

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「触媒と環状分子とのハイブリッドによる高選択的有機合成反応の開発」

九州大学先導物質化学研究所

教授・國信 洋一郎

「指向性進化工学を駆使した Rh 連結バイオハイブリッド触媒の開発」

北海道大学大学院地球環境科学研究院

教授・小野田 晃

・トピックス

・業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介触媒と環状分子とのハイブリッドによる
高選択的有機合成反応の開発九州大学先導物質化学研究所・教授
A02 國信 洋一郎kuninobu@cm.kyushu-u.ac.jp

1. はじめに

同一の有機分子内には様々な種類の C-H 結合が多数存在するため、近年注目されている C-H 結合変換反応では、目的の位置の C-H 結合のみを変換するための位置選択性の制御が重要である。多くの C-H 結合変換反応では、遷移金属触媒の金属中心に配位できる、「配向基」と呼ばれる基質に含まれる配位性官能基が位置選択性の制御（および反応の促進）に利用されてきた。配向基を利用する C-H 結合変換反応にはいくつかの問題点があるため、それらの問題点を解決することを目的に、遷移金属触媒もしくは有機触媒と環状分子とのハイブリッド触媒系を創製することで、位置および立体選択的な C-H 結合変換反応の開発を目指して研究を行っている。

2. 環状分子による包接を利用する芳香族化合物の位置選択的なトリフルオロメチル化反応の開発（超分子相互作用の利用）

我々は、ヘテロ芳香族化合物への位置選択的なトリフルオロメチル基のようなフッ素官能基の導入反応の開発を行ってきた。従来は、ピリジンやキノリンのような六員環ヘテロ芳香族化合物に直接トリフルオロメチル化しようとする、反応可能なすべての反応点で反応が進行してしまい、位置異性体の混合物が生じてしまうという問題があった。その原因としては、反応性の高いトリフルオロメチルラジカルを利用していることが考えられたため、より反応性の低いトリフルオロメチルアニオン源を利用することを考えた。その結果、六員環ヘテロ芳香族化合物の 2 位¹⁾、4 位²⁾、およびベンジル位³⁾ 選択的な C-H トリフルオロメチル化反応の開発に初めて成功した。いずれの反応でも、六員環ヘテロ芳香族化合物に含まれる窒素原子を足掛かりに、Lewis 酸により六員環ヘテロ芳香環を求電子的に活性化することで、求核的なトリフルオロメチル化剤との反応を進行させることがポイントである。

ヘテロ芳香族化合物に比べて、芳香族化合物は位置選択性制御のための足掛かりとなる窒素原子のようなヘテロ原子をもたないため、芳香族化合物の位置選択的なフッ素官能基化反応の開発はさらに困難である。従来のトリフルオロメチルラジカルを用いる芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応では、位置異性体の混合物が得られてしまう(図中の(a))。また、Yu らは配向基を用いる位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を報告

しているが、反応点が配向基のオルト位に限られること、反応後に生成物から配向基をはずせないことが問題だった(図中の(b))。

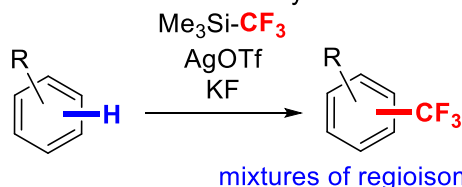
そこで、芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を実現するため、芳香族化合物を環状分子による超分子相互作用により包接し、望まない反応点を立体的に保護することを考えた(図中の(c))。

環状分子として安価で大量に入手容易なシクロデキストリンを用い、様々な置換芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応について検討したところ、高い位置選択性で芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応が進行することを初めて見出した⁴⁾。本反応では、トリフルオロメチルラジカルを用いているため、シクロデキストリンを添加しない系では位置異性体の混合物が得られるのに対し、シクロ

