

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655077

研究課題名（和文） 有機分子触媒／遷移金属錯体触媒の融合化に基づく協奏触媒系の構築による高度分子変換

研究課題名（英文） Advanced Molecular Transformation by Concerted Catalysis Based on Organocatalyst/Transition Metal Catalyst Harmonic System

研究代表者

寺田 眞浩 (TERADA MASAHIRO)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：50217428

研究成果の概要（和文）：本研究は、これまで申請者が携わってきた、「有機分子触媒」に「遷移金属錯体触媒」二つの触媒を融合した協奏触媒系を開拓することによって従来法では困難であった革新的な分子変換を実現するとともに、効率と選択性に優れた光学活性化合物の供給法を確立することを目的とした。検討の結果、遷移金属触媒と有機分子触媒を組み合わせたリレー触媒系の確立によって新たな触媒反応系の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is aimed at establishing the method of supplying the optically active compound in efficient and selective manner. The innovative molecular transformations, which are difficult to realize by the conventional methods, has been achieved by harmonic system composed of the two catalysts, 'organocatalyst' and 'transition metal catalyst'. The new catalytic reaction was successfully developed by establishment of the relay catalysis which combined the transition metal catalyst and the organocatalyst.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応

1. 研究開始当初の背景

環境への負荷軽減を目的とした有機変換反応の高効率化と高選択性の実現は有機合成化学者に課せられた命題の一つである。この課題に応えるアプローチとして、有機分子触媒による不斉合成反応が挙げられる。有機分子触媒は、(i) 触媒分子そのものを化学的に安定な共有結合で構築できるため扱いが容易、(ii) 回収再使用が可能、(iii) 温和な反応条件、などといった多くの利点から、2000年前後から急速に発展してきた研究分野である。

申請者は、これまで有機合成において汎用性される Brønsted 酸に不斉認識や分子認識などの基質認識能を付与したキラル Brønsted 酸触媒の開発研究に取り組んできた。他の有機

酸には見られない構造的な特徴と化学的な性質を備えたリン酸に着目し、これに軸不斉を有するピナフル骨格を組み合わせたキラルリン酸触媒の開発に成功し、これまで様々な炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化を達成している。しかしながら、有機分子触媒の適用範囲は、これまでの有機合成化学で確立された変換反応の域を出るものではなく、多くは従来法に代わる環境調和型分子変換といった価値観から開発研究が進められてきた。一方、遷移金属錯体を触媒とする分子変換は、多段階の変換反応を一挙に短縮する、あるいは新たな結合形成を可能にすることで、現在の有機合成化学の発展に大きく貢献してきた。

2. 研究の目的

本研究は、申請者が開発したキラルリン酸触媒に、遷移金属錯体触媒の得意とする化学結合の触媒的な活性化を組み合わせ、双方の触媒が有する優れた機能を融合するという斬新な発想のもと、高効率かつ高選択的な高度分子変換反応を実現することを目的とした。これまでの有機分子触媒の「金属を使用しない分子変換反応」という価値観に対し、遷移金属触媒と有機分子触媒、各々の触媒の得意とする活性化をうまく組み合わせることで、「欲しいものを入手容易な原料からワンポットでつくる」という、今世紀に求められる分子変換の在り方をより明確に示そうとするものである。「煩雑な反応操作を省き、廃棄物を削減する」分子変換を、従来法を融合化するという斬新なアプローチで達成しようとする本研究は「有機分子触媒」のみならず「金属錯体触媒」をも含めた「反応触媒」広範に渡る学術的な波及効果はもちろんのこと、実用性が要求される産業界に対しても多大なインパクトを与えるものと期待される。

3. 研究の方法

本研究は遷移金属触媒を用いて、キラル Brønsted 酸触媒で活性化が可能な官能基へと基質を反応系中で変換することで、遷移金属触媒反応とキラル Brønsted 酸触媒反応との融合化を図り、これまでの有機分子触媒反応の問題点であった適用範囲の拡充を目指している。この二成分触媒系をうまく融合することができれば、従来法を凌ぐ高度な分子変換や、多様な触媒反応系の開拓が期待される。

遷移金属触媒と有機分子触媒を組み合わせたリレー触媒系の確立による新たな触媒反応系の開拓を目的とする本研究では、以下の2つの研究計画を柱として実施した。

- ① 遷移金属触媒による官能基変換反応とキラルリン酸触媒とを融合した不斉反応の開発
- ② 金属ヒドリド錯体／キラルリン酸二成分触媒によるアルケンの異性化とプロトン化のリレーによる高次分子変換

