

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13994

研究課題名(和文) 不飽和中員環の特性を利用した革新的有機触媒の創製

研究課題名(英文) Creation of Innovative Organocatalysts Utilizing Unique Properties of Unsaturated Medium-size Rings

研究代表者

浅野 圭佑 (Asano, Keisuke)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：90711771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：新しい母核を有する分子触媒の創製は新しい反応場の創出につながることから、ものづくりに進歩を与える。本研究では、これまで触媒官能基としてあまり用いられてこなかったオレフィンと、それを含む効果的なキラルプラットフォームである面不斉中員環骨格を持つ分子に焦点を当てた触媒開発を行った。

独自に合成したトランスシクロオクテン触媒によりアルケン類のハロゲン化反応を検討した結果、高い触媒活性と、触媒設計に重要な大きな置換基効果を確認した。また、炭化水素で構成され疎水性が高い本触媒は相間移動触媒としても機能した。さらに、遷移金属触媒における不斉配位子としても利用でき、高いエナンチオ選択性を実現した。

研究成果の概要(英文)：The creation of molecular catalysts bearing novel core frameworks offers new systems for organic reactions, and it will advance manufacturing technologies. In this study, we developed organocatalysts utilizing planar chiral medium-size ring structures bearing an olefin and a chiral platform including the olefin, as olefins have hardly been utilized for functional groups for catalysis.

Using trans-cyclooctene catalysts, which were newly synthesized, halogenations of alkenes were investigated; high catalytic activity and large substituent effects, which are important for additional design of the catalysts, were observed. In addition, the hydrophobicity of the hydrocarbon organocatalysts could be applied to phase-transfer catalysis. Furthermore, they were also useful as asymmetric ligands for transition metal catalysts, affording high enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 不斉合成 オレフィン 中員環 面性不斉 分子歪み

1. 研究開始当初の背景

医薬品や機能性材料の開発においてキラル化合物の不斉合成は必要不可欠であり、それを可能にする不斉触媒の開発は今なお有機合成化学における重要な課題のひとつである。中でも有機触媒は環境調和などの観点から大変注目されている有機合成触媒であり、申請者も有機触媒による不斉反応開発の研究を展開してきた。その中で研究開始当初までに、水素結合をはじめとする様々な相互作用により基質を多点で認識することが不斉誘導にとっても効果的で、特に非常に速い分子内反応などで選択性を得るには有機触媒による穏和な活性化が効果的であることを見いだしてきた (*JACS* **2011**, *133*, 16711; *JACS* **2013**, *135*, 12160; *JACS* **2015**, *137*, 5320; *JACS* **2015**, *137*, 6766; *ACIE* **2015**, *54*, 15497.等)。これらの特徴は酵素による生体反応に類似しており、ある種の反応で高選択性を達成するにはとても有用であった。しかしその反面、2つの大きな欠点にもつながっていた。1つは遷移状態が複雑で反応の設計が困難なこと、もう1つは活性が低く適用できる反応が限られていたことである。

2. 研究の目的

本研究では、上記の問題を解決する触媒としてトランスシクロオクテン触媒の創製を目指した。この触媒は、プロキラルな基質の面選択に効率的な面性の触媒官能基(オレフィン)を持つ。これにより高効率な不斉誘導が実現し、反応設計も容易になると考えた。またこの分子はその歪みから、光照射により容易に三重項ラジカル種を発生できる。この高エネルギー化学種を利用すれば、従来の有機触媒では不可能だった分子変換を実現できると期待した。

