

## 最小人工金属酵素： $\pi$ -銅(II)錯体触媒が切り拓く新たな有機合成法 ～単離困難なアレンアミドの実用的不斉付加反応に成功～

### 【研究概要】

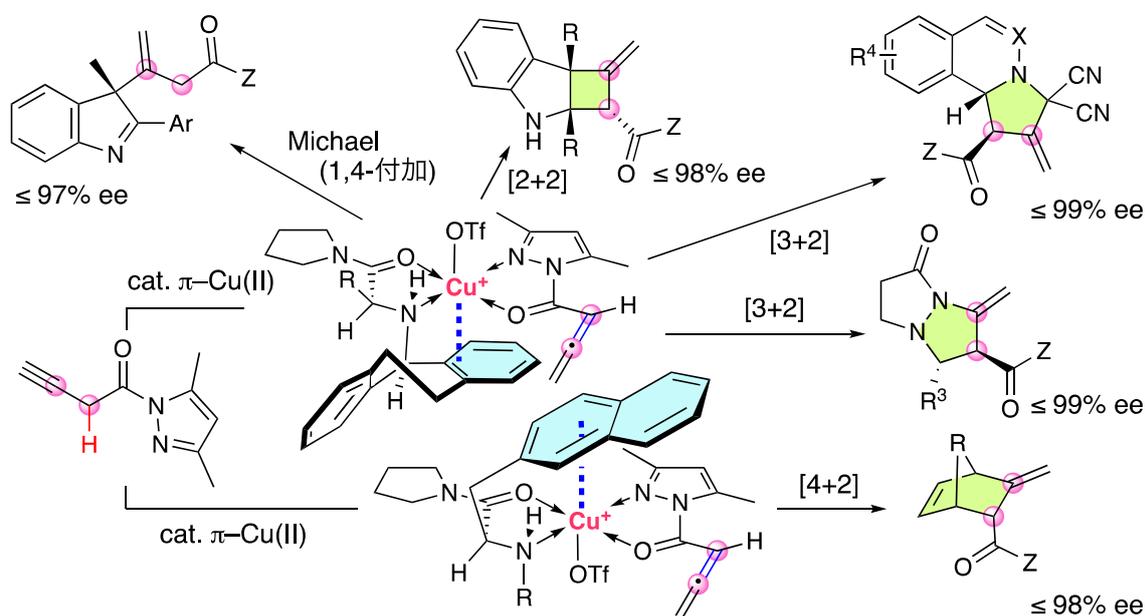
国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院工学研究科の石原 一彰 教授、郭 威威(カク イイ、GUO Weiwei) 博士後期課程学生、堀 将寛 博士(研究当時:博士後期課程学生)、小倉 義浩 博士(研究当時:博士後期課程学生)、西村 和揮 博士(研究当時:博士後期課程学生)、沖 光脩 特任助教、井改 知幸 准教授、八島 栄次 教授らの研究グループは、独自に開発した $\pi$ -銅(II)錯体<sup>注1)</sup>を不斉触媒<sup>注2)</sup>に用いて3-ブチン酸アミド<sup>注3)</sup>から単離困難なアレン酸アミド<sup>注4)</sup>を *in situ*<sup>注5)</sup>で発生させ、続く $\alpha, \beta$ -位置選択的<sup>注6)</sup>及びエナンチオ選択的<sup>注7)</sup>に付加反応を制御することに成功しました。得られる生成物は光学活性 $\beta, \gamma$ -不飽和カルボン酸誘導体であり、付加価値の高い複雑な骨格を持つ光学活性医薬品や香料などの探索研究の推進が期待されます。この $\pi$ -銅(II)錯体は石原らが以前に開発したモノペプチド<sup>注8)</sup>を配位子とする最小の人工金属酵素で、本触媒を今回の反応に適用することで、3-ブチン酸アミドからMichael付加体<sup>注9)</sup>、[2+2]環化付加体<sup>注10)</sup>、[3+2]環化付加体<sup>注11)</sup>、[4+2]環化付加体<sup>注12)</sup>をそれぞれ高い $\alpha, \beta$ -位置選択性と高いエナンチオ選択性で得ることに成功しました。例えば、シクロペンタジエンとの[4+2]環化付加反応によって得られる生成物は香料としての用途価値の高い白檀の精油成分である $\beta$ -サンタレン<sup>注13)</sup>の鍵合成中間体であり、その後の誘導は既知の方法を用いれば全合成が可能です。

