

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005 ～ 2008
 課題番号： 17065010
 研究課題名（和文） 精密酸塩基触媒を用いる官能基炭素分子の高度分子変換反応の開拓

研究課題名（英文） Development of Advanced Molecular Transformations of Functional Carbon Molecules using Fine Acid-Base Catalysts

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

研究者番号：20135304

研究成果の概要（和文）： 本研究では、天然資源の少ない我が国で炭素資源を有効に活用し、今世紀の社会を支える技術基盤となる環境調和型の実践的有機合成プロセスの確立に向けて、金属を有しない有機酸塩基触媒を独自に創製し、これを有機合成化学の根幹をなす各種の炭素-炭素結合形成反応に応じて精密に修飾することで、これまで及びもつかないような反応性・選択性（位置、立体及び官能基）を備えた基盤的炭素骨格形成反応の案出を目指した。具体的には、プロセス有機合成化学で理想的な反応と考えられているキラル相間移動反応分野の開拓を強力に推進する。光学活性ビナフチル由来のテトラアルキルアンモニウム塩を始めとする各種の光学活性アミン由来のアンモニウム塩など、新しい型のキラル相間移動触媒の設計とともに、それらを活用した各種の不斉合成反応など広範なアニオン型炭素-炭素結合形成反応を開発し、従来の有機金属反応剤を使わなくてもよい反応系を構築した。また、二官能基性有機触媒やキラルジカルボン酸触媒の合理的分子デザインにも着手し、幾つかの新規不斉合成反応を開発した。

研究成果の概要（英文）： The development of excellent synthetic organic reactions to prepare important materials is urgent to Japan, where natural resources are scarce, as a scientific and technological country in order to keep the international superiority in the field of pharmaceutical and chemical industries. In this priority area, we utilize the readily accessible carbon resources efficiently, and pursuit new carbon-carbon bond-forming reactions based on the truly efficient molecular transformations. Namely, the field of asymmetric phase transfer chemistry, which is regarded as a desirable approach in process synthetic organic chemistry, has been exploited by using chiral binaphthyl-modified quaternary ammonium salts for the development of new, efficient asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions. A rational design of chiral bifunctional organocatalysts and chiral dicarboxylic acid catalysts have been also realized for developing several new asymmetric methodologies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	42,100,000	0	42,100,000
平成 18 年度	46,500,000	0	46,500,000
平成 19 年度	20,400,000	0	20,400,000
平成 20 年度	20,400,000	0	20,400,000
総計	129,400,000	0	129,400,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：炭素資源、有機酸塩基触媒、高度分子変換、プロセス有機合成化学、キラル相間移動反応、光学活性アミノ酸、二官能基性有機触媒、キラルジカルボン酸触媒

