

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06317

研究課題名(和文)糖誘導体を利用した新規有機分子触媒の開発とその応用

研究課題名(英文)Development of Novel Organocatalysts Based on Sugar Derivatives

研究代表者

坂本 龍 (Sakamoto, Ryu)

京都大学・理学研究科・特定助教

研究者番号：50756476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究が目的とする、糖を母骨格とした新たな分子構造に立脚する新規有機分子触媒の設計を行い、その触媒の合成研究を行った。市販されているグルコサミンやグリカルルを出発原料として、糖の2位や3位にアミノ官能基を有する触媒前駆体の合成ルートの検討を種々行った。その結果、低収率のステップがいくつか含まれるものの、目的の触媒前駆体の合成ルートの開発に成功した。現時点では、最終的な触媒の合成法の確立には至っていないものの、今後の触媒の合成ルートを計画するにあたり有用な知見を得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We designed novel sugar-based organocatalysts, and investigated the synthesis of them. By using commercially available sugars, we successfully synthesized some intermediates of the catalysts. While we could not yet obtain the catalysts, the present study provided new insights for the design of synthetic route for sugar-based catalysts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 糖 不斉合成

## 1. 研究開始当初の背景

2000年に報告された、List、Barbasらによるプロリンを用いた不斉アルドール反応及び、MacMillanらのキラル第二級アミン触媒による不斉ディールズ・アルダー反応を契機とし、今日に至るまで有機分子触媒の開発研究が世界中で精力的に進められてきた。有機分子触媒は、一般に空気や水に安定で実験操作が容易であり、金属を利用しないため環境への付加が少なく、また生成物における残存金属の問題がない、といった様々な観点において注目を集め、その実用化に向けた研究が行われている。しかしながら、有機分子触媒は、金属触媒と比べると、「反応の多様性の更なる拡大」や、「触媒量の低減」など多くの課題点が残されており、List、Barbas及びMacMillanらの報告から10年以上を経た現在においても、実用化に至った有機分子触媒反応は数が限られている。

プロリンや他のアミノ酸、シンコナルカロイドなどの天然由来の化合物を出発原料とした有機分子触媒では、母骨格の直接的な修飾手法が限られているため、目的の反応に応じた合理的な触媒設計や触媒の反応性の柔軟な制御は容易でない。一方、軸不斉ピナフチル構造を有した有機分子触媒に代表される、デザイン型有機分子触媒では、目的とする反応に応じた触媒設計が比較的容易であり、多様な反応へと適用できる触媒や、天然由来の有機分子触媒より高い反応性を有した触媒も多数報告されている。しかし、デザイン型有機分子触媒の中には、高価な出発原料や多段階合成が必要なものあり、その合成コスト面などを考慮に入れると、更なる触媒量の低減が求められるものが多い。

上記の課題の解決するために、目的とした反応に対し、触媒の性質を柔軟に調整できる分子骨格を持ち、合成も簡便な新たな有機分子触媒骨格の提唱が望まれていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、天然に豊富に存在する「糖」を触媒の母骨格とした新規有機分子触媒の開発を目指す。アミノ酸と同様、生体内で重要な役割を果たす糖類は、種々の光学活性誘導体が入手容易であり、また様々な分子骨格への変換手法が確立されている。そのため、糖を利用することで、多様な触媒骨格の設計や、目的とする反応に応じた触媒の反応性、選択性の制御が期待できる。しかしながら、様々な誘導体が有機分子触媒へと用いられてきたアミノ酸と比べると、これまでに糖を有機分子触媒へと利用した例はきわめて限られている。そこで、本研究では、申請者がこれまで培ってきたデザイン型有機分子触媒化学の知見を元に、糖を母骨格とした有機分子触媒を新たに設計し、それらを実際に合成することで、既存の触媒にはなかった反応性、選択性を備えた有機分子触媒の開発を目指す。具体的には、分子内に二つの異なる官能基を有する、二官能性有機分子触媒を、糖を母骨格としてデザインし、その触媒の合成及び、それらを利用した新規不斉反応の開発研究を行う。

## 3. 研究の方法

申請者は「糖誘導体を利用した新たな有機分子触媒の設計とその合成研究」、「開発した触媒による新規反応の探索」を研究の主軸として行っていく。様々な官能基の導入やその変換が容易である、糖構造の利点を最大限に活用し、触媒構造の緻密な最適化を行うことにより、従来の有機分子触媒では不可能だった、新規反応や低触媒量での反応の実現を目指す。

### (1) 「糖誘導体を利用した新たな有機分子触媒の設計とその合成」

分子内に二つの異なる官能基を有する、二官能性有機分子触媒は、官能基の組み合わせにより、多様な反応へと応用できることが知られている。そこで、申請者は触媒の基本デザインとして、糖に異なる二つの官能基を導入した触媒の設計を行う。実際の触媒の合成を効率的に行うため、以下の合

成計画に従って研究を進める。まず、市販の糖誘導体から、様々な官能基や構造を有したキラル糖ユニットライブラリーの構築を行う。その後、合成した糖ユニットに二つ目の官能基を有する置換基をアノマー位に導入することにより、目的の二官能性有機分子触媒を合成する。本合成戦略により、様々な官能基の組み合わせによる、多様な構造と機能を併せ持つ触媒ライブラリーの迅速な構築を目指す。

