

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 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：23105002

研究課題名(和文)水素結合のネットワーク形成に基づく有機分子触媒の制御システム設計開発

研究課題名(英文)Development of Controlling System for Organocatalysts Based on the Formation of Hydrogen Bonding Network

研究代表者

寺田 眞浩(TERADA, Masahiro)

東北大学・理学研究科・教授

研究者番号：50217428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 111,200,000円

研究成果の概要(和文)：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された命題の一つである。本研究は、これらを実現する新規触媒の設計開発を目的として、酸性官能基を同一分子内に複数組み込み、それらの分子内水素結合を分子設計戦略とする新たなキラルプレステッド酸触媒系、多酸系複合型触媒の設計開発を行った。その結果、同一分子内にリン酸官能基を二つ組み込んだキラルビス-リン酸触媒の設計開発に成功した。さらに、このキラルビス-リン酸の開発時における知見をもとに酸性度を向上させるためのリン酸と、反応基質を活性化するためのリン酸基とを作用分離させたC1対称なビス-リン酸触媒を新たに開発した。

研究成果の概要(英文)：The development of highly selective and efficient organic transformation is highly demanded for organic synthesis. In order to establish such reaction system, we designed novel chiral Br&oslash;nsted acid catalysts which were introduced two or more acidic functional groups to the same catalyst molecule. The design concept of the new catalyst molecules is the formation of intramolecular hydrogen bond between two or more acidic moiety to enhance the acidity of the catalyst molecule. As the result, we successfully developed bis-phosphoric acid catalyst of which two phosphoric acid moieties were introduced to the catalyst molecule. In addition, on the basis of the design concept of bis-phosphoric acid catalyst, we further developed C1 symmetric bis-phosphoric acid catalyst to enhance the acidity of the catalyst molecule.

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 物質変換 水素結合 酸触媒 環境調和 分子認識 反応場

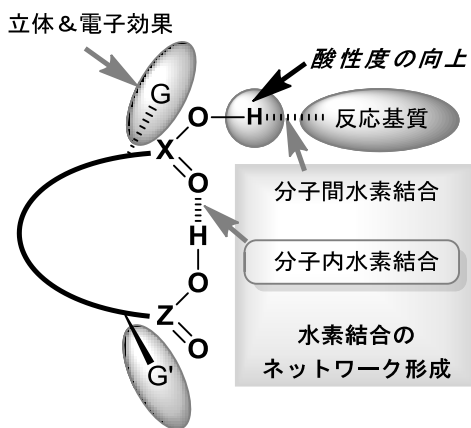
### 1. 研究開始当初の背景

環境負荷の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された命題の一つである。特に新規触媒反応系の設計はこうした効率化と高選択的反応の開発を推し進める上で益々重要となってきた。申請者はこれまで、有機変換反応における最も古典的かつ汎用性の高い触媒であるブレンステッド酸に不斉認識や分子認識などの基質認識能を付与した有機分子触媒の設計開発に取り組み、ビナフチル骨格を不斉源とするキラルモノリン酸触媒の開発に成功している。これまでの研究により、キラルモノリン酸によって活性化が可能な官能基はかなり広範囲に渡るようになってきた。その一方で従来のキラルモノリン酸触媒では不十分な反応系も依然として数多い。今後、医薬品など多岐に渡る光学活性化合物の需要に応えるには、触媒反応系のさらなる拡充が益々重要な課題となってきた。

### 2. 研究の目的

本研究は、こうした要請に応えるため、酸性官能基を同一分子内に複数組み込むことで、それらの分子内水素結合を分子設計戦略とする新たなキラルブレンステッド酸触媒系、多酸系複合型触媒の設計開発を目的とした(図1)。

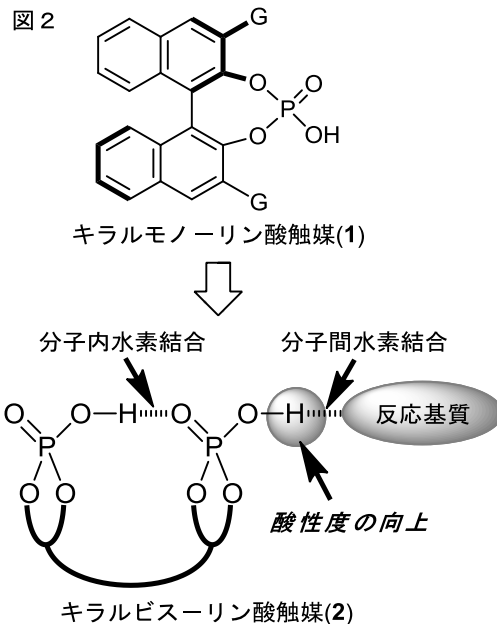
図1 多酸系複合型有機分子触媒



### 3. 研究の方法

キラルモノリン酸触媒では酸性度が不足し、基質適用範囲の拡充に限界があったため、酸性度の向上を主な設計指針として触媒開発を行った。キラルモノリン酸触媒(1)の発展系として、同一分子内にリン酸官能基を二つ組み込んだキラルビスリン酸触媒(2)の設計開発をおこなった(図2)。さらに、キラルビスリン酸触媒による機能発現の本質を理解するため計算化学による検証を検討した。さらなる酸性度の向上を目指し、このキラルビスリン酸の開発時における知見に基づき構造修飾による高機能化を試みた。これまでのビスリン酸では、pseudo-C<sub>2</sub> 対称性を有する分子設計

