触媒を開発できれば、酵素を凌駕する効率、安定性、汎用性を持つ「超酵素」への展開も可能と考えている。

## 研究経過および考察

### 1. 酸-塩基二重活性型不斉有機分子触媒の創製

我々は、触媒を構成する二種の金属が協調的に働いて反応を促進する複合金属不斉触媒を開発している。また、同種の金属を含有する不斉二核金属触媒を創製し、同一種の二つの基質の二重活性化に有効であることを明らかとしている。キラルな二核バナジウム触媒では、2-ナフトール誘導体の酸化的不斉ホモカップリング反応が効率よく進行する。この、二重活性化能を有する触媒研究の新发展として、aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応に有効な二重活性化能を有する有機不斉分子触媒の開発

研究を行った。本反応に有効な有機不斉分子触媒を構築するには、基質である  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を活性化する酸性および塩基性部位の不斉骨格への適切な位置への導入が重要と考えられる。光学活性 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) を母核として、



Scheme 1 Proposed Catalytic Cycle for the Bifunctional Organocatalyst mediated aza-MBH Reaction

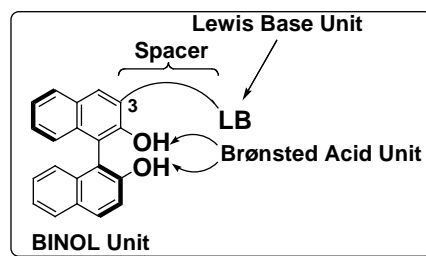


Fig. 1 Concept of novel bifunctional asymmetric organocatalyst

BINOL の 3 位からスペーサーを介して種々のルイス塩基を導入して検討したところ、ピリジルアミノ基あるいはジフェニルホスフィノ基を導入した不斉有機分子触媒 **1** および **2** を用いて、aza-MBH 反応が効率よく進行し、目的の生成物が高い光学純度で得られることを見いだした。それぞれの触媒を様々な基質を用いる aza-MBH 反応に適用した結果を Table 1 に示す。有機分子触媒 **1** と **2** は、様々な基質に対して相補的に働くことが多く、また優先して得られる生成物の絶対配置が異なる点も興味深い。触媒 **1** では、ナフチルフェニル軸に動的軸性キラリティーを持つことを  $^{31}\text{P}$ -NMR より明らかとした。また、触媒 **2** では、アミノ基とフェノール性ヒドロキシ基間の水素結合が、触媒分子のコンホメーションの固定に役立っていると考えられる。

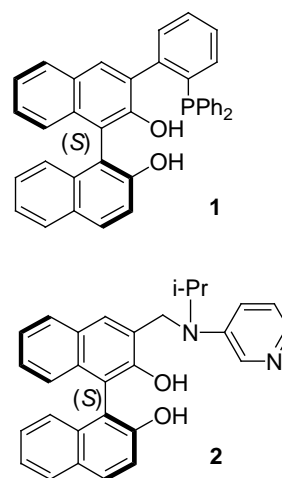
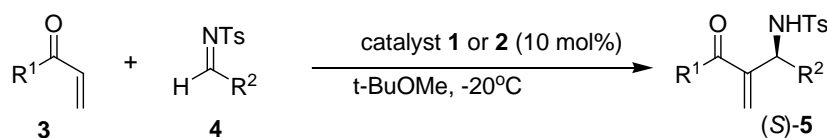


Fig. 2 Structures of Novel Bifunctional Organocatalysts

Table 1. Enantioselective aza-MBH reaction promoted by bifunctional organocatalysts.