本研究成果は、2023年11月30日付アメリカ化学会誌「Journal of the American Chemical Society」のオンライン版(オープンアクセス)に掲載されました。

## 【本研究のポイント】

- ・石原らは既に光学活性モノペプチドと銅(II)塩より調製される $\pi$ -銅(II)錯体触媒を開発し、様々な不斉反応の開発に成功している。
- ・石原らが開発済みの $\pi$ -銅(II)錯体触媒は光学活性モノペプチドと銅(II)塩より調製されることから、最小人工金属酵素と言える。
- ・不斉触媒に用いた銅はベースメタル<sup>注14)</sup>であり、元素戦略<sup>注15)</sup>に基づく触媒設計である。
- ・今回、 $\pi$ -銅(II)錯体触媒を用いて、単離困難なアレンアミドの実用的不斉付加反応の開発に成功した。
- ・ $\gamma$ 位に置換基のないアレニル種( $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHX}$ )は特に不安定なため、これまであまり有機合成に利用されてこなかった。今回、容易に合成・単離が可能なプロパルギル種( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{X}$ )を出発原料に用いて、 $\pi$ -銅(II)錯体触媒の存在下、*in situ*でアレニル種に異性化し、単離することなく、Michael、[4+2]環化、[3+2]環化、[2+2]環化の合計四種類の付加反応を $\alpha, \beta$ -位置選択的及びエナンチオ選択的に行うことに成功した。
- ・香料としての用途価値の高い白檀の精油成分である $\beta$ -サンタレンの形式的全合成<sup>注16)</sup>を達成した。
- ・生成する光学活性 $\beta, \gamma$ -不飽和カルボン酸誘導体は多様な化学変換が可能であり、医薬品探索研究の推進が期待できる。

## 【要約図】



## 【研究背景と内容】

石原らは2006年に $\pi$ -銅(II)錯体触媒に関する最初の学術論文を発表以降、アミノ酸由来のモノペプチドと銅(II)塩より調製される $\pi$ -銅(II)錯体触媒 **1** または **2** を用いて、アクリルアミド **3** やプロピオールアミド **4** の不斉環化付加反応、カルボン酸アミド **5** の不斉  $\alpha$ -ハロゲン化反応や不斉  $\alpha$ -アミノ化反応、不斉[1,3]及び[3,3]転位反応を達成しています(図1)。