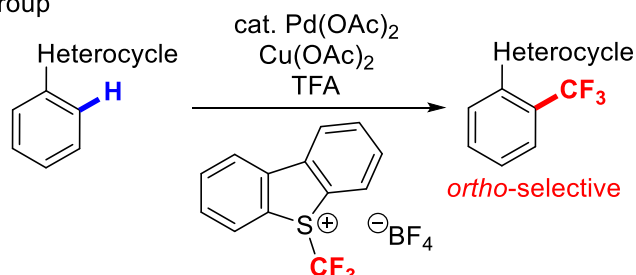
デキストリンを添加するだけで位置選択性を劇的に向上させることができた。また、基質によっては、シクロデキストリンを添加しないと、トリフルオロメチル基が一つ導入された生成物と二つ導入された生成物の混合物が得られるのに対し、シクロデキストリンを添加することで、トリフルオロメチル基の導入を一つに抑えることに成功した。

なお、本反応をグラムスケールで行なっても、収率が低下することなく、目的とするトリフルオロメチル化体が高位置選択的に得られることや、¹H NMR 実験により、反応溶媒中で基質がシクロデキストリンに包接されることを確認している。

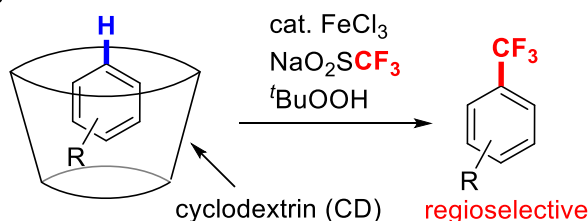
(a) Radical C-H trifluoromethylation



(b) *ortho*-Selective C-H trifluoromethylation using a directing group



(c) **This work:** Regioselective C-H trifluoromethylation using cyclodextrin as an additive



3. 参考文献

- 1) (a) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387. (b) Shirai, T.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1593.
- 2) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103.
- 3) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263.
- 4) Lu, X.; Kawazu, R.; Song, J.; Yoshigoe, Y.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4327.

 研究紹介指向性進化工学を駆使した
Rh 連結バイオハイブリッド触媒の開発北海道大学大学院地球環境科学研究院・教授
A01 小野田 晃akira.onoda@ees.hokudai.ac.jp

1. はじめに

多彩な反応性をもつ金属錯体触媒と、精緻かつ多様な反応場を提供するタンパク質を融合したバイオハイブリッド触媒は、従来にはない位置選択性・官能基選択性・基質選択性の付与が可能と期待される。これまでに、著者らは金属錯体をタンパク質の空孔内部に連結したバイオハイブリッド触媒を開発してきた。Cp*Rh 錯体は、種々の芳香族 C-H 結合官能基化を伴う反応に対して高い触媒活性を示す。そこで、Cp*Rh 錯体をバレル構造をもつニトロバインディン(NB) に連結したバイオハイブリッド触媒を高活性化するために、進化工学の手法を活用したハイスループットスクリーニング(HTS) 法の確立に取り組んだ¹⁾。

まず、反応性の高い Cp*Rh 錯体は、ロジウム(III)金属中心は高い求電子性のために、アミノ酸側鎖の配位により失活することが問題となる。そこで、潜在的触媒活性を有するジチオホスフェート配位子を含む新規 Cp*Rh 錯体を開発し、高活性な金属補因子をタンパク質へ導入する新規な手法を確立した²⁾。

この手法を活用して、Cp*Rh 錯体連結バイオハイブリッド触媒の HTS 法を構築した。マルトース結合タンパク質 (MBP) タグを用いたタンパク質精製を安価かつ大規模に実施するために、独自に調製したスターチアガロースレジンを用いたアフィニティー精製手法を確立し³⁾、融合タンパク質 mbpNB と Cp*Rh 錯体の連結段階を含むバイオハイブリッド触媒 mbpNB-Cp*Rh を得た。指向性進化工学のためのワークフローを図 1 に示す¹⁾。これにより、ランダム変異導入を行ったバイオハイブリッド触媒の変異体ライブラリを、96 ウェルプレートで効率的な調製が可能となる。オキシム **1** と 1,4-ジメトキシ-2-ブチン **2** の付加環化反応により生成するイソキノリン誘導体の 470 nm の蛍光強度を活性指標として評価した。

