

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590007

研究課題名（和文）協奏的反応機構に基づく有機触媒結合形成反応の開発

研究課題名（英文）Development of Organocatalyzed Bond-forming Reactions Based on Concerted Reaction Mechanism

研究代表者

杉浦 正晴（SUGIURA MASAHARU）

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：00376592

研究成果の概要（和文）：結合の形成と切断が同時に進行する協奏的反応は、しばしば高い選択性を与えることから、強力な有機合成反応となる。本研究では、このような協奏的反応の機構を積極的に取り入れ、かつ、入手容易で安全なケイ素やホウ素化合物と高価で有毒な金属を含まない有機分子触媒を活用することで、様々な新しい有機合成反応を見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：Concerted reactions, in which bond-forming and -breaking take place simultaneously, can be powerful synthetic organic reactions due to high selectivity often observed. This study has revealed a variety of new organic reactions by taking advantages of such concerted reaction mechanisms and by utilizing readily available and safe silicon or boron compounds and organocatalysts that do not contain expensive and harmful metals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、触媒反応開発

1. 研究開始当初の背景

トリクロロシランを用いる α, β -不飽和ケトンのヒドロシリル化反応（共役還元反応）が、有機Lewis塩基触媒によって促進されることを2007年に見出した。本反応は、六員環遷移状態を経由して協奏的に進行していることが示唆された。この結果は、有機分子が、さらに多様な協奏的結合形成反応を触媒する可能性を示すものとなった。

2. 研究の目的

本研究は、上記の共役還元反応を更に究明

し、タンデム反応などに展開すると共に、協奏的反応機構と有機分子触媒を積極的に取り入れることで、より多様な結合形成反応へ拡張することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) Lewis塩基触媒とトリクロロシランを用いる共役還元反応を精査し、反応の適用範囲や反応機構を解明する。

(2) 共役還元反応によるケイ素エノラートの生成に続き、様々な親電子剤とのタンデム

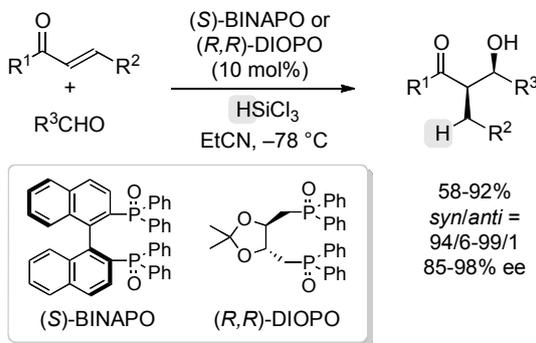
型結合形成反応へと展開する。

(3) キラルな Lewis 塩基触媒を用いて、上記反応の不斉触媒化を行う。

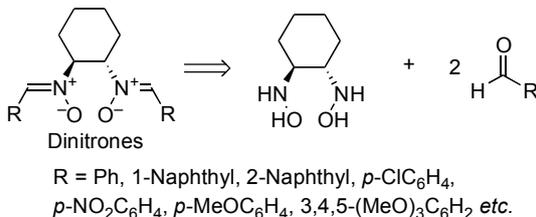
(4) ヒドリド以外の求核剤を用いて、他の協奏的共役付加反応への拡張を図る。

4. 研究成果

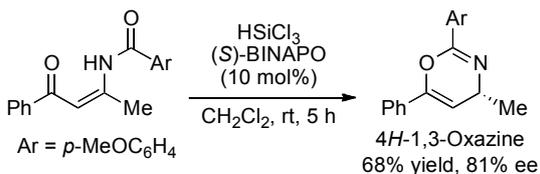
(1) α, β -不飽和ケトンとアルデヒドとの還元的アルドール反応が、Lewis 塩基触媒により円滑に進行することを見出した。また、本反応に不斉 Lewis 塩基触媒を用いることにより、高いジアステレオおよびエナンチオ選択性が得られることを見出した。また、本反応の α, β -不飽和カルボン酸誘導体への展開を検討した結果、*N*-アクリロイルカルバゾールが利用できることを明らかにした。



(2) 様々な置換基 R を導入可能な新規不斉 Lewis 塩基触媒としてキラルなジニトロンを開発し、不斉アリル化や不斉還元的アルドール反応に有効であることを見出した。