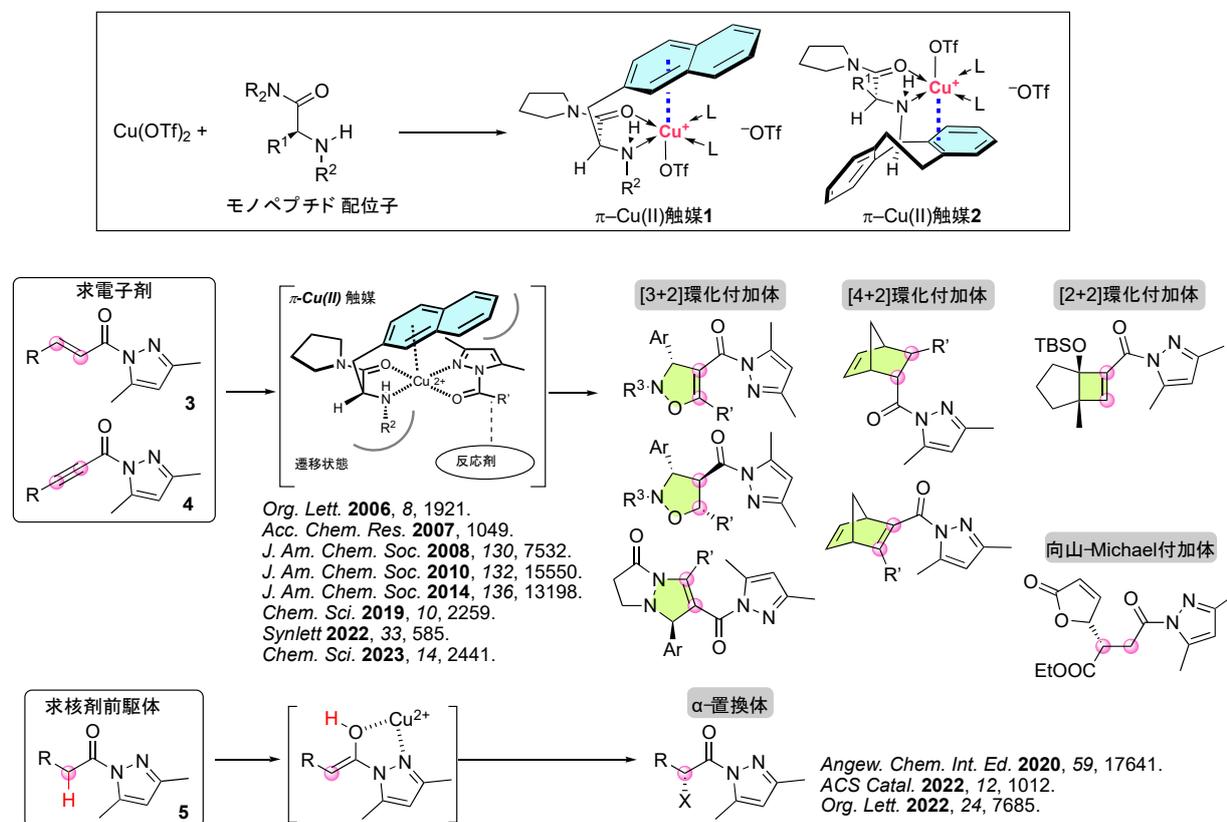


図1. 石原らがこれまでに開発した  $\pi$ -銅(II)触媒を用いる不斉反応の例

今回、石原らは 3-ブチン酸アミド **6** ( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CONR}_2$ ) のアレン酸アミド **7** ( $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CHCONR}_2$ ) への異性化を伴う  $\alpha, \beta$ -位置選択的、不斉[2+2]、[3+2]、[4+2]環化付加反応及び Michael 付加(1,4-付加)反応を開発しました(図2及び要約図)。