1. 研究開始当初の背景

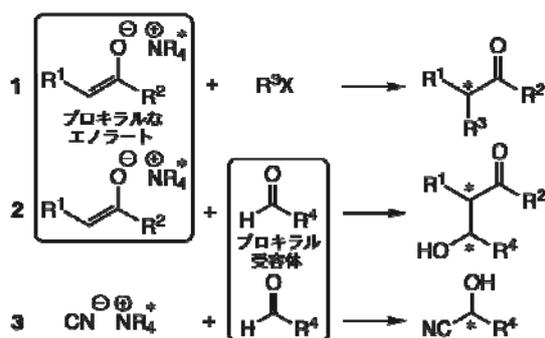
天然資源の乏しい我が国の将来にとって、炭素資源の有効利用に基づく、高付加価値の新機能性材料や医薬品の創製に不可欠な知識集約型科学技術の発展とその産業の育成が重要であることは言をまたない。その基盤となるものは「有機合成化学」であり、その絶え間ざる育成は、21世紀も我が国が科学技術創造立国として世界的優位性を確保するうえで必須となるであろう。これまで日本の科学技術の一翼を永続的に支えてきた「有機合成化学」の分野は成熟しつつあるが、その一方で、近年、増々重要性を帯びてきている「プロセス有機合成化学」の分野で貢献しうるに十分な体制となっていない現状が浮かび上がってくる。すなわち、我が国ではこれまで無数ともいえるほど多くの新しい有機合成反応が開発されてきているが、地球環境保全の必要性が声高に叫ばれている今、実用性はもとより安全性・環境調和やアトムエコノミー（原子効率）の条件を満たした「プロセス有機合成化学」に耐える真に有用な有機合成反応はほんのわずかしか見あたらないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、今世紀の社会を支える技術基盤となる環境調和型の実践的有機合成プロセスの確立に向けて、金属を有しない有機酸塩基触媒を独自に創製し、これを有機合成化学の根幹をなす各種の炭素-炭素結合形成反応に応じて精密に修飾することで、これまで及びもつかないような反応性・選択性（位置、立体及び官能基）を備えた基盤的炭素骨格形成反応の案出を目指す。具体的には、プロセス化学で理想的な反応と考えられているキラル相間移動反応分野の開拓を強力に推進する。また、広く有機塩基触媒の合理的分子デザインにも着手し、新規合成反応を開発したい。一方、現在汎用されているルイス酸に取って代わる、環境調和型有機酸触媒としてプロトン酸の有効利用にも取り組む。特にプロトンは配位子の導入が困難であるため、適切な触媒設計により選択性を引き出すための形あるプロトンの創製に挑む。また、本研究で生み出されるキラル有機酸塩基触媒を不斉炭素-炭素結合形成反応のみならず、不斉炭素-ヘテロ原子結合形成反応、不斉酸化還元反応等へと応用したい。

3. 研究の方法

本研究では、精密塩基触媒としての新規キラル相間移動触媒の創製と、それを用いる実践的不斉炭素-炭素結合形成反応の開拓を中心課題として研究を行う。具体的には、標的とする相間移動条件下での炭素-炭素結合形成反応を活性種と求電子剤の組み合わせに応じて1~3（下図参照）の三つに分類し、既に関連したスピロ型のキラルアンモニウム塩を起点として、以下のように進める。



- (1) スピロ型アンモニウム塩の構造の単純化を目指し、一方のビナフチル基をアキラルな置換型ビフェニル、さらにはかさ高い環状置換基で置き換えることから出発する。ここでは、本触媒がプロキラルなエノラートを活性種とする1, 2の形式の反応に極めて有効である点を考慮し、アルキル化及びアルドール反応における反応性、選択性を評価基準として、どこまで単純化が可能かを見極める。
- (2) (1)で構造を最適化した新規触媒を1, 2の形式に属する他の反応（マンニッヒやニトロアルドール反応）に適用し、その一般性について詳細に検討するとともに、触媒を安価に大量供給するための合成法を確立する。また、同様の基本骨格を有するホスホニウム塩を合成し、原子及び原子半径の違いが反応性、立体選択性にどう反映されるかを明らかにする。
- (3) 一方、これまでほとんど成功例のない3の形式の反応を相間移動条件下で実現するための触媒の設計にも取り組む。シアノヒドリン合成に代表されるこの形式の反応では、第一に、不斉要素を持たない比較的小さな陰イオン種が求核剤となるため、かさ高い置換基をうまく利用することでアンモニウム陽イオンの三次元構造を工夫し、適切な反応場を提供し得る触媒を作り上げる。
- (4) 第二に、求電子剤がプロキラルであるため、それを認識する能力を持つ置換基の望ま

