

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月21日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20245021

研究課題名（和文） 基質認識型有機分子触媒による次世代分子変換反応の開発

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

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

研究成果の概要（和文）： 機能性を高めた新規触媒の設計開発は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を実現する上で、益々重要となってきた。Brønsted酸ならびに塩基は有機変換反応において古くから汎用されてきた触媒であるが、この最もポピュラーな触媒に不斉認識や分子認識などの基質認識能を付与することで、効率的かつ選択的な有機変換反応の開拓を目的として新規触媒反応系の開発を目指した。その結果、基質認識型Brønsted酸ならびに塩基触媒の設計開発ならびにいくつかの触媒反応系の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）： The activation of a substrate by means of a Brønsted acid and base is the most straightforward and common approach used to promote a reaction and hence Brønsted acids and bases have been widely utilized as efficient catalysts for a number of organic transformations. The development of novel Brønsted acid and base catalysts has been continuously studied due to their broad synthetic applicability. In the past decade, innovative research on Brønsted acid catalysis has enabled great progress. Specifically, research has focused on ‘chiral Brønsted acid or base catalysis’, in which enantioenriched products are obtained using a catalytic amount of a chiral organic molecule bearing an acidic or basic functionality. In our continuous studies on the cultivation of efficient and selective transformations using chiral Brønsted acids and bases, we successfully developed novel chiral Brønsted acids and several enantioselective transformations.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	17,200,000	5,160,000	22,360,000
2009年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2010年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2011年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
総計	37,900,000	11,370,000	49,270,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒、分子変換、不斉合成、環境調和、水素結合、分子認識、リン酸、不斉触媒

1. 研究開始当初の背景

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化学は、大きな課題を突きつけられている。環境負荷の軽減ならびに枯渇資源の使用を回避した有機変換反応の効率化と高選択性の実現であ

る。新規触媒反応系の構築はこうした効率化と高選択的反應の開発を推し進める上で益々重要となってきた。Brønsted酸ならびに塩基は有機変換反応において古くから汎用されてきた触媒であるが、この最もポピュラーな触媒に不斉認識や分子認識などの基

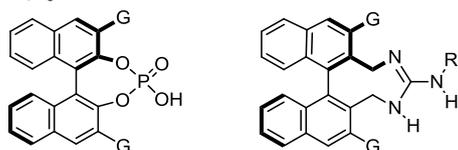
質認識能を付与することができれば、酸/塩基触媒反応における革新的なアプローチが期待される。また、触媒分子そのものを化学的に安定な共有結合で構築でき、本来的に酸あるいは塩基触媒であることから、回収再利用系の構築も容易である。加えて穏和な反応条件の確立、効率的かつ選択的な有機変換反応の開拓など、環境への負荷軽減を図る新規触媒反応系の開拓は火急の要件となっている。基質認識型 Brønsted 酸ならびに塩基はこれらの要請に応え得る触媒系として注目されていた。

2. 研究の目的

機能性を高めた新規触媒の設計開発は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を実現する上で、益々重要となってきた。申請者はこれまで、Brønsted 酸ならびに塩基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、ピナフチル骨格を不斉源とするキラルモノリン酸触媒にキラルグアニジン塩基触媒の開発に成功している。特に、キラルモノリン酸触媒は、2004年に開発されて以来、現在、最も盛んに研究開発が進められている有機分子触媒の一つとなっている。これまでキラルモノリン酸触媒を用いて不斉触媒化された反応系は骨格構築反応である炭素-炭素結合生成反応から、官能基変換反応となる還元反応や酸化反応、さらには炭素-ヘテロ元素結合生成反応へと広がりを見せているものの、依然として基質の適用範囲が限られており、その拡充、さらには新規触媒の開発に基づく触媒反応系の開拓が強く望まれている。本研究は基質認識型 Brønsted 酸ならびに塩基触媒を駆使することで効率的かつ選択的な物質変換を実現し、環境負荷軽減といった時代要請に応える新規触媒反応系の開拓を目的とする。