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Using <b>1</b>			Using <b>2</b>		
			Time (h)	Yield of <b>5</b> (%) <sup>b</sup>	Ee of <b>5</b> (%) <sup>c</sup>	Time (h)	Yield of <b>5</b> (%) <sup>b</sup>	Ee of <b>5</b> (%) <sup>c</sup>
1	Me ( <b>3a</b> )	Ph ( <b>4a</b> )	216	97	87	168	93	87, <i>R</i>
2	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4b</b> )	144	90	92	60	96	95, <i>R</i>
3	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4c</b> )	168	quant	89	72	95	93, <i>R</i>
4	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4d</b> )	96	87	92	36	93	94, <i>R</i>
5	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4e</b> )	144	91	78	60	quant	91, <i>R</i>
6	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4f</b> )	240	82	89	192	90	90, <i>R</i>
8	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4g</b> )	192	quant	93	120	97	93, <i>R</i>
10	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4h</b> )	216	90	95	132	93	94, <i>R</i>
12	Me ( <b>3a</b> )	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4i</b> )	144	96	92	84	92	62, <i>R</i>
13	Me ( <b>3a</b> )	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4j</b> )	144 <sup>d</sup>	92	73	24	94	86, <i>R</i>
14	Me ( <b>3a</b> )	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4k</b> )	168	87	77	72	93	93, <i>R</i>
15	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	96 <sup>d</sup>	93	88	12	91	91, <i>R</i>
16	H ( <b>3b</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	72 <sup>d</sup>	95	83	36	95	94, <i>R</i>
17	Et ( <b>3c</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	144 <sup>d</sup>	87	89	96	88	88, <i>R</i>
18	Ph ( <b>3d</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	192 <sup>d</sup>	85	84	192	91	58, <i>R</i>
19	Me ( <b>3a</b> )	2-furyl ( <b>4m</b> )	72	93	94	48	quant	88, <i>R</i>
20	Me ( <b>3a</b> )	1-naphthyl ( <b>4n</b> )	360	85	90	288	88	70, <i>R</i>
21	Me ( <b>3a</b> )	2-naphthyl ( <b>4o</b> )	192	91	89	108	94	91, <i>R</i>

<sup>a</sup> Reaction time, isolated yield and ee were obtained by using **2** under optimal conditions (a mixed solvent system consisting of toluene and cyclopentyl methyl ether in a 1:9 ratio, -15°C).

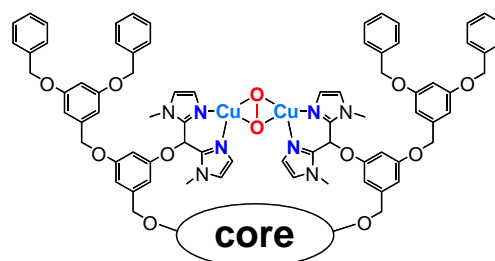
<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H or OD-H).

<sup>d</sup> Performed at -40°C.

## 2. 多点制御型触媒による酵素機能の再現

生体内において多くの反応は酵素によって、選択的にかつ効率的に促進されている。しかし一般に酵素は pH や温度に対する依存性が大きく失活しやすい、また大きな分子量にも関わらず反応に関与する触媒サイトは酵素分子中に一カ所のみであるといった欠点もある。酵素類似の機能を低分子量で安定な人工の触媒に付与することができれば、天然の酵素の欠点を補う超酵素の実現も可能と考えられる。そこで、多点制御型触媒による触媒創製の展開として、枝分かれしたポリマーであるデンドロンの内部に酵素の活性中心に類似の構造を導入した人工酵素をデザインした。酵素としては、反応活性部位の構造が明らかになっているカテコールオキシダーゼを取り上げた。カテコールオキシダーゼはカテコールを酸化させる酵素であり、活性点において  $\mu-\eta^2:\eta^2$ -ペルオキシ二核銅錯体を形成している。安定かつ活性な  $\mu-\eta^2:\eta^2$ -ペルオキシ二核銅錯体が合成できれば人工カテコールオキシダーゼとなりうる。しかしこれまでに人工的に合成された  $\mu-\eta^2:\eta^2$ -ペルオキシ二核銅錯体は、室温では分解する、または触媒活性に乏しいといった問題を有している。我々は、コア部位にメタ置換のベンゼン環を用いて、酵素カテコールオキシダーゼと同様な  $\mu-\eta^2:\eta^2$  型ペルオキシ二核銅錯体の形成に成功した。この二核銅錯体は、室温でカテコールオキシダーゼ活性を示す初めての人工酵素である。デンドロンの末端のベンジル基は、触媒サイトの保護と触媒の可溶性に寄与していると考えられる。デンドロンのコア部位を光学活性な糖誘導体に変換し、更に高活性な人工酵素の開発を進めている。