3. 研究の方法

触媒の合成は、置換シスシクロオクテンのエポキシ化を経る方法 (Shea, *JACS* **1992**, *114*, 3044.)によりトランスシクロオクテンに変換する方法を利用した。また、合成したトランスシクロオクテン誘導体をアルケン類のハロゲン化反応に利用し、触媒としての性能を評価した。また、これらの研究の過程で面不斉トランスシクロオクテン誘導体もたらず不斉環境についての知見が蓄積し、計画には無かったが、これらの化合物が遷移金属触媒の不斉配位子としても有効であることを見いだした。そこで、トランスシクロオクテン触媒によるラジカル種の発生に基づく不斉反応開発も当初計画していたが、光学活性トランスシクロオクテン誘導体を持つ不斉環境に関する知見をさらに獲得することが、いかなる不斉反応開発を行ううえでもまずは重要と考え、方針を修正して、トランスシクロオクテン誘導体を配位子として利用したロジウム触媒による不斉 1,4-付加反応を検討した。

4. 研究成果

まずは本研究の基盤技術として、上記の方法によりオレフィンに置換基を有するトランスシクロオクテン誘導体を合成する方法を確立した。これにより様々な置換トランスシクロオクテン誘導体のライブラリを構築することができた。また、合成したトランスシクロオクテン誘導体の白金錯体の単結晶X線構造解析によりトランス体の構造も確認した。さらに、Shi 不斉エポキシ化を取り入れることで光学活性体の合成も行った。一部の誘導体はキラル液体クロマトグラフィーを利用した分取による方法で純粋な光学活性体を得ることもできた。

次に、オレフィンが持つ軟らかい塩基性に着目して、トランスシクロアルケン誘導体を求電子性ハロゲン化剤を活性化する Lewis 塩基触媒として利用し、アルケン類のハロゲン化反応を検討した。まず、合成したラセミ体のトランスシクロオクテン誘導体を用いて種々のハロゲン化反応に用いた結果、高い触媒活性を有していることが明らかになり、未だ合成化学的に十分なレベルではないがエナンチオ選択性も確認できた。

そこで不斉反応開発の基盤になる反応機構についてさらに理解を深めるために収率の経時変化などを調査した結果、触媒の置換基の構造が反応速度に大きく影響することが分かり、不斉反応開発に向けた重要な知見を得た。様々な実験結果からこの反応は、高い Lewis 塩基性を持つ触媒のオレフィンが求電子性ハロゲン化剤を活性化してまずハロニウムイオンを形成し、さらに基質のオレフィンとハロゲン原子を交換することで進行したと考えている。このとき、基質にハロゲン原子が移動して形成したハロニウムイオン中間体に対して求核剤が付加する段階にも触媒が関与していることが分かっており、エナンチオ選択性の決定段階に触媒が関与することも明らかになった。また、基質やハロゲン化剤の適用範囲についても調べ、触媒性能の一般性の高さを確認した。さらに、炭化水素で構成され疎水性が高い本触媒は相間移動触媒として利用することも見いだした。すなわち、反応性が高く触媒的な制御が難しい基質でも、有機溶媒-水の二相系で水溶性ハロゲン化剤と反応させる条件では反応性が抑制できた一方、トランスシクロオクテン触媒存在下では反応が速やかに進行した。これも不斉反応開発に向けた重要な知見である。ここまでの成果については既に学会発表を行い、論文も投稿した。

さらに光学活性トランスシクロオクテン誘導体を遷移金属触媒における不斉配位子として利用する反応も検討した。その結果、ロジウム触媒による不斉 1,4-付加反応において触媒構造や反応条件を最適化した結果、90% ee を超える高いエナンチオ選択性を実現した。これはトランスシクロオクテン誘導体により触媒的不斉誘導を達成した初めて

の反応例である。

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 8 件)

浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Cycloetherification by Bifunctional Organocatalyst, Synthesis, 査読有, 印刷中.

浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Catalytic Approaches to Optically Active 1,5-Benzothiazepines, ACS Catalysis, 査読有, 印刷中, DOI: 10.1021/acscatal.8b00908.

米田 直紀, 藤井 結稀, 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins, Nature Communications, 査読有, Vol. 8, 2017, pp. 1397, DOI: 10.1038/s41467-017-01099-x.