しい位置への導入が必須となる。まず水素結合による相互作用を期待し、水酸基、アミド基の導入を考えている。

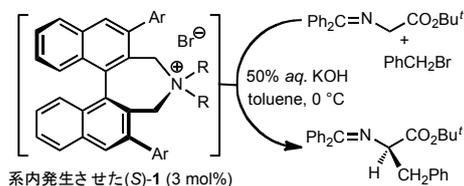
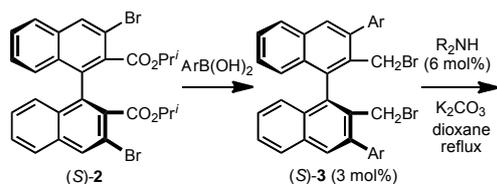
(5) (1) ~ (4) で得られた基礎的知見を集約し、さらに洗練された理想的触媒群を創製し、1 ~ 3 の様々な不斉炭素-炭素結合形成反応をプロセス化学に最適な形で実現する。特に、3 の形式の反応では、従来困難なケトン、ケチミン、不飽和カルボニル化合物を求電子剤とする系の確立を積極的に進める。

(6) 以上の研究過程で浮き彫りになる高反応性、選択性を発現するキラルアンモニウム塩の特徴をふまえ、新たなキラル有機塩基触媒、ひいてはキラルプロトン酸触媒の精密デザインへと展開させる。

4. 研究成果

[1] 環境調和型キラル相間移動触媒のデザイン

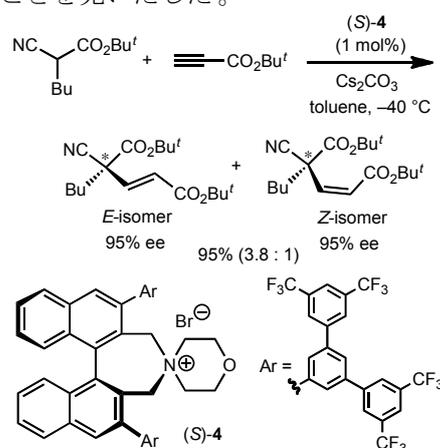
既に本研究室では、市販の安価な光学活性ピナフトール由来の光学活性ジブロモジエステル **2** とアリールホウ酸および第二級アルキルアミンから各種の新しいキラル相間移動触媒 **1** を容易に調製できる手法を見出しており、このコンビナトリアルデザイン手法を駆使することによって無数の新規なキラル相間移動触媒 **1** が簡便にデザイン、調製でき、必要な高度分子変換反応に応じて、最適のキラル相間移動触媒 **1** を容易に見つけることが可能になる。最適触媒の評価をするためにグリシン誘導体の不斉アルキル化反応を選ぶと、天然型及び非天然型の有用アミノ酸の実用的合成プロセスに必要なキラル触媒が容易に見つけられる。今ここで、アリール基 (Ar) の異なる 4 種類の (S)-**2** から導かれた (S)-**3a~d** と 4 種類の第二級アルキルアミン



(S)-3	R ₂ NH	Me ₂ NH	Bu ₂ NH	<i>i</i> -Bu ₂ NH	
(S)- 3a (Ar = H)		12% ee	-27% ee	-9% ee	-7% ee
(S)- 3b (Ar = Ph)		26% ee	43% ee	22% ee	5% ee
(S)- 3c (Ar = 3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃)		1% ee	93% ee	44% ee	31% ee
(S)- 3d (Ar = 3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂)		7% ee	97% ee	7% ee	43% ee

を組み合わせると、16 種類のキラル相間移動

触媒 (S)-**1** を容易に調製できる。これらを系内発生させて、単離することなくグリシン誘導体の不斉アルキル化反応を行うことにより簡便に触媒の活性と選択性能力を調べることが可能になり、(S)-**3c~d** とジブチルアミン等からなる 2 種類のキラル相間移動触媒 (S)-**1** が良い結果を与えることが判った。さらにもしある新規な不斉分子変換反応を達成したい場合、各種のアリールホウ酸と第二級アルキルアミンを組み合わせることによって、適切なキラル相間移動触媒 **1** のデザインが可能になる。その一例として、先例のない α -置換型シアノ酢酸エステルのアセチレンカルボン酸エステル類への不斉共役付加反応への適用に取り組んだところ、新規キラル相間移動触媒 **4** が極めて良い結果を与えることを見いだした。