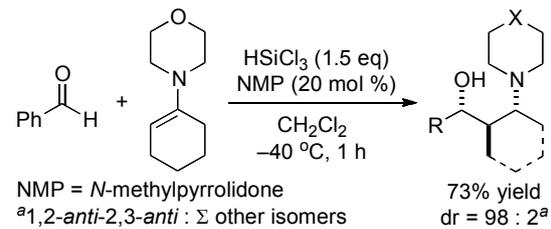


(3) *N*-アシル β -アミノケトンとトリクロロシランとの反応により、珍しいヘテロ環化合物である 4*H*-1,3-オキサジンの初めてのエナンチオ選択的合成を実現した。また、生成物は、ラセミ化を伴うことなく他の光学活性化合物に変換できることを明らかにした。

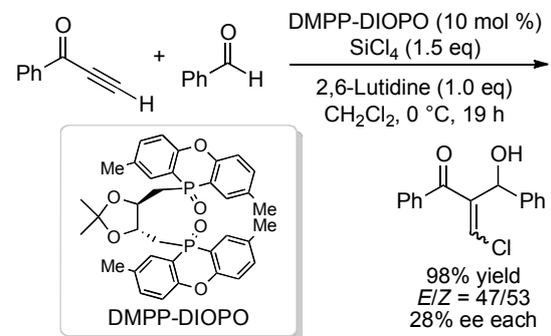


(4) Lewis 塩基触媒を用いるアルデヒド・エナミン・トリクロロシランのタンデム反応

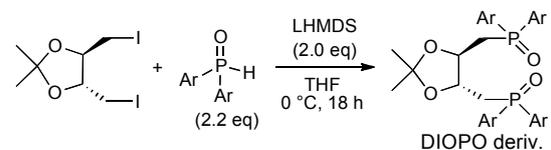
(炭素-炭素結合形成/分子内還元) により γ -アミノアルコールが高いジアステレオ選択性で合成できることを見出した。



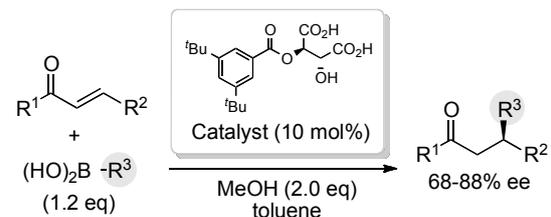
(5) イノンに対する塩化物イオンの共役付加を伴うアルドール反応 (クロロ化アルドール反応) が Lewis 塩基触媒と四塩化ケイ素を用いると高収率で進行することを見出した。また、新たに開発した DMPP-DIOPO を不斉 Lewis 塩基触媒として用いると、まだ低いながらもエナンチオ選択性が発現することを明らかにした。



(6) 構造修飾の容易なホスフィンオキシド型 Lewis 塩基触媒としての DIOPO ジオキシド (DIOPO) 誘導体の汎用的合成法を確立した。得られた DIOPO 誘導体を還元的アルドール反応やイノンのクロロ化アルドール反応に適用したところ、良好な選択性を与えることができた。



(7) ボロン酸の α, β -不飽和ケトンへの不斉共役付加反応において、*O*-モノアシル酒石酸が有効な不斉有機触媒として機能することを見出した。



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6件)

- (1) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Synthesis of γ -Amino Alcohols from Aldehydes, Enamines, and Trichlorosilane using Lewis Base Catalysts, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 531-539, 査読有.
- (2) 杉浦正晴, 徳富未来, 中島 誠, Enantioselective Conjugate Addition of Boronic Acids to Enones Catalyzed by *O*-Monoacyltartaric Acids, *Chem. Commun.*, **2010**, 7799-7800, 査読有.
- (3) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Development of Chiral Dinitrones as Modular Lewis Base Catalysts: Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 1833-1835, 査読有.
- (4) 杉浦正晴, 佐藤法匡, 園田祐子, 小谷俊介, 中島 誠, Diastereo- and Enantioselective Reductive Aldol Reaction with Trichlorosilane Using Chiral Lewis Bases as Organocatalysts, *Chem. Asian J.*, **2010**, 478-481, 査読有.
- (5) 杉浦正晴, 隈原麻子, 中島 誠, Asymmetric synthesis of 4*H*-1,3-oxazines: enantioselective β -amino enones with trichlorosilane catalyzed by chiral Lewis bases, *Chem. Commun.*, **2009**, 3585-3587, 査読有.
- (6) 杉浦正晴, 佐藤法匡, 小谷俊介, 中島 誠, Lewis Base-catalyzed Conjugate Reduction and Reductive Aldol Reaction of α , β -Unsaturated Ketones Using Trichlorosilane, *Chem. Commun.*, **2008**, 4309-4311, 査読有.