この HTS 系を用いて、NB の疎水的空孔の 23 残基に、ランダム変異導入を導入して指向性進化キャンペーンを実施した (図 2)。まず、98 番目のトレオニンがヒスチジンに変異した mbpNB(T98H)-Cp*Rh が得られ、1.5 倍の活性を示した。第二ラウンドでは、この T98H 変異体に 10 箇所のアミノ酸残基にランダム変異導入して、新たに 100 番目のロイシン、127 番目のリジンにそれぞれ変異が加わった二つの変異体を得た。さらに、第三ラウンドでは、T98H/K127E 変異体をテンプレートとし、4 箇所のアミノ酸残基に対して部位飽和変異を施し、活性が 2.2 倍に向上した mbpNB(T98H/L100K/K127E)-Cp*Rh 変異体を見出した。MBP タグを

含まないバイオハイブリッド触媒変異体 NB(T98H/L100K/K127E)-Cp*Rh でも触媒活性を評価し、変異導入前に比べて 4.9 倍の活性の向上を示した。本手法により、大腸菌の細胞表面に固定化したバイオハイブリッド触媒の活性向上も実証している⁴⁾。以上、活性の高い Cp*Rh 錯体を連結したバイオハイブリッド触媒の指向性進化のための HTS 法を確立した。本手法は、バイオハイブリッド触媒の幅広い反応開拓へ利用可能と考えている。

