

## 窒素の特性を生かした有機触媒反応の開発

沖縄科学技術大学院大学 科学技術研究科 生体制御分子創製化学ユニット

田中 富士枝

### 1. はじめに

生物活性分子や生命機能解明に用いる機能性分子は、多くの場合、生体分子と相互作用するための構造単位として、酸素や窒素を含む官能基、ヘテロ環等を含む。新しい生物活性分子や機能性分子を開発していく上で、まず、それらの候補となる、多様な構造を持つ分子を合成する必要がある。それらの合成では、一般的に、官能基等が影響を受けないように、あるいは、副反応を抑える等のため、官能基を保護し、後に脱保護する工夫、また、官能基導入に関わる反応経路の工夫などが必要となる。官能基ごとに使う保護基も異なり、それぞれの分子の合成を個々に設計しなくてはならない場合も多い。さらに、分子の生物活性や生体分子に対する結合活性は、立体化学により違い得るので、単一のジアステレオマー、単一のエナンチオマーとして合成することが望まれる。従って、医薬の候補や生命機能解明に用いる分子の候補としての官能基化された分子を高効率的に合成するためには、官能基の存在に影響されない触媒や反応法の開発、また、種々の官能基を有する多様な一連の分子を、保護や脱保護の過程の必要性を最小限にとどめ、短行程で合成することに有用な反応法の開発が望まれる [1]。

本研究では、種々の官能基を有する多様な分子の高効率合成を可能にするための方法として、窒素の特性を生かした有機分子触媒の創製、探索、また、有機分子触媒を用いる分子変換反応法の開発を検討した。

### 2. 方法と結果

#### 窒素の特性を生かす触媒設計と反応設計

アミノ基は、その構造と環境に依存し、求核的に働き共有結合を生成する、非共有結合的相互作用においてプロトン受容体となる、あるいは、プロトン供与体となる等、機能が変わる。これらの性質を生かし、アミノ基が触媒機能の鍵となる触媒設計、すなわち、一級アミンや二級アミンが、求核的にケトンやアルデヒドと反応し、エナミンやイミン、イミニウムイオンを生成すること、また、プロトン化されたアミンが、酸として働くこと等を利用する触媒設計、反応設計を検討した。

#### 組み合わせによる触媒創製：不斉ヘテロディールスアルダー反応の開発

必要な機能を発揮する触媒を創製するためには、一分子中に必要な機能構造単位を全て含めるように設計した触媒候補分子をそれぞれ合成し評価する方法と共に、二種以上の触媒構成成分の組み合わせの探索、評価に基づく方法も利用可能であるはずである。一分子で機能すると考えられる触媒を個々に合成することに比べ、組み合わせから触媒を探索する方法は、触媒の合成に費やす試薬や時間等の資源を無駄にしない方法であると期待される。

本研究では、官能基を有するエノンと3-オキシオキシインドール（イサチン）との不斉ヘテロディールスアルダー反応を加速する触媒を、一級アミンや二級アミン化合物と酸の組み合わせ、また、さらにそこにチオウレア誘導体を加える組み合わせから探索した。アミンはエノンとジェノファイルカルボニル化合物の両方とイミン等を生成する可能性を有しているため、従来、エナミン機構に基づくエノンのヘテロディールスアルダー反応は困難であった。本研究では、組み合わせ触媒の探索により、特に、チオウレア誘導体を組み合わせることにより、アミンがジェノファイルカルボニル化合物イサチンと反応することを抑えることができた。その結果、反応系中でエノンからエナミンを生成させる不斉ヘテロディールスアルダー反応により、一連の官能基化されたスピロインドール構造を有するテトラヒドロピラノン誘導体を高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で合成することに成功した [2]。

### 親水性化合物の反応を水中で行なうための触媒設計

生物活性物質には、疎水性有機溶媒に溶けやすい分子もあるが、糖などの水に溶けやすく疎水性有機溶媒には著しく溶け難い分子も多い。生体中では、生理的条件下（すなわち水性溶液中）、酵素等により、水に溶けやすい分子が直接化学変換され得る。一方、従来の有機合成化学では、一般的に、水に溶けやすい性質を示す官能基を含む分子の場合には、保護基を用い有機溶媒に溶ける形に変換した後、あるいは、試薬を過剰に使わないために、水酸基等の水溶性に関わる官能基を保護した後、目的とする化学反応を行ない、後の段階で保護基を脱保護する等の合成経路が用いられてきた。水溶性の生物活性物質を高効率的に合成するためには、水に溶けやすい分子を、水中あるいは水性緩衝液中、疎水性の保護基等を用いずに、直接、化学変換する反応法の開発が望まれる。

水中での反応は、有機溶媒中での反応とは大きく異なる。有機溶媒中で機能するアミン触媒を、水中あるいは水性緩衝液中で用いる場合、一般的には、期待する触媒機能が得られない。この原因の一つは、アミノ基の $pK_a$ 値が溶媒に依存して変わるためであると考えられる。エナミン生成のためには、アミノ基が求核的に働く必要があり、そのためには、アミノ基がプロトン化されていない状態にあることが必要である。有機溶媒中でプロトン化されていないアミノ基であっても、水中でプロトン化されていると、その状態では求核的に働かない。また、有機溶媒中では酸触媒として機能する官能基であっても、水中では $pK_a$ 値が変わり、酸として機能しない場合も多い。

本研究では、アミノ基や含窒素官能基の置換基や構造を検討することにより、水中あるいは水性緩衝液中、エナミン機構により反応を加速する触媒の創製を検討した。例えば、アルキルアミノ基のかわりに、酸素置換アミノ基を有する触媒候補分子を合成し、水性溶液中での機能について検討し、触媒機能発揮のための要件について理解する端緒となる情報を得た。

### 3. まとめ

本研究では、穏和な条件下、種々の官能基を有する分子を、高効率的に合成、変換する方法の開発に関わる研究を行なった。本研究をさらに発展させ、分子構築の化学と科学の進歩や創薬に貢献したいと考えている。

謝辞：本研究を共に行なった共同研究者に感謝いたします。また、この研究は、アステラス病態代謝研究会研究助成金、文部科学省科学研究費補助金、および、沖縄科学技術大学院大学の日本政府により措置された研究費を利用して行なったものであり、感謝いたします。

### 4. 参考文献

- [1] 田中富士枝 MedChem News 2010, 20, 9. 田中富士枝 日本女性科学者の会学術誌 2009, 10, 1.
- [2] Hai-Lei Cui, Fujie Tanaka, Amine-catalyzed asymmetric construction of quaternary carbon centers, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12) (Nov. 12-16, 2012).