[学会発表] (計32件)

- (1) 王丸佑介, 佐藤法匡, 水谷 誠, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, DIOP ジオキシド誘導体の汎用的合成と Lewis 塩基触媒としての利用, 日本薬学会第 131 年会, 2011. 3. 31, 静岡 (ツインメッセ静岡).
- (2) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 新規タンデム反応によるエナミンからの γ -アミノアルコール合成, 日本薬学会第 131 年会, 2011. 3. 30, 静岡 (グランシップ).
- (3) 杉浦正晴, 環状遷移状態を経由する有機分子触媒反応の開発, 第 1 回熊本有機化学シンポジウム (招待講演), 2011. 3. 5, 熊本 (熊本大学黒髪キャンパ

ス).

- (4) 杉浦正晴, 佐藤法匡, 隈原麻子, 園田祐子, 小谷俊介, 中島 誠, Stereoselective Catalytic enantioselective reactions based on Lewis base-catalyzed conjugate reduction of α , β -unsaturated carbonyl compounds with trichlorosilane, Pacificchem 2010, 2010. 12. 19, アメリカ合衆国 (Hawaii Convention Center).
- (5) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Stereoselective Synthesis of Nitrogen-containing Compounds by Tandem C-C Bond Formation/Reduction Using Lewis Base Catalysts, Pacificchem 2010, 2010. 12. 19, アメリカ合衆国 (Hawaii Convention Center).
- (6) 徳富未来, 中島 誠, 杉浦正晴, 酒石酸誘導体を触媒として用いる α , β -不飽和ケトンへのボロン酸の不斉共役付加反応, 第 27 回日本薬学会九州支部大会, 2010. 12. 12, 長崎 (長崎大学文教キャンパス).
- (7) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, エナミンのタンデム Lewis 塩基触媒反応による立体選択的 γ -アミノアルコール合成, 第 27 回日本薬学会九州支部大会, 2010. 12. 11, 長崎 (長崎大学文教キャンパス).
- (8) 徳富未来, 中島 誠, 杉浦正晴, モノアシル酒石酸を触媒とする α , β -不飽和ケトンへのボロン酸の不斉共役付加反応, 2010 年日本化学会西日本大会, 2010. 11. 6, 熊本 (熊本大学黒髪キャンパス).
- (9) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒としてのキラルなジニトロンの開発: 不斉還元的アルドール反応への応用, 2010 年日本化学会西日本大会, 2010. 11. 6, 熊本 (熊本大学黒髪キャンパス).
- (10) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いるエナミンからの γ -アミノアルコールの立体選択的合成法の開発, 2010 年日本化学会西日本大会, 2010. 11. 6, 熊本 (熊本大学黒髪キャンパス).
- (11) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒によるエナミンからの立体選択的ワンポット γ -アミノアルコール合成, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010. 11. 1, 名古屋 (ウイंकあいち).
- (12) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いる環状アミン由来エナミンからの γ -アミノアルコール合成, 第 40 回複素環化学討論会, 2010. 10. 14, 仙台 (仙台市民会館).