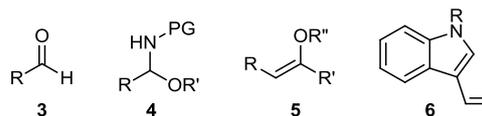
3. 研究の方法

有機分子触媒による次世代の分子変換反応の創製を目指し、触媒の分子設計から応用まで、平成20年度から23年度までの4年に渡り幅広い研究を展開した。これまで開発に成功しているキラルモノリン酸触媒(1)、ならびにキラルグアニジン塩基触媒(2)を用いてさらなる反応系の開拓を中心に、新規な基質認識型有機分子触媒の分子設計を併行して検討した。以下に具体的な研究方法を示す。



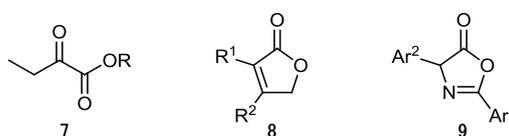
キラルモノリン酸触媒(1) キラルグアニジン塩基触媒(2)

(1) 基質認識型 Brønsted 酸触媒 キラルリン酸触媒の適用範囲を拡充する目的で、①キラルリン酸触媒を用いて活性化の対象となる官能基の開拓、②より強力な活性化を実現するために、新たなキラル Brønsted 酸触媒の設計開発、の二通りのアプローチを計画した。
 (1)-① キラルリン酸触媒による反応系の開拓: 不斉触媒化の対象となる分子変換反応は求電子剤と求核剤の組み合わせで多数考えられるが、キラルリン酸(1)により活性化される求電子剤の開拓を中心に進めた。これまで申請者らが進めてきたキラル Brønsted 酸触媒の開発研究では、イミンの活性化を中心に検討を進めてきたが、求電子剤としてアルデヒド(3)ならびにアミナル(4)を検討した。一方、Brønsted 酸は電子豊富多重結合をプロトン化することで活性種を生成することが知られている。そこで、キラルモノリン酸触媒(1)による電子豊富多重結合のプロトン化に基づく分子変換反応の開拓を検討した。なお、電子豊富多重結合としては、ビニルエーテル(5)ならびにビニルインドール(6)など、ヘテロ原子の置換したオレフィン類を検討した。



(1)-② 新規基質認識型 Brønsted 酸触媒の設計開発: キラルモノリン酸触媒(1)は現在、最も精力的に研究がなされている有機分子触媒であるが、一方で、酸性度の不足が基質適用範囲の拡充を妨げていた。そこで、酸性度の向上を目的に新たなリン酸触媒の設計開発に取り組むこととした。

(2) 基質認識型 Brønsted (キラルグアニジン) 塩基触媒による反応系の開拓: 酸触媒と同様に不斉触媒化の対象となる分子変換反応は求電子剤と求核剤の組み合わせで多数考えられる。ここではキラル Brønsted 塩基により活性化される求核剤の開拓を中心に進める。特に、これまで申請者らが進めてきたキラルグアニジン塩基触媒の開発研究では、1,3-ジカルボニル化合物の活性化を中心に進めてきたが、こうした活性プロトンを持つ一般的な炭素求核剤から離れ、エノラートの前駆体として、 α -ケトエステル(7)、フラノン誘導体(8)、アズラクトン(9)などをプロ求核剤とする反応系の開拓を検討した。これらの触媒反応開拓では、高度に官能基化された生成物を得る触媒反応系が期待され、その実



現は、キラル Brønsted 塩基触媒の適応範囲を一挙に拡充することにつながると期待される。

4. 研究成果

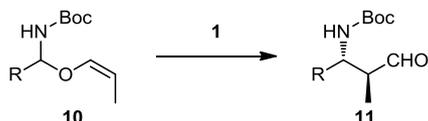
先述の方法に従いそれぞれ研究を進めた結果、代表的な研究成果として下記を挙げることができた。