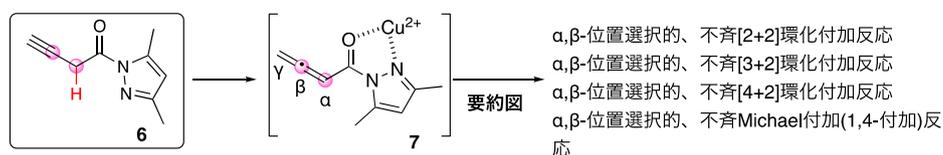


図2. 石原らが今回開発した  $\pi$ -銅(II)触媒を用いる不斉反応

## 【研究成果1:アレン酸アミド **7** を *in situ* で調製し、ワンポット<sup>注17)</sup>タンデム<sup>注18)</sup>型不斉反応に成功】

非常に不安定で扱いづらいアレン酸アミド **7** の合成・単離は難しく、その成功例は限られています。しかし、**7** の合成前駆体である**6**は市販の3-ブチン酸からワンポットで誘導でき、その単離収率は81%でした。石原らはこの点に着目し、 $\pi$ -銅(II)触媒を用いて3-ブチン酸アミド **6** を **7** に異性化させ、単離することなく連続的に  $\alpha, \beta$ -位置選択的、エナンチオ選択的[2+2]、[3+2]、[4+2]環化付加反応及び Michael 付加(1,4-付加)反応を起こさせることに成功しました(図 3)。例えば、シクロペンタジエンとの[4+2]環化付加反応によって得られる生成物は香料としての用途価値の高い白檀の精油成分である  $\beta$ -サントレンの鍵合成中間体であり、その後の誘導は既知の方法を用いれば全合成が可能です(図 3)。

