

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23105001

研究課題名(和文)有機分子触媒による未来型分子変換

研究課題名(英文)Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts

研究代表者

寺田 眞浩(TERADA, Masahiro)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50217428

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 24,400,000円

研究成果の概要(和文):本領域研究は、研究グループ間の共同研究を促進することで「有機分子触媒」をキーワードとする有益な知的基盤を共有・統合化し、学問領域として確固たる地位を確立するとともに、革新的な科学技術の開拓に基づいた「モノづくり」の新たな未来像を創出することを目的とした。有機合成化学者を主体とする研究チームを組織し、1)有機分子触媒の制御システム設計開発(A01)、2)有機分子触媒による分子変換システム開発(A02)、3)有機分子触媒による実践的有用物質合成(A03)の3つの研究項目を設定して理論化学者との連携のもとで総力を挙げた開発研究を行い、先進的な研究成果を挙げた。

研究成果の概要(英文):To avoid using rare and depleted resources as well as to create a sustainable recycling-oriented society, we had organized research groups that focus on a common theme, organocatalysis. We strived to develop methodologies with a superior total efficiency to synthesize useful substances by sharing and integrating valuable intellectual foundations. We intended to create the future vision of manufacturing based on innovative scientific and technological approaches. To advance the science of sustainable manufacturing and to develop effective and innovative catalytic systems, we promoted the following three research topics. A01 Group: Design of Controlling Systems in Organocatalysis, A02 Group: Development of Molecular Transformations by Organocatalysts, and A03 Group: Practical Synthesis of Useful Substances Using Organocatalysts.

研究分野：有機化学

キーワード：有機分子触媒 モノづくり 不斉合成 環境調和 有用物質 触媒 水素結合 分子認識

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、医薬品、農薬からファインケミカル、さらに機能性材料等の様々な有用物質の合成法を提供することにより、医学、薬学、農学、材料科学などの分野に大きく貢献し、高度文明社会を支えてきた。高度な「モノづくり」の原点を支える基礎的かつ重要な研究分野である有機合成化学は、日本の「お家芸」とまで言われるようになってきた。しかし、天然資源の乏しい我が国の将来にとって、現段階の学術・技術水準に甘んじることなく、今世紀の最大命題である「希少・枯渇資源の有効利用と再生可能資源の活用促進を原則とした元素戦略」、「持続可能な循環型社会の確立」に即した最先端の「モノづくり」の科学と技術を確立し、科学技術創造立国として、21世紀も世界的優位性を保つことが肝要となっていた。

2. 研究の目的

本領域研究では、「有機分子触媒」をキーワードとする研究グループを組織し、有益な知的基盤を共有・統合化することで有用物質合成（医薬品、農薬、機能性材料など）におけるトータル効率（低環境負荷、省エネルギー、収率、選択性、工程数など）に優れた方法論を開発し、革新的な科学技術の開拓に基づいた「モノづくり」の新たな未来像の創出を目的とした。

3. 研究の方法

本新学術領域では、有機分子触媒をキーワードとする下記の3つの研究項目を組織し（図1）、これらの研究項目を総括班が取りまとめることでグループ間の人的交流を積極的に促し、有益な知的基盤を共有・統合化することで「有機分子触媒」の学問領域として確固たる地位の確立を目指した。