(1) 基質認識型 Brønsted 酸触媒

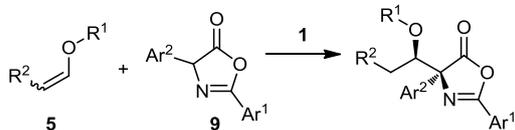
(1)–① キラルリン酸触媒による反応系の開拓： 不斉触媒化の対象となる分子変換反応は求電子剤と求核剤の組み合わせで多数考えられる。キラルモノリン酸(1)により活性化される求電子剤の開拓を中心に検討を進めた結果、以下の反応の高立体選択的変換反応の開発に成功した。

(a) 求電子剤として活性なアルデヒドであるグリオキシレート(3a)を用いたアルコキシジェンとのヘテロ Diels-Alder 反応¹⁰⁾。

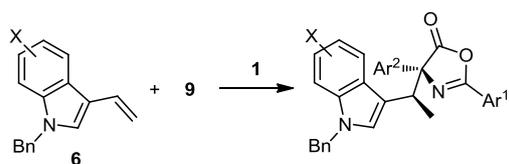
(b) ヘミアミナル(4)にビニル基を導入したヘミアミナルビニルエーテル(10)の活性化を経る高立体選択的な 1,3-転位反応¹¹⁾。



(c) 電子豊富多重結合の活性化を起点とした反応開発において、ビニルエーテル(5)を電子豊富多重結合として用いるアズラクトン(9)とのアルドール型反応¹²⁾。

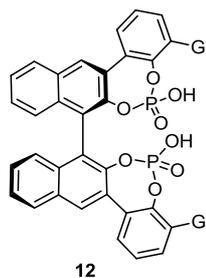


(d) 電子豊富多重結合として用いたビニルインドール(6)へのアズラクトン(9)の付加反応²⁾。

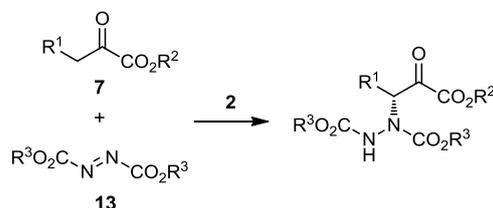


(1)–② 新規基質認識型 Brønsted 酸触媒の設計開発： キラルモノリン酸触媒(1)の酸性度を高める試みとして、リン酸を二つ同一分子内に導入したビス-

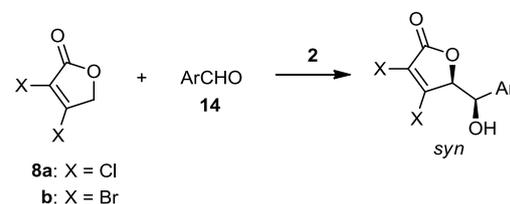
リン酸触媒(12)を設計開発した。このビスリン酸触媒を用いて Diels-Alder 反応の不斉触媒化を試みたところ、12 に高い触媒活性と高い立体選択性が認められることを明らかにした³⁾。



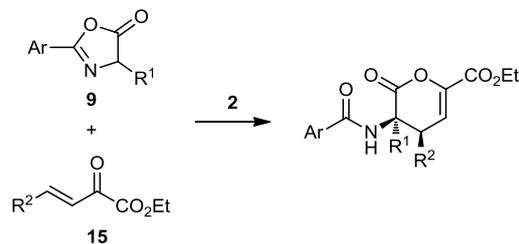
(2) 基質認識型 Brønsted (キラルグアニジン) 塩基触媒による反応系の開拓： ここではキラル Brønsted 塩基により活性化される求核剤の開拓を中心に進めた結果、以下の反応の高立体選択的変換反応の開発に成功した。(a) 求核剤として α -ケトエステル(7)を用いたアジカルボキシレート(13)によるアミノ反応⁴⁾。



(b) フラノン誘導体(8)を求核剤として用いるアルデヒド(14)とのビニロガスアルドール反応⁸⁾。



(c) アズラクトン(9)を求核剤として用いる β , γ -不飽和- α -ケトエステル(15)との形式的[4+2]型環化付加反応⁷⁾。



なお、これらの研究成果は全て学術論文として報告済みである。

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 48 件)

