

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分
平成29年3月13日現在

次世代型有機分子触媒の創製と実践的精密有機合成への
応用

Design of Next-Generation Organocatalysts for the
Application to Practical, Fine Organic Synthesis

課題番号：26220803

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

次世代型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。特にラジカル化学分野の発展は全般的に遅れているため、次世代型有機ラジカル触媒の創製と機能創出研究を重点的に推し進めたい。

研究分野：有機化学

キーワード：有機合成化学、有機触媒化学

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。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。特に環境調和型有機合成のための有機分子触媒化学の発展を抜きにしては語れない。

2. 研究の目的

本研究では、各種の次世代型有機塩基触媒、有機プレンステッド酸触媒や有機多官能性触媒のデザインと触媒機能の創出に努めたい。特にラジカル化学分野の発展は全般的に遅れているため、次世代型有機ラジカル触媒の創製と機能創出の研究を重点的に推し進めたい。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」としての有機分子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、この分野で国際的なリーダーシップを取ることにより、有機分子触媒化学研究の国際的トップ拠点を築きたい。

3. 研究の方法

有機分子触媒の種類に応じて、「次世代型有機ラジカル触媒」、「次世代型有機塩基触媒」、「次世代型有機酸触媒」、「次世代型有機酸塩基触媒」という四つの研究項目に分けて、次世代型有機分子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

れた次世代型有機分子触媒を駆使して、実践的な精密有機合成反応を開拓する。取り扱う研究範囲が広いこと、現在、世界中で急速に発展しつつある分野のため、研究のスピードがきわめて重要であることを勘案して、本研究の研究体制を四つのグループに分けた。それぞれ的小グループが知恵を出し合い、緊密な情報交換体制を取ることにより、欧米型の一教授体制に比べ、日本の小グループ体制のメリットを最大限に活用したい。基礎研究と実用化研究の双方を目指すことにより、次世代型有機分子触媒プロジェクトを強力に推し進め、実りある多くの成果を生み出した。

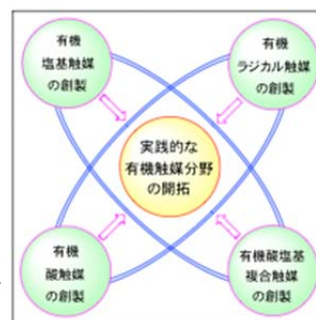


図1 次世代型有機触媒プロジェクト

4. これまでの成果

(1)次世代型有機塩基触媒:安価な4-ヒドロキシピロリジン为原料として、カラムクロマトグラフィのみで分離可能な2-トリアリールメチルピロリジンを新たな光学活性アミン有機触媒として開発し、不斉ベンゾイロキシル化や共役付加反応等の不斉触媒反応に有効であることを確認した。また、ローター型のホモジナイザーを固体-液体の二相系相間移動反応の攪拌に適用したところ、ホモジナイザーによる大きな攪拌速度に加えて、固体塩基を粉碎して表面積が大幅に増加され、固体-液体の二相系反応にお

いて著しい加速効果が認められた。一方、キラル相間移動触媒を用いるグリシンエステル誘導体の求核的芳香族置換反応において、芳香環基質としてアレーンクロミウム錯体を用いることにより求核的反応が円滑に進行し、 α -アリールグリシン誘導体が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。

(2)次世代型有機酸触媒：カルボン酸ならびにボロン酸を中心とした不斉酸触媒に関しては、その反応性・選択性に関して十分な知見が得られた。特にボロン酸を不斉酸触媒として用いる反応について、世界で初めての高エナンチオ選択的反応の開発に成功した。またその反応機構の解明にも取り組み、今後の精密な触媒設計に必要な指針を確立することができた。また全く新しい展開として、 π 酸である求電子的セレン種に高効率の不斉酸触媒としての性能を付与することに世界に先駆けて成功した。