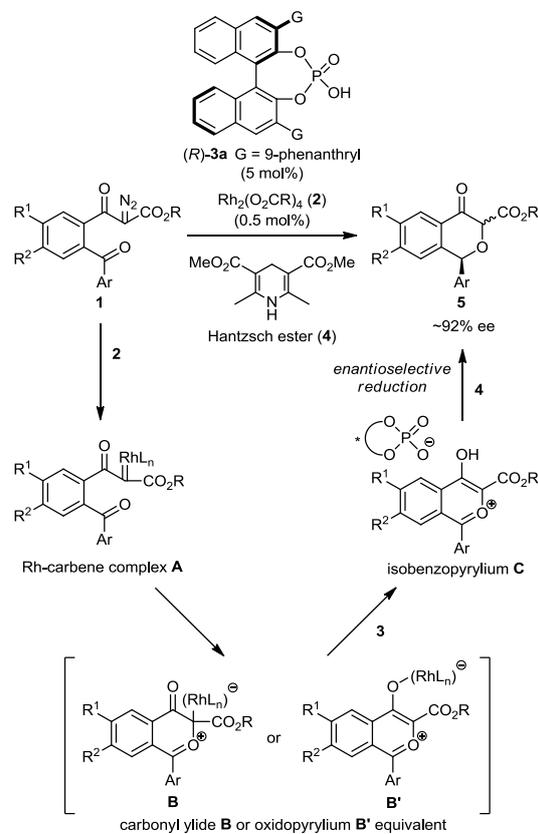
4. 研究成果

上述の方法に従いそれぞれ研究を進めた結果、以下の成果を挙げることに成功した。

① 遷移金属触媒による官能基変換反応とキラルリン酸触媒とを融合した不斉反応の開発

遷移金属錯体触媒による官能基変換反応は枚挙に暇がないが、キラルリン酸触媒との組み合わせが可能な遷移金属触媒による官能基変換反応も数多い。その一例として、ジアゾ化合物 **1** の Rh 錯体 **2** による活性化をキラルリン酸触媒 **3** とリレー式に組み合わせた

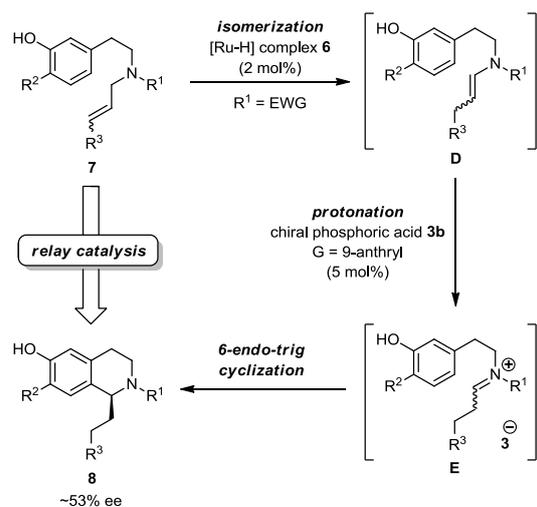
反応系を検討した。ジアゾ化合物 **1** から Rh 錯体 **2** により誘導されるカルベノイド中間体 **A** を分子内のカルボニル基でトラップすることによって生成するカルボニルイリド **B** (または **B'**) はリン酸触媒 **3** によりプロトン化することで反応活性種としてイソベンゾピリリウム **C** を生成することができる。これを Hantzsch エステル (**4**) で還元することで、イソベンゾピラン誘導体 **5** を高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。このリレー式触媒反応系の特徴は、キラル Rh 錯体を単独で用いても生成物 **5** は得られるもののエナンチオ選択性は全く観測されなかった。生成物 **5** を光学活性体として得るには二つの触媒成分が必須であることを明らかにし、リレー触媒系の有用性を示した。



② 金属ヒドリド錯体／キラルリン酸二成分触媒によるアルケンの異性化とプロトン化のリレーによる高次分子変換

ルテニウムヒドリド触媒 **6** による炭素-炭素二重結合の異性化は金属錯体を用いる代表的な触媒反応である。アリルアミド **7** を出発原料としてヒドリド錯体 **6** を用いることで二重結合を異性化しエナミド **D** へと変換、さらにこれをキラルリン酸 **3b** によってエナミドの二重結合のプロトン化によりイミニウム **E** へと導き、引き続き芳香環との求電子置換反応から構成されるリレー式触媒系を検討した。その結果、単純なアリルアミド **7** か

