

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成21年度採択分

平成24年 5月 29日現在

研究課題名（和文） **高性能有機触媒の創製と精密有機合成化学への応用**
研究課題名（英文） **Design of High-Performance Organocatalysts for Application to Fine Organic Synthesis**
研究代表者
丸岡 啓二 (MARUOKA KEIJI)
京都大学・大学院理学研究科・教授



研究の概要：高性能有機触媒の創製を目指すことによって、現在、世界中で急速に発展しつつある「脱金属触媒」としての有機触媒化学分野を本質的な意味で短期間にダイナミックに展開させる。

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機合成化学、有機触媒

1. 研究開始当初の背景

天然資源の乏しい我が国の将来にとって、高付加価値の新機能性材料や医薬品の創製に不可欠な知識集約型科学技術の発展とその産業の育成が重要であることは言をまたない。その基盤となるものは「有機合成化学」であり、その絶え間ざる育成は、今世紀も我が国が科学技術創造立国として世界的優位性を確保するうえで不可欠であろう。

2. 研究の目的

本研究では、近年、爆発的な発展を遂げている有機触媒分野において、これまでほとんど手掛けられていなかった「高性能有機触媒」の創製を目指す。それによって、現在、世界中で急速に発展しつつある「脱金属触媒」としての有機触媒化学分野を本質的な意味で短期間にダイナミックに展開させ、世界の有機触媒分野で国際的なリーダーシップを取ることにより、有機触媒研究の国際的トップ拠点を築きたい。

3. 研究の方法

本研究者らがこれまで携わってきた精密ルイス酸や有機金属触媒の合理的な触媒設計研究で得られた知見を活かし、本研究では他に類例を見ないような有機触媒の合理的な触媒設計を行う。すなわち、有機触媒の性能に応じて、「有機塩基触媒」、「有機酸触媒」、「有機酸塩基複合触媒」、「有機ラジカル触媒」という四つの研究項目に分けて、高性能有機触媒の合理的な設計と創製を目指すとともに、これらの過程で見出された高性能有

機触媒を駆使して、新たな精密有機合成反応を開拓する。また、研究の進め方として、「ゼロ（無）から1（有）を生み出す基礎研究」と「1から1万、10万を生み出す展開研究」の双方を目指すことにより、高性能有機触媒プロジェクトを強力に推し進めた。

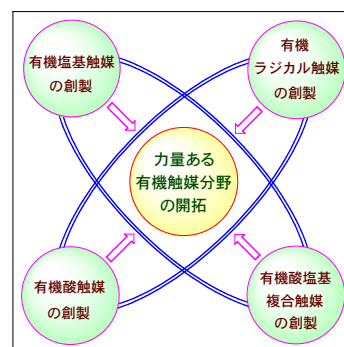


図1 高性能有機触媒プロジェクト

4. これまでの成果

(1) 高性能有機塩基触媒の創製と合成的応用：塩基の添加を一切必要としない中性条件下で進行する新たな不斉相間移動反応系を見出した。これまでの常識を覆す新たな発見であり、学術的に大きな意味を持つ。特に、塩基に不安定な基質の利用や塩基性条件下で容易にレトロ反応などの副反応を引き起こしてしまう反応へも適用可能となり、不斉相間移動反応の新たな可能性を切り開いた。また、触媒骨格に基質認識部位として水酸基を導入した二官能性キラル相間移動触媒を新たに創製し、本触媒が中性条件下での高活性触媒として機能することを明らかにした。さらに、触媒と基質複合体のX線結晶構造解析により、反応中間体の構造について詳細に検討し、有機触媒設計における一つの指針を示す非常に重要な知見を得た。

(2) 高性能有機酸触媒の創製と合成的応用：これまで不斉合成に利用できないと考えられていた非環状アゾメチンが、プロキラルな求電子剤として用いることができることを世界に先駆けて証明した。また同研究成果に基づき、求核剤にイソシアニドを用いた触媒的不斉 Ugi 反応の開発に初めて成功した。さらに、金属を共触媒として用いることにより酸触媒のみではなしえない反応の例として、銅・ジカルボン酸共触媒系における C, N-環状アゾメチンイミンのアルキニル化反応を開発し、四置換炭素を高立体選択的に構築することに成功した。