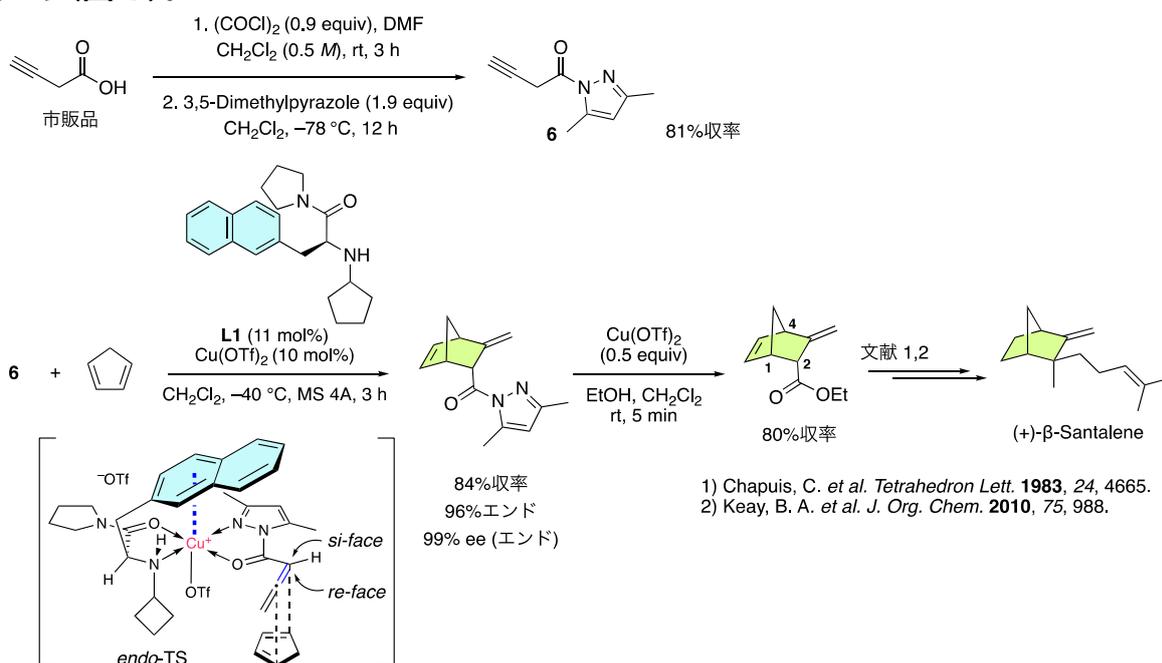


図 3.  $\alpha, \beta$ -位置及びエナンチオ選択的[4+2]環化付加反応を用いる  $\beta$ -サントレンの鍵合成中間体の不斉合成

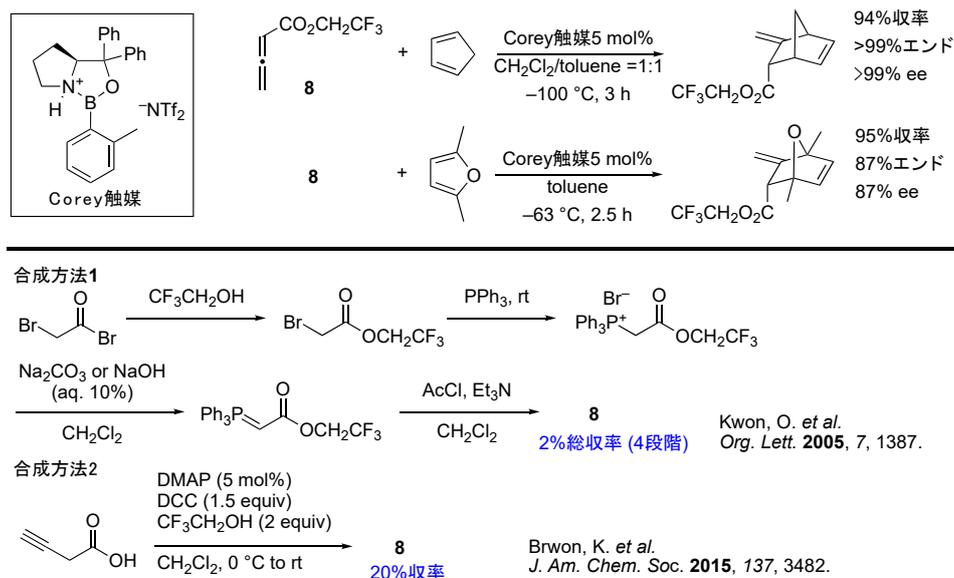


図 4. Corey らのアレン酸活性エステル **8** の  $\alpha, \beta$ -位置及びエナンチオ選択的[4+2]環化付加反応と **8** の合成方法

一方、ハーバード大学(アメリカ)のイライアス・コーリー 名誉教授らも自ら開発した不斉触媒を用いて、2010 年にアレン酸の活性エステル **8** のエナンチオ選択的[4+2]環化付加反応を報告しています(図 4)。しかし、活性エステル **8** は合成・単離が難しく、図 4 に示すように効率的な合成方法は未だ開発されていません。

このことから、今回、石原らが構造的に比較的安定な**6**を原料に用いて、*in situ* で不安定な **7** を発生させ、そのままワンポットで次の不斉反応に展開できたのは大きな成果と言えます。

### 【研究成果2: $\gamma$ -無置換アレン酸アミド**7**の $\alpha, \beta$ -位置及びエナンチオ選択的環化付加反応の開発に成功】

$\gamma$ -置換アレン酸誘導体はそれ自身キラルであり、キラル塩基触媒を用いる $\gamma$ -置換-3-ブチン酸誘導体のエナンチオ選択的異性化反応によって不斉合成が可能です(図 5)。 $\gamma$ -置換アレン酸誘導体を不斉合成できれば、続く[2+2]環化付加反応は $\beta, \gamma$ -位置及びジアステレオ選択的に進行することが知られています。また、続く[4+2]環化付加反応は $\alpha, \beta$ -位置及びジアステレオ選択的に進行することが知られています。また、アレニル基の $\beta$ 位にキラル Lewis 塩基触媒が求核付加し、キラル 1,3-双極子となって、 $\alpha, \gamma$ -位置及びジアステレオ選択的に[3+2]環化付加反応が進行する例も報告されています。しかし、 $\gamma$ -無置換アレン酸誘導体はそれ自身アキラルであり、続く付加反応のエナンチオ選択性の制御に成功した例はほとんどありません。一般的に、3-ブチン酸誘導体からアレン酸誘導体に異性化させるためには Brønsted 塩基触媒が必要であり、続く付加反応をエナンチオ選択的に制御するには別途キラル Lewis 酸触媒が必要になります。今回、3,5-ジメチルピラゾール由来の 3-ブチン酸アミド **6** を用いることにより、 $\pi$ -銅(II)触媒存在下

で異性化させ、続く環化付加反応の不斉誘導にも成功しました。その際、前例のほとんどない $\alpha, \beta$ 位置選択的に反応を進行させることに成功しました。