深田 幸宏, 矢尾 晃一, 宮地 亮太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Net Cycloaddition for Access to Diverse Substituted 1,5-Benzothiazepines, The Journal of Organic Chemistry, 査読有, Vol. 82, 2017, pp. 12655–12668, DOI: 10.1021/acs.joc.7b02451.

宮地 亮太, 和田 祐希, 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzamides, Beilstein Journal of Organic Chemistry, 査読有, Vol. 13, 2017, pp. 1518–1523, DOI: 10.3762/bjoc.13.151.

宮地 亮太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines through Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts, Chemistry—A European Journal, 査読有, Vol. 23, 2017, pp. 9996–10000, DOI: 10.1002/chem.201701707.

浅野 圭佑, 穏和な有機触媒がもたらす精密不斉合成, 有機合成化学協会誌, 査読有, Vol. 74, 2016, pp. 1194–1205, DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.74.1194.

米田 直紀, 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Cycloetherification via the Kinetic Resolution of Alcohols Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts, Chemistry Letters, 査読有, Vol. 45, 2016, pp. 1300–1303, DOI: 10.1246/cl.160727.

[学会発表](計 32 件)

松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Cycloetherification via Cyanation of Acylsilanes Using Bifunctional Organocatalysts, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月23日,

千葉県・船橋市(日本大学).

栗本 洋輔, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 三点不斉一挙構築による光学活性テトラヒドロピラン環形成反応, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月23日, 千葉県・船橋市(日本大学).

和田 祐希, 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 二官能性有機触媒を用いた1-(3-hydroxyphenyl)-2-naphthonitrileのハロゲン化による軸不斉構築反応, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月23日, 千葉県・船橋市(日本大学).

長野 倫, 永成 駿介, 下道 謙太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 光学活性トランスシクロオクテン配位子によるロジウム触媒不斉1,4-付加反応, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月23日, 千葉県・船橋市(日本大学).

下道 謙太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, トランスシクロオクテン触媒によるハロラクトン化反応, 日本化学会第98春季年会, 2018年3月23日, 千葉県・船橋市(日本大学).

浅野 圭佑, 有機触媒による分子配座の認識に基づく不斉合成, 京都大学理学部第2回有機若手ワークショップ, 2017年11月30日, 京都府・京都市(京都大学).

浅野 圭佑, 米田 直紀, 藤井 結稀, 松本 晃, 松原 誠二郎, Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins, The 11th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-11)/The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3), 2017年11月16, 17日, 兵庫県・淡路市.

浅野 圭佑, Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins, The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12)/The 3rd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ARNCEOCA-3), 2017年11月4日, China・Xi'an.

浅野 圭佑, 米田 直紀, 藤井 結稀, 松本 晃, 松原 誠二郎, アノマー効果を利用した動的速度論的分割を伴う不斉シクロエーテル化反応, 第47回複素環化学討論会, 2017年10月28日, 高知県・高知市.

下道 謙太, 永成 駿介, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, トランスシクロオクテン触媒によるハロラクトン化反応, 第47回複素環化学討

論会, 2017年10月27日, 高知県・高知市.

栗本 洋輔, 藤井 結稀, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 三点不斉一挙構築を伴う光学活性テトラヒドロピラン環形成, 第47回複素環化学討論会, 2017年10月27日, 高知県・高知市.

松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 有機触媒による六員環アセタール構築を利用した1,3-ジオール合成法の開発, 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2017年10月25日, 愛知県・名古屋市(名古屋大学).

浅野 圭佑, Mild Activations in Organocatalysis for Enantioselective Transformations, International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017), 2017年6月10日, Vietnam・Ho Chi Minh City.

栗本 洋輔, 藤井 結稀, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 二官能性有機触媒による対称1,5-ジケトンのエナンチオ選択的環化反応, 第111回有機合成シンポジウム2017年【春】, 2017年6月9日, 岡山県・岡山市(岡山大学).