らワンポットで Pictet-Spengler 型の反応生成物 **8** をエナンチオ選択性は中程度ながらも得ることに成功した。



以上のように、本申請研究では化学結合の活性化を得意とする金属錯体触媒による多彩な分子変換と申請者がこれまで精力的に取り組んできたキラル Brønsted 酸触媒反応とをリレー式に結びつける組み合わせることで、いくつかの研究成果を挙げることに成功した。選択性が十分とは言えない反応系も残されたが、こうした選択性の問題は、今後、キラルプレンステッド酸触媒の開発研究の進展に伴い解決できるものと考えている。従って、ここで示した二成分触媒系による高度分子変換反応の開発は、「新規分子変換反応の開発」のみならず「多様な触媒反応系の開拓」へとつながる可能性を秘めており、触媒反応系の開拓に新たな局面を生み出す画期的なアプローチであるとともに、従来系とは一線を画した「反応触媒」系としても意義深い。今後、この開発研究がさらに進展することで、「欲しいものを入手容易な原料からワンポットでつくる」ことで「煩雑な反応操作を省き、廃棄物を削減する」という、今世紀に求められる分子変換の在り方に即した技術へと結びつくものと大いに期待を寄せている。

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 3 件)

- (1) Y. Toda, M. Terada, Relay catalysis by a Ruthenium Complex-Chiral Brønsted Acid Binary System for Ternary Reaction Sequence Involving Enantioselective Pictet-Spengler-Type Cyclization as the Key Step, *Synlett*, 査読有, **2013**, 24, 752-756.
DOI: 10.1055/s-0032-1318302

- (2) M. Terada, Y. Toda, Relay Catalysis via a Rhodium Complex/Chiral Brønsted Acid Binary System Involving Enantioselective Reduction of a Carbonyl Ylide as the Reactive Intermediate, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2012**, 51, 2093-2097.

DOI: 10.1002/anie.201107805

- (3) M. Terada, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid Catalysts, *Curr. Org. Chem.*, 査読有, **2011**, 15, 2227-2256.

DOI: 10.2174/138527211796150732

[学会発表] (計 21 件)

- (1) M. Terada, Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Transformations, The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013 年 5 月 14 日, Nagasaki, Japan.

- (2) M. Terada, Chiral Anion Catalysis in Enantioselective Transformation of Carbocation Intermediates, 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, 2013 年 4 月 19-20 日, Sendai, Japan.

- (3) M. Terada, Chiral Anion Catalysis in Enantioselective 1,4-Reduction of 1-Benzopyrylium Ion as a Reactive Intermediate, First Japan-USA Organocatalytic Symposium, 2012 年 12 月 16 日, Hawaii, USA.

- (4) 寺田真造, キラルプレンステッド酸触媒による不斉合成, 日本化学会・関東支部講演会, 2012 年 8 月 31 日, 東京.

- (5) 寺田真造, キラルプレンステッド酸触媒による不斉合成: 水素結合を戦略的相互作用とした不斉触媒反応系の開拓, 有機反応機構研究会, 2012 年 8 月 28 日, 大阪.

- (6) M. Terada, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, Molecular Chirality ASIA 2012, 2012 年 5 月 17 日, Fukuoka, Japan.

- (7) M. Terada, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, 4th Novel Chiral Chemistries Japan 2012, 2012 年 3 月 15 日, Tokyo, Japan.

- (8) M. Terada, Enantioselective Transformations via Activation of Electron-Rich Double Bonds Using Chiral Phosphoric Acids, International Symposium of Catalysis and Fine Chemicals 2011, 2011 年 12 月 7 日, Nara, Japan.

- (9) 寺田真造, キラルプレンステッド酸触媒を用いた不斉合成: 金属錯体との融合を目指して, 第 39 回 オルガノメタリックセミナー <錯体触媒化学のフロンティア>, 2011 年 11 月 18 日, 東京工業大学, 東京.

- (10) M. Terada, Enantioselective Transformations via Activation of Electron-Rich Double Bonds Using Chiral Phosphoric Acids, First

Germany-Japan Organocatalytic Symposium,
2011年10月14日, Kyoto, Japan.

〔図書〕(計2件)

(1) 近藤梓, 寺田眞浩, 最新のトピックス: 触媒の”ハイブリッド”—金属触媒と有機触媒の組み合わせによる触媒反応, *化学*, **2012**, 67(6), 66-67.

(2) 寺田眞浩, 有機分子触媒, 触媒調整ハンドブック第4編 均一系触媒, エヌ・ティイー・エス, **2011**, 397-409.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/publications/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 眞浩 (TERADA MASAHIRO)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 50217428