1. M. Terada, Y. Toda, Relay Catalysis via a Rhodium Complex/Chiral Brønsted Acid Binary System Involving Enantioselective Reduction of a Carbonyl Ylide as the Reactive Intermediate, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2093-2097 (査読有) .
2. M. Terada, K. Moriya, K. Kanomata, K. Sorimachi, Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Stereoselective Addition of Azlactones to 3-Vinylindoles for Facile Access to Enantioenriched Tryptophan Derivatives,

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12586-12590 (査読有) .
3. N. Momiyama, T. Konno, T. Furiya, T. Iwamoto, M. Terada, Design of Chiral Bis-phosphoric Acid Catalyst Derived from (*R*)-3,3'-Di(2-hydroxy-3-arylphenyl)binaphthol: Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reaction of α,β -Unsaturated Aldehydes with Amidodienes, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294-19297 (査読有) .
 4. M. Terada, K. Amagai, K. Ando, E. Kwon, H. Ube, Direct Enantioselective Amination of α -Ketoesters Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9037-9041 (査読有) .
 5. N. Momiyama, H. Nishimoto, M. Terada, Chiral Brønsted Acid Catalysis for Enantioselective Hosomi-Sakurai Reaction of Imines with Allyltrimethylsilane, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2126-2129 (査読有) .
 6. M. Terada, K. Ando, Enantioselective Direct Vinylogous Michael Addition of Functionalized Furanones to Nitroalkenes Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2026-2029 (査読有) .
 7. M. Terada, H. Nii, Highly Stereoselective [4+2] Cycloaddition of Azlactones to β,γ -Unsaturated α -Ketoesters Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine Base, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1760-1763 (査読有) .
 8. H. Ube, N. Shimada, M. Terada, Asymmetric Direct Vinylogous Aldol Reaction of Furanone Derivatives Catalyzed by an Axially Chiral Guanidine, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858-1861 (査読有) .
 9. M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, Activation of Hemiaminal Ethers by Chiral Brønsted Acid for Facile Access to Enantioselective Two-Carbon Homologation Using Enecarbamates, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553-2556 (査読有) .
 10. N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, Chiral Phosphoric Acid Governed *anti*-Diastereo- and Enantioselective Hetero Diels-Alder Reaction of Glyoxylate, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882-12883 (査読有) .
 11. M. Terada, Y. Toda, Double Bond Isomerization/Enantioselective Aza-Petasis-Ferrier Rearrangement Sequence as an Efficient Entry to *Anti*- and Enantioenriched β -Amino Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354-6355 (査読有) .
 12. M. Terada, H. Tanaka, K. Sorimachi, Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Azlactone via Protonation of Vinyl ether by Chiral Brønsted Acid Catalyst, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430-3431 (査読有) .
 13. K. Sorimachi, M. Terada, Relay Catalysis by Metal-complex/Brønsted Acid Binary System for Tandem Isomerization/Carbon-Carbon Bond Forming Sequence, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14452-14453 (査読有) .
 14. M. Terada, Binaphthol-derived Phosphoric Acid as a Versatile Catalyst for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112 (査読有) .
 15. M. Terada, K. Soga, N. Momiyama, Enantioselective Activation of Aldehydes by Chiral Phosphoric Acid Catalysts in an Aza-Ene-Type Reaction between Glyoxylate and Enecarbamate, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122-4125 (査読有) .
- [学会発表] (計 75 件)
1. M. Terada, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, 4th Novel Chiral Chemistries Japan 2012, 2012 年 3 月 15 日, Tokyo, Japan.
 2. M. Terada, Enantioselective Transformations via Activation of Electron-Rich Double Bonds Using Chiral Phosphoric Acids, International Symposium of Catalysis and Fine Chemicals 2011, 2011 年 12 月 7 日, Nara, Japan.
 3. 寺田真浩, キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉合成: 金属錯体との融合を目指して, 第 39 回 オルガノメタリックセミナー<錯体触媒化学のフロンティア>, 2011 年 11 月 18 日, 東京工業大学, 東京.
 4. M. Terada, Enantioselective Transformations via Activation of Electron-Rich Double Bonds Using Chiral Phosphoric Acids, First Germany-Japan Organocatalytic Symposium, 2011 年 10 月 14 日, Kyoto, Japan.
 5. M. Terada, Binaphthol-derived Phosphoric Acid as a Versatile Catalyst for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, 3rd UK-Japan Symposium on Catalytic Asymmetric Synthesis, 2011 年 4 月 14 日, Oxford, UK.
 6. M. Terada, Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, PACHIFICHEM 2010, 2010 年 12 月 19 日, Hawaii, U.S.A.
 7. M. Terada, Binaphthol-derived Phosphoric Acid as a Versatile Catalyst for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, ACP-ICCEOCA-5 / NICCEOCA-1, 2010 年 11 月 9 日, Hsinchu,