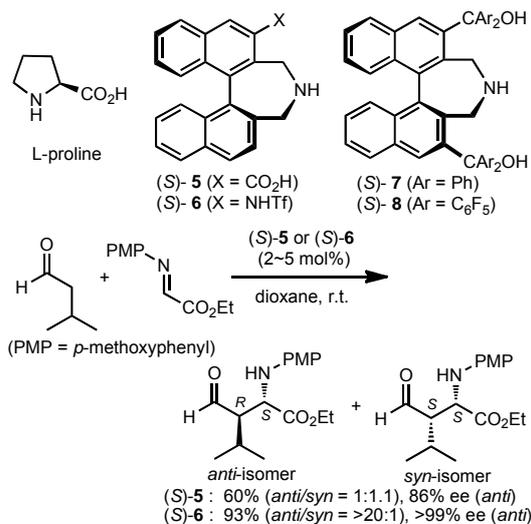


[2] 環境調和型キラルアミノ酸及びアミン触媒のデザイン

従来のプロリン骨格に基づく触媒とは構造的に全く異なる新規な有機分子触媒の創製を目指し、不斉源として骨格の安定性と修飾の容易さからピナフトール構造に着目した。そしてこの構造を有するキラルアミノ酸触媒 **5** を調製し、4-ニトロベンズアルデヒドとアセトンの直截的不斉アルドール反応に適用し、所望のアルドール体を高い光学収率で得た。さらにこのキラルアミノ酸触媒 **5** を触媒的不斉マンニッヒ反応へ適用したところ、選択性に関しては満足のいく結果が得られなかったが、さらに進化したピナフトール構造を有するキラルアミン **6** のデザインを行うと、極めて良い結果が得られた。

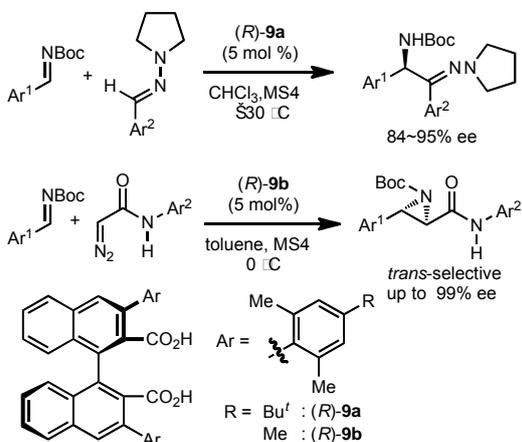
一方、キラルヒドロキシアミン触媒 **7** をニトロソベンゼンを用いた各種アルデヒドの直截的不斉ヒドロキシアミノ化反応に適用し、望みのヒドロキシアミノ化合物のみを高い光学収率で得た。さらに、水酸基の酸性度を向上させたキラルヒドロキシアミン触媒 **8** を *N*-ヨードスクシンイミドとアルデヒドとの反応に用いたところ、不斉ヨウ素化反応が円滑に進行し、目的の α -ヨードアルデヒドが高エナン

チオ選択的に得られた。また、助触媒として安息香酸を添加することで、収率、選択性共に向上することが見出された。



[3] キラルジカルボン酸触媒のデザイン

有機酸触媒を利用した触媒的不斉合成においては、その水素結合供与体の酸性度が反応実現の鍵であるため、光学活性アルコール、チオ尿素、リン酸などのようにそれぞれ反応系に応じて使い分ける必然性が生じる。しかしながら、もっとも一般的な弱酸であるカルボン酸を有機酸触媒として用いた報告は、我々が軸不斉ジカルボン酸 **9** の創製とさらに高エナンチオ選択的不斉マンニッヒ型反応に適用した例を除いてほとんど存在しない。そのような現状において、本触媒に特異的な新しい不斉分子変換の開発を行った結果、高エナンチオ選択的不斉イミノアザエナミン反応の開発に成功した。本反応系では他の有機酸触媒と比較し立体選択性に優れていることのみならず、芳香族由来のアザエナミンを利用することに初めて成功したことも特筆すべき点である。また既存の触媒系においてはシス体が優先することが知られているアジリジン