A01 班 有機分子触媒の制御システム設計開発（触媒開発）

A02 班 有機分子触媒による分子変換システム開発（反応開発）

A03 班 有機分子触媒による実践的有用物質合成（合成法開発）

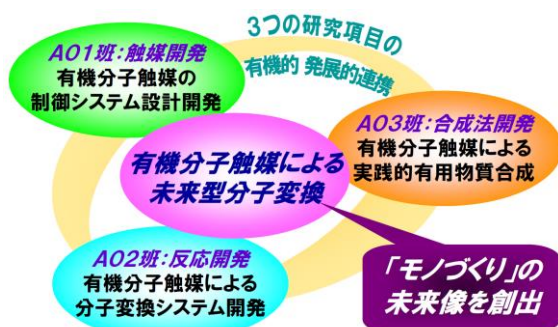


図1 有機分子触媒による「モノづくり」の未来像創出

こうした研究項目を強力に推進するため、

公開シンポジウム、若手セミナー、国際会議を毎年1回開催することで人的交流と情報交換を促した。特に、公開シンポジウムでは2013年度には産業界を主体とする組織であるプロセス化学会とジョイントシンポジウムを行い、産業界の研究者との交流を通じて学術分野としてのみならず、産学連携の強化を推進することで、その波及効果を狙った裾野の拡大に努めた。一方、2014年度には新学術領域研究「分子活性化」との合同公開シンポジウムを開催するなど、本新学術領域内だけでなく領域外との交流を積極的に進め、幅広く研究者間の交流を図るとともに、触媒をキーワードとする情報交換を行うことで本領域の目標とする「モノづくり」への貢献に向け、今後の領域研究の方向性を探る機会を設けた。また、国際会議を毎年開催することで国際的な視野の養成に努め、本領域班員と国際的に活躍する研究者との情報交換ならびに人的交流を図った。さらに、本領域の次世代を担う若手研究者間の交流を促すことを目的として、40歳以下の研究代表者ならびに計画班のグループに所属する若手研究者が一同に会した若手セミナーを毎年開催し、さらなる発展を目指すきっかけとした。関連するシンポジウム等として、毎年3月に開催される日本化学会春季年会において特別企画を企画し、領域内外の若手に発表の機会を設けるとともに、本領域の最先端研究に関する情報発信に努めた。

4. 研究成果

持続可能な「モノづくり」の科学を発展させるための優れた有機分子触媒の開発、ならびに有機分子触媒を用いた効率的・革新的な触媒反応系を開拓し、有用物質の実践的な合成プロセスとして真に優れた分子変換を実現するため、上記の3つの研究項目に携わる研究者を有機的・発展的な連携のもとで組織し本領域研究を推進した結果、以下の研究成果を挙げるに至った。

A01 班 有機分子触媒の制御システム設計開発（触媒開発）：有機分子触媒の設計開発を主たる研究項目とし、有機分子触媒の新機能創成を図った。実験的なアプローチとともに、計算化学者との組織だった連携のもとで、触媒現象の解明、基質／触媒間の相互作用や活性化の本質に関して科学的な理解が大きく進展した。

A02 班 有機分子触媒による分子変換システム開発（反応開発）：有機分子触媒による新規反応開発ならびに新手法に基づく分子変換を主たる研究項目とし、これらの開発研究により多彩な分子変換を開発することに成功した。計算化学的なアプローチによる反応の機構解析により触媒機能の解明や反応機構について新たな知見を得た。

A03 班 有機分子触媒による実践的有用物質合成（合成法開発）：有機分子触媒を用い

て実践的な有用物質合成へと応用展開することを主たる研究項目とし、A01、A02 班で開発された有機分子触媒あるいは触媒反応系を駆使し、医薬品などの生理活性化化合物や機能性材料などの有用物質の合成を行った。以上のように、本領域研究の推進により、「高い触媒活性」、「取り扱いの容易さ」、「立体化学制御能」など優れた特性を備えた有機分子触媒の設計開発、さらには、触媒現象の解明によって基質／触媒間の相互作用と活性化の本質を理解し、金属触媒では成しえない分子変換システムの開拓、あるいは新手法に基づく分子変換反応の開発へと結びつけることができた。これら有機分子触媒と触媒反応系を駆使した真に優れた分子変換に基づく実践的な合成プロセスの開発へと展開することで有用物質合成に成功した。「有機分子触媒」による分子変換という新たな学術領域を強力に推進したことで、国際水準で見ても評価の高い研究成果を数多く挙げ、学術界における新分野としての地位を確固たるものとした。また、これらの研究成果を発表する場として設けた公開シンポジウムならびに国際会議等を足掛かりとして円滑な人的交流、情報交換を積極的に促した結果、研究項目内と項目間における多くの共同研究へつながった。特に、触媒機能の解明や、立体選択性の制御機構に関する研究が大いに進展した。当初掲げた有機分子触媒の機能や原理について多くの成果を挙げており、組織立った運営によって初めて挙げることができた成果として高く評価される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Tadahiro Takeda, Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Construction of Vicinal Quaternary Stereogenic Centers by Enantioselective Direct Mannich-Type Reaction Using a Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2016**, 55, 4734-4737.
DOI: 10.1002/anie.201601352
- ② Norie Momiyama, Hiroshi Okamoto, Jun Kikuchi, Toshinobu Korenaga, Masahiro Terada, Perfluorinated Aryls in the Design of Chiral Brønsted Acid Catalysts: Catalysis of Enantioselective [4+2] Cycloadditions and Ene-Reactions of Imines with Alkenes by Chiral Mono-Phosphoric Acids with Perfluoroaryls, *ACS Catal.*, 査読有, **2016**, 6, 1198-1204.
DOI: 10.1021/acscatal.5b02136
- ③ Norie Momiyama, Kosuke Funayama, Hirofumi Noda, Masahiro Yamanaka, Naohiko Akasaka, Shintaro Ishida, Takeaki Iwamoto, Masahiro Terada, Hydrogen Bonds-Enabled Design of a C1-Symmetric Chiral Brønsted Acid Catalyst, *ACS Catal.*, 査読有, **2016**, 6, 949-956.
DOI: 10.1021/acscatal.5b02079
- ④ Ya-Yi Wang, Kyohei Kanomata, Toshinobu Korenaga, Masahiro Terada, Enantioselective Aza Michael-Type Addition to Alkenyl Benzimidazoles Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2016**, 55, 927-931.
DOI: 10.1002/anie.201508231
- ⑤ Azusa Kondoh, Yusuke Ota, Takazumi Komuro, Fuyuki Egawa, Kyohei Kanomata, Masahiro Terada, Chiral Brønsted acid-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of 2-methoxyfuran with aliphatic ketimines generated *in situ*, *Chem. Sci.*, 査読有, **2016**, 7, 1057-1062.
DOI: 10.1039/c5sc03175c
- ⑥ Azusa Kondoh, Masafumi Oishi, Tadahiro Takeda, Masahiro Terada, Enantioselective Addition of a 2-Alkoxy-carbonyl-1,3-dithiane to Imines Catalyzed by a Bis(guanidino)iminophosphorane Organosuperbase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2015**, 54, 15836-15839.
DOI: 10.1002/anie.201508178
- ⑦ Norie Momiyama, Hiroshi Okamoto, Masahiro Shimizu, Masahiro Terada, Synthetic Method for 2,2'-Disubstituted Fluorinated Binaphthyl Derivatives and Application as Chiral Source in Design of Chiral Mono-Phosphoric Acid Catalyst, *Chirality*, 査読有, **2015**, 27, 464-475.
DOI: 10.1002/chir.22429
- ⑧ Takuto Yamanaka, Azusa Kondoh, and Masahiro Terada, Kinetic Resolution of Racemic Amino Alcohols through Intermolecular Acetalization Catalyzed by Chiral Brønsted Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **2015**, 137, 1048-1051.
DOI: 10.1021/ja512238n
- ⑨ Secondary Stereocontrolling Interactions in Chiral Brønsted Acid Catalysis: Study of a Petasis-Ferrier-Type Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, K. Kanomata, Y. Toda, Y. Shibata, M. Yamanaka, S. Tsuzuki, I. D. Gridnev, M. Terada, *Chem. Sci.*, 査読有, **2014**, 5, 3515-3523.
DOI: 10.1039/C4SC00611A
- ⑩ Mechanistic Studies of Highly Enantio- and Diastereoselective Aza-Petasis-Ferrier Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, Masahiro Terada, Naozumi Komuro, Yasunori Toda, Toshinobu Korenaga, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **2014**, 136, 7044-7057.
DOI: 10.1021/ja5017206