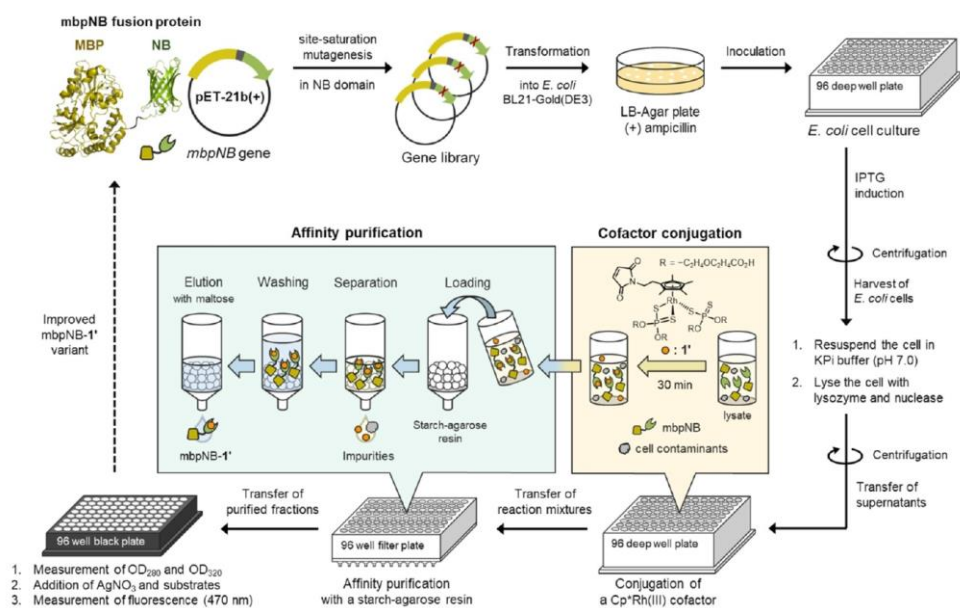


図1 バイオハイブリッド触媒の指向性進化工学のためのワークフロー¹⁾

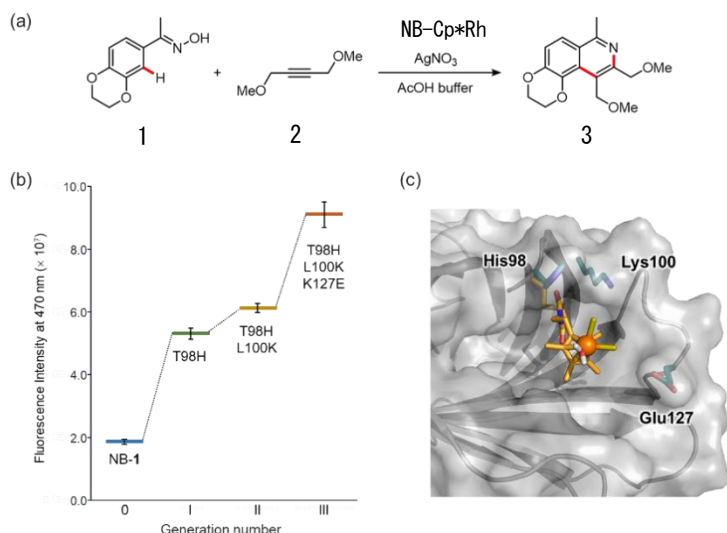


図2 a) バイオハイブリッド触媒 NB-Cp*Rh の指向性進化工学に用いた反応 b) 各変異体の活性 c) 活性に寄与する変異体¹⁾

2. 参考文献

- 1) S. Kato, A. Onoda, N. Taniguchi, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *ChemBioChem*, 22, 679-685. (2021).
- 2) S. Kato, A. Onoda, A. R. Grimm, K. Tachikawa, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *Inorg. Chem.*, 59, 14457-14463. (2020).
- 3) 特願 2020-126563
- 4) S. Kato, A. Onoda, A. Grimm, U. Schwaneberg, T. Hayashi, *J. Inorg. Biochem*, 216, 111352. (2021).

🔦 トピックス

・業績・報道・活動などの紹介

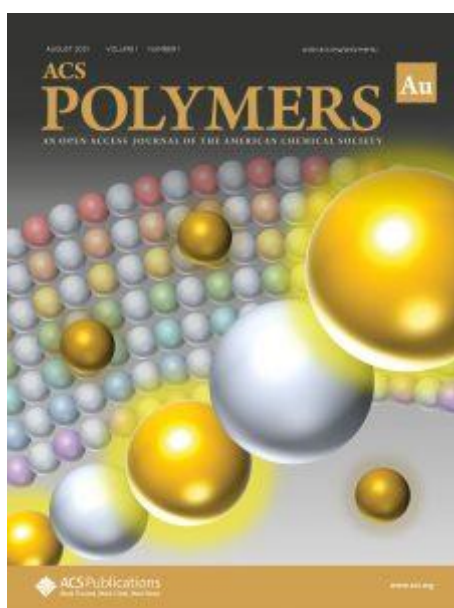
【受賞】

・伊藤寛晃助教（東大院薬・A03 協力）が 2021 年度（第 20 回）天然物化学談話会奨励賞を受賞
受賞業績「ペプチド系複雑天然物の固相全合成と類縁体群構築を基盤とした機能研究」

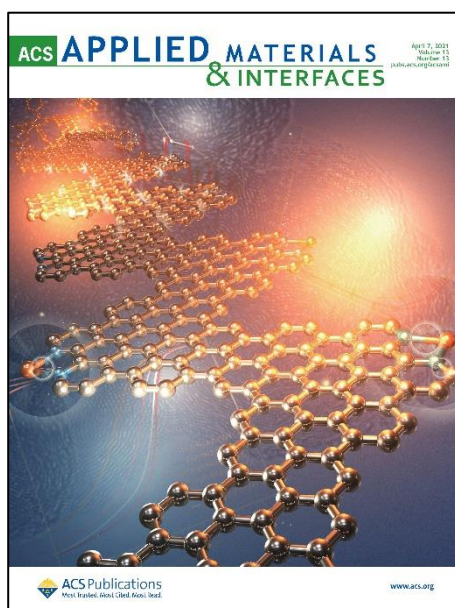
天然物化学分野もしくは生物有機化学分野において顕著な研究業績を挙げるとともに、将来、これらの分野で活躍することが期待される若手研究者を奨励することを目的として、天然物化学談話会より授与される賞です。