化反応において、トランス体を高立体

選択的に生成する触媒系の開発にも成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- (1) Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. "Direct Asymmetric Benzoyloxylation of Aldehydes Catalyzed by 2-Tritylpyrrolidine" *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450-3451. □□ (査読有り)
- (2) Nakayama, K.; Maruoka, K. "Complete Switch of Product Selectivity in Asymmetric Direct Aldol Reaction with Two Different Chiral Organocatalysts from a Common Chiral Source" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17666-17667. □□ (査読有り)
- (3) Hashimoto, T.; Uchiyama, N.; Maruoka, K. "Trans-Selective Asymmetric Aziridination of Diazoacetamides and *N*-Boc Imines Catalyzed by Axially Chiral Dicarboxylic Acid" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14380-14381. (査読有り)
- (4) Hashimoto, T.; Hirose, M.; Maruoka, K. "Asymmetric Imino Aza-enamine Reaction Catalyzed by Axially Chiral Dicarboxylic Acid: Use of Arylaldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones as Acyl Anion Equivalent" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556-7557. (査読有り)
- (5) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Design of an Axially Chiral Dicarboxylic Acid and Its Application in Syntheses of Optically Active β -Amino Acids and β -Amino Phosphonic Acid Derivatives" *Synthesis* **2008**, 3703-3706. (査読有り)
- (6) Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. "6,6'-Substituent Effect of BINOL in Bis-Titanium Chiral Lewis Acid Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones" *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263-2265. (査読有り)
- (7) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Design of Axially Chiral Dicarboxylic Acid for Asymmetric Mannich Reaction of Arylaldehyde *N*-Boc Imines and Diazo Compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054-10055. (査読有り)
- (8) Hashimoto, T.; Maruoka, K. "Recent Development and Application of Chiral

- Phase-Transfer Catalysts” *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682. (査読有り)
- (9) Wang, X.; Kitamura, M.; Maruoka, K. “New, Chiral Phase Transfer Catalysts for Effecting Asymmetric Conjugate Additions of α -Alkyl- α -cyanoacetates to Acetylenic Esters” *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038-1039. (査読有り)
- (10) Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. “Catalytic Asymmetric Rearrangement of α,α -Disubstituted α -Siloxy Aldehydes to Optically Active Acyloins using Axially Chiral Organoaluminum Lewis Acids” *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2410-2411. (査読有り)
- (11) Kano, T.; Ueda, M.; Takai, J.; Maruoka, K. “Direct Asymmetric Hydroxyamination Reaction Catalyzed by an Axially Chiral Secondary Amine Catalyst” *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6046-6047. (査読有り)
- (12) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. “Asymmetric Strecker Reaction of Aldimines Using Aqueous Potassium Cyanide by Phase-Transfer Catalysis of New Chiral Quaternary Ammonium Salts with Tetranaphthyl Backbone” *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549. (査読有り)
- (13) Kano, T.; Hashimoto, H.; Maruoka, K. “Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction between Diazoacetates and α -Substituted Acroleins: Total Synthesis of Manzacidin A” *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174-2175. (査読有り)
- (14) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. “Asymmetric Strecker Reaction of Aldimines Using Aqueous Potassium Cyanide by Phase-Transfer Catalysis of New Chiral Quaternary Ammonium Salts with Tetranaphthyl Backbone” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2548-2549. (査読有り)
- (15) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. “*anti*-Selective Direct Asymmetric Mannich Reactions Catalyzed by Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Organocatalyst” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409. (査読有り)
- (16) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kato, D.; Uematsu, Y.; Tayama, E.; Sakai, D.; Maruoka, K. “Highly Enantioselective Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation of Protected α -Amino Acid Amides toward Practical Asymmetric Synthesis of Vicinal Diamines, α -Amino Ketones, and α -Amino Alcohols” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5073-5083. (査読有り)
- (17) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. “*anti*-Selective Direct Asymmetric Mannich Reactions Catalyzed by Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Organocatalyst” *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409. (査読有り)
- [学会発表] (計 17 件)
- (1) Maruoka, K. “Organocatalytic Way to the Asymmetric Synthesis of Useful Amino Acids and Alkaloid Derivatives” The 20th French-Japanese Symposium on Medicinal & Fine Chemistry, September 7-10, 2008, Bordeaux, France.
- (2) Maruoka, K. “Designer Chiral Organocatalysts for Catalytic Asymmetric Synthesis” International Workshop on Green Chemistry, April 28, 2008, Hong Kong.
- (3) Maruoka, K. “Design of Binaphthyl-Modified Chiral Organocatalysts for Asymmetric Synthesis” 9th Netherlands Catalysis and Chemistry Conference, March 3-5, 2008, Amsterdam, Netherland.
- (4) Maruoka, K. “Synthetic Utility of Diazoacetates with Chiral Metal and Non-Metal Catalysts” First Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, January 7-8, 2008, Singapore.
- (5) Maruoka, K. “Design of Chiral Bifunctional Organocatalysts for Asymmetric Organocatalysis” International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2007, December 17-21, 2007, Singapore.
- (6) Maruoka, K. “Binaphthyl-Modified Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis” 2nd ERA-Chemistry Flash Conference, October 28-November 1, 2007, Evora, Portugal.
- (7) Maruoka, K. “Designer Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis” The 2nd International Conference on