### 研究発表

#### 口頭発表

1. 田中浩一、松井嘉津也、堀井厚志、滝澤忍、笹井宏明；「新規多機能触媒による不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発(1)」、日本化学会第 86 回春季年会、(千葉、2006)
2. 松井嘉津也、滝澤忍、笹井宏明；「新規多機能触媒による不斉 aza-Morita-Baylis-Hillman 反応の開発(2)」、日本化学会第 86 回春季年会、(千葉、2006)
3. 笹井宏明；「新規スピロ型不斉配位子 SPRIXs の開発と、二重活性化概念に基づく新しいエナンチオ選択的触媒に関する研究」、日本化学会第 86 回春季年会、(千葉、2006)
4. S. Takizawa, K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, and H. Sasai, “Bifunctional Organocatalysts for enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction ” 18<sup>th</sup> International Symposium

on Chirality (Chirality-2006). (Korea 2006)

5. K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, and H. Sasai, "Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction", International Symposium on Organocatalysis in Organic Synthesis, (UK, 2006)
6. H. Sasai, "New Concepts for Immobilization of Asymmetric Catalysts", Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium, (Osaka, 2006)

#### 誌上発表

1. K. Matsui, S. Takizawa and H. Sasai; "Bifunctional organocatalysts for enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680-3681.
2. K. Matsui, S. Takizawa and H. Sasai; "Enantioselective Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction promoted by a heterobimetallic complex with a Lewis base" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1943-1946.
3. S. Takizawa, M. L. Patil, F. Yonezawa, K. Marubayashi, H. Tanaka, T. Kawai, and H. Sasai; "Micelle-derived polymer supports for enantioselective catalysts" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1193-1197.
4. K. Matsui, S. Takizawa and H. Sasai; "A Brønsted acid - Lewis base organocatalyst for the aza-Morita-Baylis-Hillman reaction" *Synlett*, **2006**, 761-765.
5. K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa and H. Sasai; "Conformational lock in Brønsted acid - Lewis base organocatalyst for the aza-Morita-Baylis-Hillman reaction" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 578-583.
6. M. L. Patil, C. V. L. Rao, K. Yonezawa, S. Takizawa, K. Onitsuka and H. Sasai; "Design and synthesis of novel chiral spiro ionic liquids" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 227-230.
7. D. Jayaprakash, S. Takizawa, T. Arai, and H. Sasai; "Development of efficient methods for the immobilisation of multicomponent asymmetric catalysts" *Journal of Experimental Nanoscience*, **2006**, *1*, 477-510.
8. S. Takizawa, J. Yogo, T. Tsujihara, K. Onitsuka and H. Sasai; "Optical resolution of tetra isopropyl-substituted spiro bis(isoxazoline) *i*-Pr-SPRIX" *J. Organometal. Chem.* **2007**, *692*, 495-498.
9. K. Wakita, G. B. Bajracharya, M. A. Arai, S. Takizawa, T. Suzuki, and H. Sasai; "Enantioselective glyoxylate-ene reaction using a novel spiro bis(isoxazoline) ligand in copper catalysis" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *in press*.
10. S. Takizawa, M. L. Patil, K. Marubayashi, and H. Sasai; "Development of new methods towards efficient immobilization of enantioselective catalysts" *Tetrahedron*, **2007**, *in press*.

11. 笹井宏明、滝澤忍、松井嘉津也（共著），「有機分子触媒の新展開」（監修；柴崎正勝），シー・エム・シー出版, **2006**, 231-242.