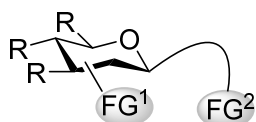


Fig1. 糖を母骨格とした二官能性有機分子触媒の設計

#### (2) 「開発した触媒による新規反応の探索」

合成した種々のアリアル-C-グリコシド型触媒を用い、様々な反応を検討することで、触媒構造や官能基の組み合わせによる触媒の機能性の評価を行う。また、これまでにない官能基を組み合わせた二官能性触媒による新規反応の探索や、糖の立体化学を利用したシス型、トランス型触媒を使い分けることにより、反応の選択性や反応性の制御を目指す。これらの検討を通して得られた知見を元に、触媒骨格の更なる最適化を行い、既存の有機分子触媒では実現できなかった、反応性や選択性を持つ触媒の開発を目指す。

### 4. 研究成果

#### (1) 糖を母骨格とした新規有機分子触媒の設計及びその合成検討

研究方法に示した触媒の合成を目指し、2位や3位に官能基を有する糖ユニットの触媒前駆体の合成を試みた。

まず、市販されているグルコサミンを出発原料として、複数のヒドロキシル基の保護や6位の官能基変換、2位のアミノ基の修飾を行った。いくつかのステップが低収率にとどまっているものの、目的とする2

位にアミノ官能基を有する触媒前駆体の合成に成功した。

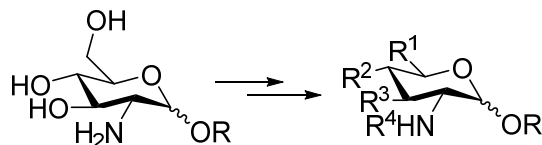


Fig2. 触媒前駆体の合成 1

続いて、3位にアミノ官能基を有する触媒前駆体の合成を行った。いくつかの糖を用いて、変換反応を検討した結果、市販されているグリカルに対し、ルイス酸を使用させることで、目的の窒素官能基を糖の3位に導入することに成功した。本合成も現在のところいくつかのステップが低収率にとどまっている。

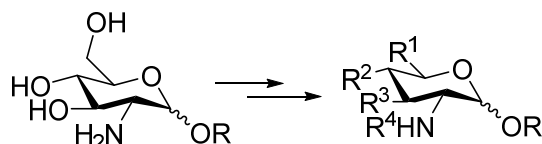


Fig.3 触媒前駆体の合成 2

一方で、糖の2位や3位へのリン官能基やホウ素官能基など他の官能基の導入に関しては、初期的な検討に留まっており、目的の触媒前駆体を得るには至っていない。

いくつかの触媒の糖ユニットの前駆体の合成は達成したものの、いくつかのステップで収率が低く、十分な量の触媒前駆体を合成するに至っていない。そのため、二つ目の官能基の導入の検討は行えておらず、目的の糖を母骨格とした触媒の合成や、その触媒を用いた反応の検討には現時点では至っていない。しかしながら、本研究の遂行により、今後の触媒の設計や合成ルートを計画するにあたり、有用な指針を得ることが出来たので、糖を母骨格とした新規有機分子触媒の合成法の更なる検討を行うこととしている。

(2) *N*-スルホニルイミンを利用した光「2+2」環化付加反応

本研究課題の遂行中、*N*-スルホニルイミンを用いた光「2+2」環化付加反応の開発に成功した。*N*-スルホニルイミンとスチレンやベンゾフラン存在下、365nmの紫外線を照射すると、イミンの炭素-窒素二重結合と炭素-炭素二重結合間での「2+2」環化付加反応が進行し、含窒素四員環化合物であるアゼチジンが高収率で得られることを見出した。

ケトンなどの炭素-酸素二重結合を利用した炭素-炭素二重結合との光「2+2」環化付加反応はパターノ・ビューチ反応として知られ、これまでに数多くの報告例が存在する。一方で、炭素-窒素二重結合と炭素-炭素二重結合間での光「2+2」環化付加反応は特殊な環状炭素-窒素二重結合を利用した例に限られており、本発見は、一般的なイミン類の炭素-窒素二重結合が光「2+2」環化付加反応に利用できることを示した初めての例となった。

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 1件)

Sakamoto, R.; Inada, T.; Sakurai, S.; Maruoka, K.

[2+2] Photocycloadditions between the Carbon-Nitrogen Double Bonds of Imines and Carbon-Carbon Double Bonds,

*Org. Lett.* **2016**, *18*, 6252-6255.

(Highlighted in *SYNFACTS*, **2017**, 240)

〔学会発表〕(計 1件)

坂本 龍、稲田 翼、丸岡 啓二

*N*-スルホニルイミンを用いた[2+2]光環化付加反応の開発

口頭発表、日本化学会第97春季年会、2017年、神奈川

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本 龍 (SAKAMOTO, Ryu)

京都大学・大学院理学研究科・特定助教

研究者番号: 50756476