(3)次世代型有機酸塩基触媒：ピナフチルアミン有機触媒に酸性官能基としてジフェニルヒドロキシメチル基を導入した有機酸塩基複合触媒は、酵素様のポケット内に反応中心を持つ。この特異な反応空間を利用して、不飽和ケトンへの共役付加反応において、先例のないアンチ選択性の獲得に成功した。また、シクロヘキサジアン由来のキラル酸塩基触媒を用いる不斉アルドール反応において、顕著な水の加速効果が認められた。理論計算による解析を行うことにより、水2分子が反応の遷移状態エネルギーを下げていることが判り、その代わりとなる各種のジオールを添加してみたところ、シス-2-ブテン-1,4-ジオールが更なる加速効果を有することが認められ、理論計算が新規合成反応の開発に有力なツールとなり得ることを示せた。

(4)次世代型有機ラジカル触媒：光学活性インダノール骨格を簡便に合成する手法を開発することにより、様々な不斉チルラジカルをスクリーニングできる体制を整えることができ、世界初の不斉ラジカル環化を達成した。一方、超原子価ヨウ素触媒を用いると、アルデヒドから温和な条件でアシルラジカルを発生できることを見だし、各種の不飽和エステルとの新たなラジカル共役付加反応を起こすことができた。また、超原子価ヨウ素剤を用いたラジカル反応の開発において、様々なラジカル活性種の効率的な発生法を見出し、医薬品の開発において重要な含フッ素置換基を種々の有機化合物に効率的に導入する手法を確立した。

5. 今後の計画

安価なヒドロキシプロリンを原料として用いた新規ピロリジン型キラルアミン触媒が、エナミン中間体を經由する不斉触媒反応に有効であったことから、その様々な誘導体の合成法を確立する。また、キラル相間移動

触媒を用いる α -ケトエステルと第一級アミンによる α -アミノ酸合成に取り組み、キラル相間移動触媒のアニオン対の効果を詳細に調べる。一方、酸触媒の創製においては、カルボン酸ならびにボロン酸を用いた不斉触媒の開発に加え、 π 酸である求電子的セレンを用いたキラル触媒に関しても、今後さらに触媒に関する知見を深め、幾つかの精密不斉合成反応に適用し、汎用性のある不斉 π 酸触媒とする。さらに、アミノ基を有するキラル相間移動型の複合触媒を新たに触媒設計して、分子内の適当な位置にアミノ基を配置することにより、別々に使うより、はるかに高い反応性や選択性が得られることを実証したい。有機ラジカル触媒の創製では、これまでの研究で確立されたインダノール骨格を有する不斉反応場をチルラジカル触媒系に適用し、新たな高エナンチオ選択的ラジカル反応を実現する。また、新たな骨格を有する超原子価ヨウ素剤を合成し、これまでにないラジカル反応の実現を目指す。さらに、新規N-ヒドロキシベンゾイミダゾール型有機ラジカル触媒の創製を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) A Chiral Electrophilic Selenium Catalyst for Highly Enantioselective Oxidative Cyclization. T. Hashimoto, *K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 5206-5209.
- (2) A Bulky Thiyl-Radical Catalyst for the [3+2] Cyclization of *N*-Tosyl Vinylaziridines and Alkenes. T. Hashimoto, K. Takino, K. Hato, *K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 8081-8085.
- (3) Tetraalkylammonium Salts as Hydrogen-Bonding Catalysts. *S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, Y. Kumatabara, A. Fukuda, Y. Omagiri, *K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 15767-15770.
- (4) Versatile In Situ Generated *N*-Boc-Imines: Application to Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Mannich-Type Reactions. T. Kano, R. Kobayashi, *K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 8471-8474.
- (5) Metal-Free C-H Bond Activation of Branched Aldehydes with Hypervalent Iodine(III) Catalyst under Visible-Light Photolysis: Successful Trapping with Electron-Deficient Olefins. S. A. Moteki, A. Usui, S. Selvakumar, T. Zhang, *K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, *53*, 11060-11064.
- (6) 高砂香料国際賞「野依賞」(有機合成化学協会) (平成 29 年 2 月)

ホームページ等

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