[学会発表] (計 7 件)

- ① Masahiro Terada, Enantioselective Transformation of Cationic Intermediates Mediated by Chiral Phosphoric Acid Catalyst,

The 39th Naito Conference The Chemistry of Organocatalyst July 6-9, 2015, Sapporo, Japan.

- ② Masahiro Terada, Kinetic Resolution of Racemic Amino Alcohols through Intermolecular Acetalization Catalyzed by Chiral Brønsted Acid, Golden Jubilee Chemistry Conference, Aug 6-8, 2015, Singapore.
- ③ Masahiro Terada, Development of Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane as Uncharged Organosuperbase Catalyst for Enantioselective Transformations, IUPAC World Chemistry Congress 2015 Molecular Synthesis Symposia, Aug 9-14, 2015, Busan, Korea.
- ④ Masahiro Terada, Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Transformations for Multistep Sequence, First Symposium DOMINOCAT, Sep 9-11, 2015, Aachen, Germany.
- ⑤ Masahiro Terada, New Aspect of Organosuperbase Catalyst, Perspectives on Synthetic Organic Chemistry, Sep 30, 2015, Singapore
- ⑥ Masahiro Terada, Enantioselective Transformation of Cationic Intermediates Mediated by Chiral Phosphoric Acid Catalyst, Pacifichem 2015: #122 Recent Trends in Organocatalysis, Dec 15-20, 2015, Honolulu, USA.
- ⑦ Masahiro Terada, New Aspects of Enantioselective Catalysis by Chiral Phosphoric Acid, 5th UK-Japanese Symposium on Asymmetric Catalysis, Mar 14-15, 2016, Manchester, UK.

[図書] (計 1 件)

- ① 寺田真浩, キラル触媒最前線 2 (有機触媒～キラル触媒の新たな潮流～) CSJ カレントレビュー第 13 号: キラリティ (キラル化学) —その起源から最新のキラル材料研究まで, 高田十志和, 門出健次, 八島栄次編, 化学同人, 京都, Chap. 10, pp. 119-125 (2013).

[その他]

ホームページ等

<http://www.organocatalysis.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 真浩 (TERADA, Masahiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 50217428

(2) 連携研究者

秋山 隆彦 (AKIYAMA, Takahiko)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号: 60202553

北 泰行 (KITA, Yasuyuki)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号: 00028862

竹本佳司 (TAKEMOTO, Yoshiji)

京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 20227060

林 雄二郎 (HAYASHI, Yujiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 00198863