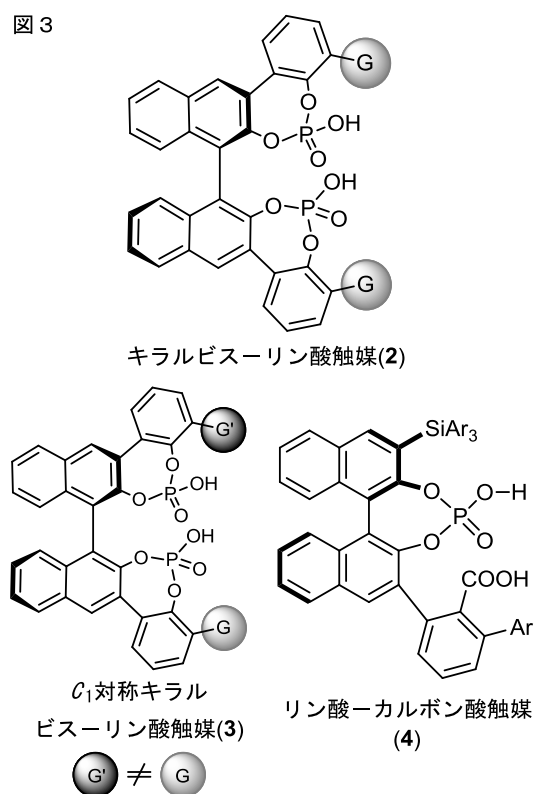
を進めてきたが、二つのリン酸部分の役割分担、すなわち、酸性度を向上させるためのリン酸と、反応基質を活性化するためのリン酸基とを作用分離させた C<sub>1</sub> 対称なビスリン酸触媒の開発を検討した。



### 4. 研究成果

本申請研究では、申請者がこれまで開発研究に取り組んできたキラルブレンステッド酸による触媒反応系のさらなる発展系として、酸性官能基を同一分子内に複数組み込んだキラルビスリン酸触媒(2)の開発に成功した。この研究過程における知見をもとにさらなる構造修飾により酸触媒の高機能化を目指した(図3)。これまでのビスリン酸では、pseudo-C<sub>2</sub> 対称性を有する分子設計を進めてきたが、二つのリン酸部分の役割分担、すなわち、酸性度を向上させるためのリン酸と、反応基質を活性化するためのリン酸基とを作用分離させた C<sub>1</sub> 対称なビスリン酸触媒(3)を新たに設計開発した。具体的には、立体効果を考慮した置換基と、酸性度の向上を意図して電子求引性置換基をそれぞれ導入した新規な C<sub>1</sub> 対称なキラルビスリン酸触媒を用い、触媒活性の向上、エナンチオ選択性の向上に成功し、これまでの pseudo-C<sub>2</sub> 対称性を有するキラルモノリン酸触媒ならびにキラルビスリン酸では成し得なかった高活性の獲得と高選択性の獲得に成功した。この高い選択性の起源について、計算化学による検証を共同研究により行い、制御機構に関する知見を得た。また、異なる酸性官能基を組み合わせた触媒の開発も検討し、リン酸とカルボン酸を組み合わせた新規な酸触媒(4)を開発し、その触媒機能をヘテロ Diels-Alder 反応で評価した結果、従来のキラルリン酸触媒では成し得なかった特異な位置選択性の発現に成功した。