(3) 高性能有機酸塩基複合触媒の創製と合成的応用：プロリンやアミノスルホンアミド触媒を、 α -アミノアセトアルデヒドの不斉マンニヒ反応に活用することによって、1, 2-ジアミンのシン体とアンチ体を高立体選択的に合成に成功した。この手法を活用し、抗腫瘍活性を有するアゲラスタチン A の短段階合成を実現した。また、アミノスルホンアミド触媒のビナフチル骨格をより電子密度の高いビフェニルで置き換えた触媒の開発により、基質一般性の高い脂肪族アルデヒド間の交差アルドール反応が初めて成功した。本触媒はケトンやケチミンを求電子剤として用いた不斉アルドール反応や不斉マンニヒにも有効で、不斉四置換炭素を有する 3 級アルコールや α -3 級アミンの高立体選択的合成にも成功した。六員環キラル有機酸塩基複合型触媒の開発においては、環上の置換基による反応性及び選択性への影響が精査され、不斉マンニヒ反応において高収率・高立体選択性を得ることに成功した。またアントラセン骨格を導入した触媒においては、マイケル付加反応による四級化反応において、高い基質一般性と立体選択性の獲得に成功した。

(4) 高性能有機ラジカル触媒の創製と合成的応用：有機ラジカル触媒の創製は、非常にチャレンジングな課題であり、未だに世界的にも有機ラジカル触媒の発表がないことからその困難さは明らかであろう。昨年からの取り組んでいる新たな有機ラジカル触媒の創製研究では、幾つかの成果が出始め、明るい兆しが見え始めている。

5. 今後の計画

既に相間移動反応における水溶液の効果について詳細に検討していく中で、これまでの常識を覆す塩基の添加を必要としない中性条件下で進行する新たな反応系を見出す事に成功しており、今後、本反応系を利用した更なる環境調和型不斉合成反応の開発を展開していくとともに、本反応系に適用可能な新たな高活性キラル相間移動触媒の開発も行っていく。一方、酸触媒の創製においては、新たな概念の導入を目指す。具体的には、

基質の活性化部位となるアキラルなブレンステッド酸と不斉認識部位である配位子とが、自己集合によって活性な触媒となるような新しいシステムを開発する。アミン有機触媒を用いたエナミン経由型の反応では、三炭素原子ユニットであるアクリル酸エステルはその有用性に関わらず、その反応性の低さのためか求電子剤として共役付加反応には利用されてこなかったため、この実現化を計る。また、一級アミン有機触媒の創製研究において、有機酸などの添加剤をこれら非共有結合に変化を与える補助因子として利用し、触媒反応の高効率化、多様化を目指す。有機ラジカル触媒の創製においては、チイラジカル触媒やキラルアニオンを利用したカチオンラジカル環化反応の研究を推進する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

- (1) Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral *o*-Iodoanilides by Phase-Transfer Catalyzed Alkylations. S. Shirakawa, K. Liu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, *134*, 916-919.
- (2) Efficient Organocatalytic Cross-Aldol Reaction between Aliphatic Aldehydes through Their Functional Differentiation. T. Kano, H. Sugimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 18130-18133.
- (3) Generation and Exploitation of Acyclic Azomethine Imines in Chiral Brønsted Acid Catalysis. T. Hashimoto, H. Kimura, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nature Chem.* 2011, *3*, 642-646.
- (4) Design of Structurally Rigid *trans*-Diamine-Based Tf-Amide Organocatalysts with a Dihydroanthracene Framework for Asymmetric Conjugate Additions of Heterosubstituted Aldehydes to Vinyl Sulfones. S. A. Moteki, S. Xu, S. Arimitsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 17074-17076.
- (5) Enantioselective Base-Free Phase-Transfer Reaction in Water-Rich Solvent. R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 16620-16621.
- (6) Arthur C. Cope Scholar Awards (アメリカ化学会) (平成 23 年 8 月)
- (7) 紫綬褒章 (平成 23 年 11 月)
- (8) Humboldt Research Award (ドイツ、フンボルト財団) (平成 23 年 11 月)

ホームページ等

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/yugo/orgcat/index.html>