【論文誌・二次媒体での紹介】

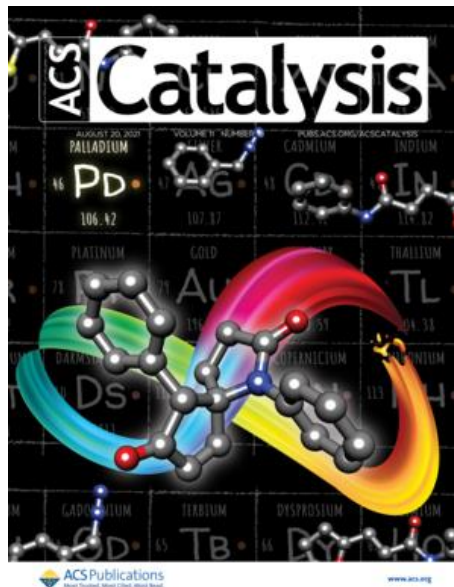
・大内誠 教授（京大院工・A03）らの研究成果（*ACS Polym. Au* **2021**, *1*, 10）が [Supplementary Cover](#) に選定されました。



・小野田晃 教授（北大院地球環境・A01）らの研究成果（*ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, *13*, 15101）が、Cover Picture に選定されました。



・武藤慶 講師（早大院理工・A02）らの研究成果（*ACS Catal.*, **2021**, *11*, 10429）が、Cover Picture に選定されました。

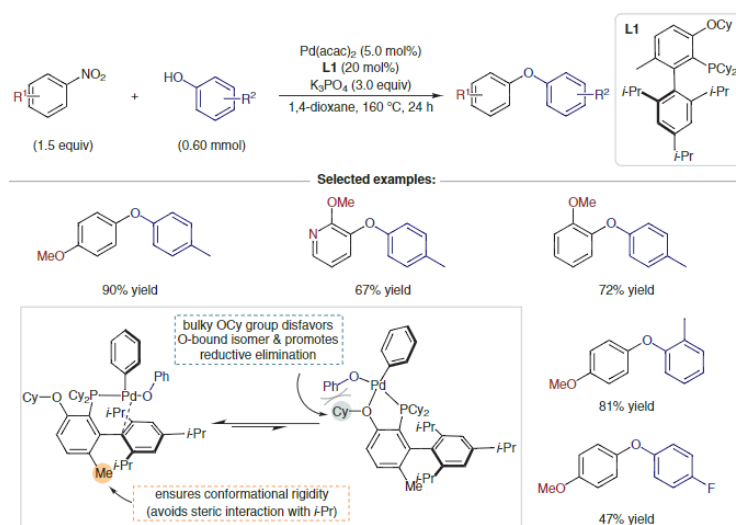


・中尾義亮 教授（京大院工・A02）らの研究成果（*Organometallics*, **2021**, *40*, 2209-2214.）が、*Synfacts* 誌（*Synfacts* **2021**, *17*, 1010）でハイライトされました。

Category
Metals in Synthesis
Key words
palladium catalysis
ligand design
nitroarenes
diaryl ethers

N. MATSUSHITA, M. KASHIHARA, M. FORMICA, Y. NAKAO* (KYOTO UNIVERSITY, JAPAN)
Pd-Catalyzed Etherification of Nitroarenes
Organometallics **2021**, *40*, 2209–2214, DOI: 10.1021/acs.organomet.1c00183.

Ligand Design for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Nitroarenes and Phenols



発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」 <http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)