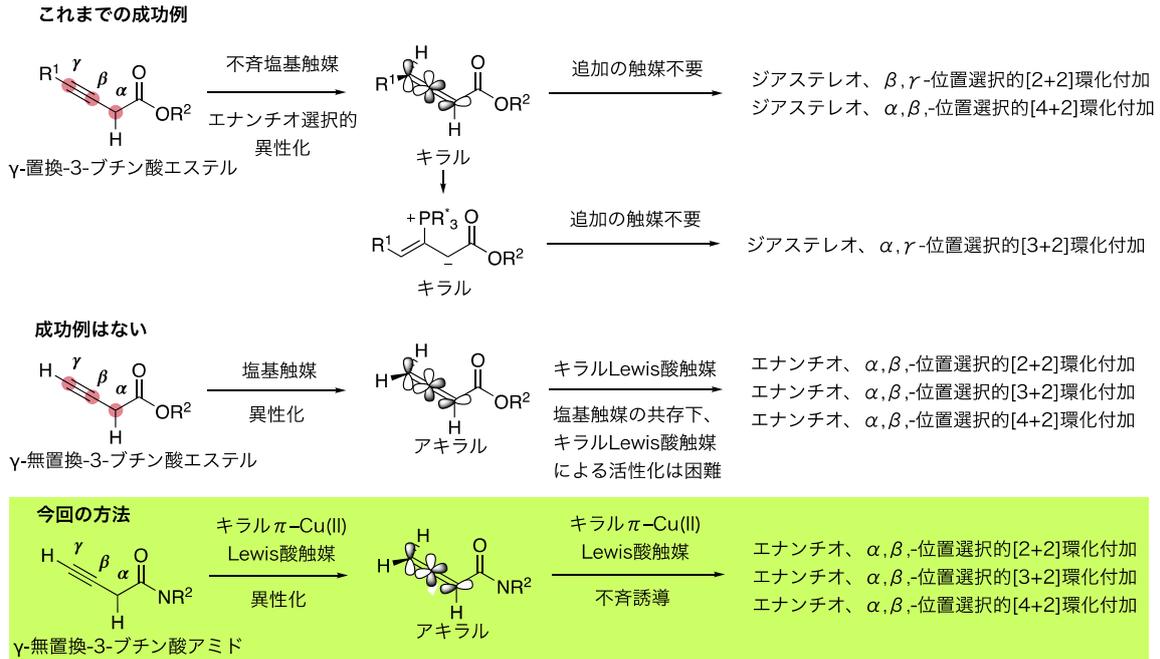


図 5. 3-ブチン酸誘導体からのタンデム型不斉付加反応の歴史的背景

### 【研究成果 3: 最小の人工金属酵素を用いて】

アミノ酸は酵素タンパクの最小単位です。アミノ酸由来のモノペプチドと銅(II)塩の 1:1 配位錯体を不斉触媒に用いて、前例のない 3-ブチン酸アミドの $\alpha, \beta$ -位置及びエナンチオ選択的タンデム型異性化/[4+2]環化付加、[3+2]環化付加、[2+2]環化付加、Michael 付加反応を達成しました。天然由来のアミノ酸を化学修飾し、絶対配置の異なる生成物の作り分けにも成功しました。化学合成の観点から、触媒の分子量はできるだけ小さい方が有利<sup>注19)</sup>であり、天然酵素の 100 分の 1 の大きさでも、不斉触媒として十分な機能を発現したことは興味深いです。