松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒による六員環アセタール構築を利用した1,3-ジオールの不斉合成, 第111回有機合成シンポジウム2017年【春】, 2017年6月8日, 岡山県・岡山市(岡山大学).

松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Synthesis of 1,3-*syn*-Diols via Construction of Six-Membered Acetals Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月18日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

矢尾 晃一, 深田 幸宏, 宮地 亮太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 2,3-トランス二置換1,5-ベンゾチアゼピンの不斉形式的環化付加合成, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月18日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

下道 謙太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, インドール誘導体のプロモ環化反応におけるトランスシクロオクテンの添加効果, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月18日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

永成 駿介, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Development of Novel Bifunctional Bis-base Type Organocatalysts, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月17日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

宮地 亮太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Construction of Axial Chirality via Selective Halogenation Using Bifunctional Organocatalysts,

日本化学会第97春季年会, 2017年3月16日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

⑲ 栗本 洋輔, 藤井 結稀, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 二官能性有機触媒による対称1,5-ジケトンのエナンチオ選択的環化反応, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月16日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

⑳ 藤井 結稀, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, Asymmetric Cycloetherification of 1,3-Diols Using Bifunctional Organocatalysts, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月16日, 神奈川県・横浜市(慶應義塾大学).

㉑ 浅野 圭佑, 有機触媒から学ぶ触媒の化学, 第1回ACE Meeting@京都, 2016年11月26日, 京都府・京都市(京都大学).

㉒ 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒による六員環アセタール構築を利用した1,3-ジオールの不斉合成, 第6回CSJ化学フェスタ2016, 2016年11月16日, 東京都・江戸川区船堀.

㉓ 藤井 結稀, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 三点不斉一挙構築による含酸素縮環化合物のエナンチオ選択的合成, 第6回CSJ化学フェスタ2016, 2016年11月14日, 東京都・江戸川区船堀.

㉔ 宮地 亮太, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, 二官能性有機触媒による軸不斉ヘテロピリアルルのエナンチオ選択的合成, 第46回複素環化学討論会, 2016年9月26日, 石川県・金沢市.

㉕ 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒による六員環アセタール構築を利用した1,3-ジオールの不斉合成, 第46回複素環化学討論会, 2016年9月26日, 石川県・金沢市.

㉖ 浅野 圭佑, 米田 直紀, 松本 晃, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒によるアルコールの速度論的分割を伴った不斉環状エーテル化反応, 第46回複素環化学討論会, 2016年9月26日, 石川県・金沢市.

㉗ 浅野 圭佑, 米田 直紀, 松本 晃, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒によるアルコールの速度論的分割を伴った不斉環状エーテル化反応, 第33回有機合成化学セミナー, 2016年9月6日, 北海道・虻田郡二セコ町.

㉘ 松本 晃, 浅野 圭佑, 松原 誠二郎, キラルリン酸触媒による六員環アセタール構築を利用した1,3-ジオールの不斉合成, 第36回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」, 2016年8月9日, 京都府・

京都市（京都薬科大学）。

③① 浅野 圭佑，静岡大学 研究講演会 兼 第3回 G 研セミナー（Host: 間瀬 暢之 教授），2016年5月13日，静岡県・浜松市（静岡大学）。

③② 松本 晃，浅野 圭佑，松原 誠二郎，Asymmetric Synthesis of 1,3-Polyol Building Blocks by Chiral Phosphoric Acid Catalyst，The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)，2016年4月22日，京都府・京都市。

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://smatubara.wixsite.com/matubara-kyoto-u> ; <https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/qZ2aB>

プレスリリース等（〔雑誌論文〕 に関連）

京都大学ホームページ：

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/171110_1.html

日本経済新聞：

https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP463239_U7A111C1000000/

化学工業日報：

<http://smatubara.wixsite.com/matubara-kyoto-u/kagaku-kogyo-nippo-2017-11-jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅野 圭佑（ASANO, Keisuke）

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：90711771

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()