- Taiwan.
8. 寺田眞浩, キラル Brønsted 酸触媒による不斉炭素-炭素結合生成反応の開発, 第27回 有機合成化学セミナー, 2010年9月4日, シーサイドホテル舞子ビラ神戸, 神戸.
 9. M. Terada, Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, TOCAT6/APCAT5, 2010年7月21日, Sapporo.
 10. M. Terada, Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, International Symposium of Organocatalysts in Mülheim 2010, 2010年7月15日, Mülheim an der Ruhr, Germany.
 11. M. Terada, Binaphthol-derived Phosphoric Acid as a Versatile Catalyst for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, Catalysis and Fine Chemicals 2009, 2009年12月14日, Seoul, Korea.
 12. M. Terada, Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Azlactone via Protonation of Vinyl Ethers by a Chiral Brønsted Acid Catalyst, IKCOC11, 2009年11月11日, 京都.
 13. M. Terada, Chiral Brønsted Acid/Base as Versatile Catalysts for Enantioselective Transformations, Symposium on Optically Active Compounds, 2008年11月14日, Tokyo.
 14. 寺田眞浩, キラルプレンステッド酸による不斉触媒反応: 力量ある有機触媒を目指して, 第30回 有機化学コロキウム, 2008年10月11日, 八戸.

[図書] (計10件)

1. M. Terada, N. Momiyama, Phosphoric Acid Catalysis of Reactions not Involving Imines, *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, K. Maruoka ed., Georg Thieme Verlag KG, New York, **2012**, pp. 219-278.
2. M. Terada, Ene Reactions, *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 3*, P. A. Evans ed., Thieme, New York, **2011**, pp. 309-346.
3. 寺田眞浩, 触媒調整ハンドブック第4編 均一系触媒, 監修 岩本正和, 13章 有機触媒, 楳エヌ・ティー・エス, **2011**, Chap. 14, pp. 397-409.
4. M. Terada, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid Catalysts, M. Terada,

- Curr. Org. Chem.* Bentham Science Publishers, **2011**, *15*, 2227-2256.
5. M. Terada, Axially Chiral Guanidines as an Efficient Brønsted Base Catalyst for Enantioselective Transformations, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *67*, 1159-1168.
 6. M. Terada, N. Momiyama, Chiral Amine Synthesis, Methods, Developments and Applications, T. C. Nugent Ed.: 3章 Enantioselective Synthesis of Amines by Chiral Brønsted Acid Catalysts - 分担, Wiley-VCH, **2010**, 75-129.
 7. M. Terada, Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101-119.
 8. 寺田眞浩, 進化を続ける有機触媒~日本の最先端と世界の動向~ 監修 丸岡啓二: 9章 キラルプレンステッド酸触媒 - どこまで使いこなせるようになるか - 分担, 化学同人, **2009**, 105-117.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: ビスーリン酸化合物及びそれを用いる不斉反応

発明者: 寺田眞浩, 榎山儀恵, 今野徹

権利者: 東北大学

種類: 出願特許

番号: PCT/JP2011/55296

取得年月日: 平成23年3月8日

国内外の別: 国内ならびに国外への出願

[その他]

ホームページ:

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

(2)研究分担者

中村 達 (NAKAMURA ITARU)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号: 00333899

(3)研究分担者

榎山 儀恵 (MOMIYAMA NORIE)

東北大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 80447127