### 【成果の意義】

今回、最小の人工金属酵素とも言える  $\pi$ -銅(II)錯体触媒を用い、構造的に不安定なアレニル種の不斉反応の制御に成功しました。アレニル種の合成前駆体である 3-ブチン酸誘導体を用い、ワンポットタンデム型で反応を行うことにより、この難題を解決しました。成功の鍵は 3-ブチン酸と 3,5-ジメチルピラゾールのアミドを原料に用いた点にあります。こうすることで、アミドの $\alpha$ 位の酸性度を高め、 $\pi$ -銅(II)錯体触媒の作用だけで異性化と次の不斉付加反応がワンポットで制御できるようになりました。また、天然由来のアミノ酸を化学修飾することによって両方の鏡像異性体を作り分けることも可能になってきました。最後に、これらの成果は 2002 年に $\pi$ -銅(II)錯体触媒の研究を始めて以降、今日に至るまでの 22 年間の数々の発見の積み重ねの上に達成できた成果であることを申し添えさせていただきます。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもとで行われたものです。

## 【用語説明】

- 注1)  $\pi$ -銅(II)錯体:配位子の芳香族基やビニル基が銅(II)に配位した銅(II)錯体
- 注2) 不斉触媒:鏡像異性体を作り分ける触媒
- 注3) 3-ブチン酸アミド: $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CONR}^1\text{R}^2$
- 注4) アレン酸アミド: $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}-\text{CONR}^1\text{R}^2$
- 注5) *in situ*:単離・生成することなく
- 注6)  $\alpha,\beta$ -位置選択的:同一分子内に同じ官能基が複数存在する時、その位置の違いによって選択的に
- 注7) エナンチオ選択的:鏡像異性体のどちらか一方を選択的に
- 注8) モノペプチド:アミノ酸由来のモノアミド
- 注9) Michael 付加体:1,4-付加反応による生成物
- 注10) [2+2]環化付加体: $2\pi$ 電子系と $2\pi$ 電子系の環化付加反応で生成する四員環化合物
- 注11) [3+2]環化付加体: $3\pi$ 電子系と $2\pi$ 電子系の環化付加反応で生成する五員環化合物
- 注12) [4+2]環化付加体: $4\pi$ 電子系と $2\pi$ 電子系の環化付加反応で生成する六員環化合物
- 注13)  $\beta$ -サンタレン:香水やアロマセラピー製品、化粧品の香りづけに用いられるサンダルウッド(白檀)の精油成分
- 注14) ベースメタル:ベースメタルは、埋蔵量・産出量が多く、精錬が簡単な金属の総称。鉄、銅、亜鉛、錫、アルミニウムなど。卑金属、コモンメタル、メジャーメタル、常用金属、汎用金属とも言われる。
- 注15) 元素戦略:希少元素・有害元素の代替・戦略的利用技術基盤の確立を目的とする研究戦略
- 注16) 形式的全合成:今回のように、標的化合物の全合成を最後まで独創的な方法で達成したのではなく、既知化合物の合成までを達成し、既知化合物から標的化合物までの合成は文献に従い全合成できることを示す場合、これを形式的全合成と呼ぶ。
- 注17) ワンポット:一つの反応容器に反応物を順に投入することで他段階の反応を行う合成手法。
- 注18) タンデム:最初の一つの反応が引き金となって別の反応が連鎖的に起こる多段階反応。今回の研究成果では、異性化が引き金になって連鎖的に付加反応が起こる。
- 注19) 化学合成の観点から、触媒の分子量はできるだけ小さい方が有利:通常、触媒活性はモル量で比較するが、実際に加える触媒量は重量として量り取るので、分子量が小さいほど、少量でよいことになる。

**【論文情報】**

雑誌名:アメリカ化学会誌(*Journal of the American Chemical Society*)

論文タイトル:Tandem Isomerization/ $\alpha,\beta$ -Site- and Enantioselective Addition Reactions of *N*-(3-Butynoyl)-3,5-dimethylpyrazole Induced by Chiral  $\pi$ -Cu(II) Catalysts

著者:GUO Weiwei(院生)、堀 将宏(当時、院生)、小倉 義浩(当時、院生)、西村 和揮(当時、院生)、沖 光脩(特任助教)、井改 知幸(准教授)、八島 栄次(教授)、石原 一彰(教授)

DOI: 10.1021/jacs.3c10820

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.3c10820>