図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

- ① Masahiro Terada, Yusuke Ota, Feng Li, Yasunori Toda, and Azusa Kondoh, Enantioconvergent Nucleophilic Substitution Reaction of Racemic Alkyne-Dicobalt Complex (Nicholas Reaction) Catalyzed by Chiral Brønsted Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 11038-11043, 査読有.  
DOI:10.1021/jacs.6b05948.
- ② Jun Kikuchi, Norie Momiyama, and Masahiro Terada, Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Mannich-Type Reaction between Enamides and Thiazolones, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2521-2523, 査読有.  
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00857.
- ③ Kyohei Kanomata, and Masahiro Terada, Study of Stereocontrolling Elements in Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Addition Reaction of Vinylindoles with Azlactones, *Synlett* **2016**, *27*, 581-585, 査読有.  
DOI: 10.1055/s-0035-1561677.
- ④ Ya-Yi Wang, Kyohei Kanomata, Toshinobu Korenaga, and Masahiro Terada, Enantioselective Aza Michael-Type Addition to Alkenyl Benzimidazoles Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 927-931, 査読有.  
DOI: 10.1002/anie.201508231.
- ⑤ Norie Momiyama, Hideaki Tabuse, Hirofumi Noda, Masahiro Yamanaka, Takeshi Fujinami, Katsunori Yamanishi, Atsuto Izumiseki, Kosuke Funayama, Fuyuki Egawa, Shino Okada, Hiroaki Adachi, and Masahiro Terada, Molecular Design of a Chiral Brønsted Acid with Two Different Acidic Sites: Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction of Azopyridinecarboxylate with Amidodienes Catalyzed by Chiral Carboxylic Acid-Monophosphoric Acid, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11353-11359, 査読有.  
DOI:10.1021/jacs.6b07150.
- ⑥ Norie Momiyama, Hiroshi Okamoto, Jun Kikuchi, Toshinobu Korenaga, and 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.* **2016**, *6*, 1198-1204, 査読有.  
DOI: 10.1021/acscatal.5b02136
- ⑦ Norie Momiyama, Kosuke Funayama, Hirofumi Noda, Masahiro Yamanaka, Naohiko Akasaka, Shintaro Ishida, Takeaki Iwamoto, and Masahiro Terada, Hydrogen Bonds-Enabled Design of a  $C_1$ -Symmetric Chiral Brønsted Acid Catalyst, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 949-956.  
DOI: 10.1021/acscatal.5b02079.
- ⑧ Azusa Kondoh, Yusuke Ota, Takazumi Komuro, Fuyuki Egawa, Kyohei Kanomata, and Masahiro Terada, Chiral Brønsted acid-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of 2-methoxyfuran with aliphatic ketimines generated *in situ*, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1057-1062, 査読有.  
DOI: 10.1039/c5sc03175c
- ⑨ Norie Momiyama, Tomohiro Narumi, and Masahiro Terada, Design of a Brønsted Acid with Two Different Acidic Sites: Synthesis and Application of Aryl Phosphinic Acid-Phosphoric Acid as a Brønsted Acid Catalyst, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16976-16979, 査読有.  
DOI: 10.1039/C5CC06787A.
- ⑩ 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.* **2015**, *137*, 1048-1051, 査読有.

DOI: 10.1021/ja512238n

⑪ Kyohei Kanomata, Yasunori Toda, Yoshitaka Shibata, Masahiro Yamanaka, Seiji Tsuzuki, Ilya D. Gridnev, and Masahiro Terada, Secondary Stereocontrolling Interactions in Chiral Brønsted Acid Catalysis: Study of a Petasis-Ferrier-Type Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3515-3523, 査読有.  
DOI:10.1039/C4SC00611A

⑫ Masahiro Terada, Naozumi Komuro, Yasunori Toda, and Toshinobu Korenaga, Mechanistic Studies of Highly Enantio- and Diastereoselective Aza-Petasis-Ferrier Rearrangement Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7044-7057, 査読有.  
DOI: 10.1021/ja5017206

[学会発表] (計 1 1 件)

① 寺田眞浩, 酸触媒を極める: 弱い相互作用で選択的なモノづくり, 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」取り纏めシンポジウム, CSJ 化学フェスタ 2016 年 11 月 16 日, タワーホール船堀東京

② 寺田眞浩, キラルブレンステッド酸ならびに塩基の化学: そのきっかけから最近の試みまで, 有機合成化学協会中国四国支部講演会, 2016 年 11 月 19 日, 広島

③ Masahiro Terada, Enantio-Convergent Nucleophilic Substitution Reaction of Racemic Electrophiles Catalyzed by Chiral Brønsted Acid, 21<sup>st</sup> International Conference on Organic Synthesis, 11<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> Dec 2016, IIT Bombay, Mumbai, India

④ 寺田眞浩, キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成, 「JACI 先端化学・材料技術部会 高選択性反応分科会 講演会」2017 年 2 月 2 日, 新化学技術推進協会(JACI)会議室・東京

⑤ 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.

⑥ 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.

⑦ 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.

⑧ Masahiro Terada, Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Transformations for Multistep Sequence, First Symposium DOMINOCAT, Sep 9-11, 2015, Aachen, Germany.

⑨ Masahiro Terada, New Aspect of Organosuperbase Catalyst, Perspectives on Synthetic Organic Chemistry, Sep 30, 2015, Singapore

⑩ Masahiro Terada, Enantioselective Transformation of Cationic Intermediates Mediated by Chiral Phosphoric Acid Catalyst, Pacificchem 2015: #122 Recent Trends in Organocatalysis, Dec 15-20, 2015, Honolulu, USA.

⑪ Masahiro Terada, New Aspects of Enantioselective Catalysis by Chiral Phosphoric Acid, 5<sup>th</sup> UK-Japanese Symposium on Asymmetric Catalysis, Mar 14-15, 2016, Manchester, UK.

[図書] (計 2 件)

① 寺田眞浩, そもそも有機分子触媒とは, CSJ カレントレビュー第 22 号: 有機分子触媒の化学-モノづくりのパラダイムシフト, 寺田眞浩, 秋山隆彦, 岩澤伸治, 竹本佳司, 林雄二郎, 丸岡啓二編, 化学同人, 京都, Chap. 2, pp. 12-23 (2016).

② 寺田眞浩, 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/>

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/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