- Cutting-Edge Organic Chemistry, September 2-6, 2007, Busan, Korea.
- (8) Maruoka, K. "Designer Chiral Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis" Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes, July 15-20, 2007, Rhode Island, U. S. A.
- (9) Maruoka, K. "Practical Asymmetric Synthesis with Designer Chiral Organocatalysts" 9th International Symposium for Chinese Organic Chemists (ISCOC-9), December 17-21, 2006, Grand Copthorne Waterfront Hotel Singapore, Singapore.
- (10) Maruoka, K. "Chiral Phase Transfer Catalysis for Practical Asymmetric Synthesis" Organocatalysis Symposium, October 8-11, 2006, Tutzing, Germany.
- (11) Maruoka, K. "Designer Chiral Phase Transfer Catalysts for Practical Asymmetric Synthesis" Organocatalysis Symposium in the 232nd ACS National Meeting, September 10-14, 2006, San Francisco, U. S. A.
- (12) Maruoka, K. "Catalytic Asymmetric Synthesis with Chiral Designer Phase Transfer Catalysts" 16th IUPAC's International Conference on Organic Synthesis (ICOS-16), June 11-15, 2006, Merida, Mexico.
- (13) Maruoka, K. "Catalytic Asymmetric Synthesis with Designer Chiral Organocatalysts" Modern Synthetic Methods and Chiral Europe, June 7-9, 2006, Palace Hotel, Bürgenstock, Switzerland.
- (14) Maruoka, K. "Catalytic Asymmetric Synthesis with Designer Chiral Organocatalysts" 7th Tetrahedron Symposium, May 25-26, 2006, Kyoto Research Park, Kyoto, Japan.
- (15) Maruoka, K. "Chiral Designer Organocatalysts for Practical Asymmetric Synthesis" 2006 Japan-Taiwan Joint Symposium on Organic Chemistry, Kyoto University, April 23, 2006, Kyoto, Japan.
- (16) Maruoka, K. "Design of Extremely Active Chiral Phase Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis" Pacificchem 2005, December 17-20, 2005, Honolulu, Hawaii, USA.

- (17) Maruoka, K. "Design of Powerful Chiral Phase Transfer Catalysts for Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation" 10th International Chemical Conference in Taipei (ICCT 10), October 28-30, 2005, Hsinchu, Taiwan.

[その他]

本特定領域研究ホームページ :

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

6. 研究組織

(1) 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
研究者番号 : 20135304

(2) 研究分担者

大井 貴史 (OOI TAKASHI)
京都大学・大学院理学研究科・助教授
研究者番号 : 80271708
(H17のみ)