- (13) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒によるエナミンのタンデム反応: γ -アミノアルコールの立体選択的合成, *Molecular Chirality* 2010, 2010. 7. 11, 札幌 (札幌コンベンションセンター) .
- (14) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 新規 Lewis 塩基触媒キラルジニトロンの開発: 不斉アリル化反応および不斉還元的アルドール反応への応用, *Molecular Chirality* 2010, 2010. 7. 11, 札幌 (札幌コンベンションセンター) .
- (15) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いるエナミンからのワンポット γ -アミノアルコール合成, 化学関連支部合同九州大会, 2010. 7. 10, 北九州 (北九州国際会議場) .
- (16) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, キラルなジニトロンを触媒とする不斉アリル化反応および不斉還元的アルドール反応, 化学関連支部合同九州大会, 2010. 7. 10, 北九州 (北九州国際会議場) .
- (17) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 新規 Lewis 塩基触媒ジニトロンの開発とそれを用いるアルデヒドの不斉アリル化反応, 20 周年記念万有福岡シンポジウム, 2010. 5. 22, 福岡 (九州大学医学部百年講堂) .
- (18) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 新規 Lewis 塩基触媒ジニトロンの用いる温和な条件下での不斉アリル化反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010. 3. 30, 岡山 (岡山大学津島キャンパス) .
- (19) 柏木 健, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いるアルデヒド、エナミンおよびトリクロロシランからの γ -アミノアルコール合成, 日本薬学会第 130 年会, 2010. 3. 29, 岡山 (桃太郎アリーナ) .
- (20) 杉浦正晴, 佐藤法匡, 小谷俊介, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いる *N*-アクリロイルカルバゾールとアルデヒドとの還元的アルドール反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010. 3. 29, 岡山 (桃太郎アリーナ) .
- (21) 徳富未来, 中島 誠, 杉浦正晴, キラルなヒドロキシカルボン酸を用いる α, β -不飽和ケトンへのボロン酸の不斉共役付加反応, 日本薬学会第 130 年会, 2010. 3. 29, 岡山 (桃太郎アリーナ) .
- (22) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, キラルなジニトロンを Lewis 塩基触媒として用いる不斉アリル化反応, 第 26 回日本薬学会九州支部大会, 2009. 12. 12, 福岡 (九州大学大学薬学研究院) .
- (23) 佐藤法匡, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 不斉 Lewis 塩基触媒による α, β -不飽和カルボニル化合物とアルデヒドの高立体
- 選択的還元的アルドール反応, 第 26 回日本薬学会九州支部大会, 2009. 12. 12, 福岡 (九州大学大学薬学研究院) .
- (24) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 新規 Lewis 塩基触媒ジニトロンの用いる不斉アリル化反応, 第 28 回メディスナルケミストリーシンポジウム, 2009. 11. 25, 東京 (東京大学本郷キャンパス) .
- (25) 杉浦正晴, Lewis 塩基触媒を用いる立体選択的タンデム反応の開発, 万有福岡シンポジウム第 3 回若手交流合宿セミナー (招待講演), 2009. 11. 21, 唐津 (唐津ロイヤルホテル) .
- (26) 呉 英先, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, キラルなビスニトロンの設計、合成とその不斉触媒反応への応用, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3. 26, 京都 (国立京都国際会館) .
- (27) 杉浦正晴, 隈原麻子, 中島 誠, キラルな Lewis 塩基触媒を用いる 4*H*-1, 3-オキサジンの不斉合成, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3. 26, 京都 (国立京都国際会館) .
- (28) 佐藤法匡, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒によるトリクロロシランを用いる α, β -不飽和ケトンとアルデヒドとのエナンチオ選択的還元的アルドール反応, 日本薬学会第 129 年会, 2009. 3. 26, 京都 (国立京都国際会館) .
- (29) 水谷 誠, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, 不斉 Lewis 塩基触媒を用いるイノンのエナンチオ選択的クロロ化アルドール反応, 第 25 回日本薬学会九州支部大会, 2008. 12. 7, 延岡 (九州保健福祉大学) .
- (30) 佐藤法匡, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒とトリクロロシランを用いる α, β -不飽和ケトンとアルデヒドとのエナンチオ選択的還元的アルドール反応, 第 25 回日本薬学会九州支部大会, 2008. 12. 7, 延岡 (九州保健福祉大学) .
- (31) 水谷 誠, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, フェノキサホスフィン環を有する新規不斉 Lewis 塩基触媒の開発, 第 38 回複素環化学討論会, 2008. 11. 21, 福山 (広島県民文化センターふくやま) .
- (32) 佐藤法匡, 小谷俊介, 杉浦正晴, 中島 誠, Lewis 塩基触媒を用いるトリクロロシランによる α, β -不飽和ケトンの共役還元反応および還元的アルドール反応, 第 25 回有機合成化学セミナー, 2008. 9. 8, 熊本 (阿蘇ブラザホテル) .

〔図書〕 (計 1 件)

- (1) 杉浦正晴, 中島 誠, エノンの不斉還元
的アルドール反応, 「使える!有機合成反
応 241 実践ガイド」丸岡啓二, 野崎京子, 石
井康 敬, 大寺純蔵, 富岡 清監修, 化学同
人, 2010, pp 472-473.

[その他]

ホームページ等

[http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/
yakka/index.html](http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/yakka/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉浦 正晴 (SUGIURA MASAHARU)

熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・
准教授

研究者番号: 00376592

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし