	研究代表者	東北大学・理学研究科・教授 寺田 眞浩 (てらだ まさひろ)	研究者番号: 50217428
	研究課題 情報	課題番号: 22H04969 キーワード: 不斉合成、有機分子触媒、水素結合、超強塩基、触媒	研究期間: 2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

プレンステッド塩基は酸性プロトンを有する反応基質の活性化剤として多用されてきたが、超強塩基性を備えた有機分子が従来の有機塩基では成し得なかった分子変換に特異な反応活性を示すことが明らかにされ、脚光を浴びている。本研究は、これまで触媒としての利用がほとんどなされていなかった超強塩基性有機分子に着目し、これらの触媒としての機能開拓を図るとともに、不斉認識や分子認識など基質認識能を付与した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を目的としている。革新的な設計概念のもとに「高い触媒活性の実現」「直截的な分子変換」「鏡像異性体の選択的合成」「立体化学の自在制御」「触媒の回収再利用」を実現する超強塩基性有機分子触媒を開発し、先例のない触媒反応系を開拓することで、医薬品等のプロセス化学にイノベーションをもたらすことが最終的な目標である。

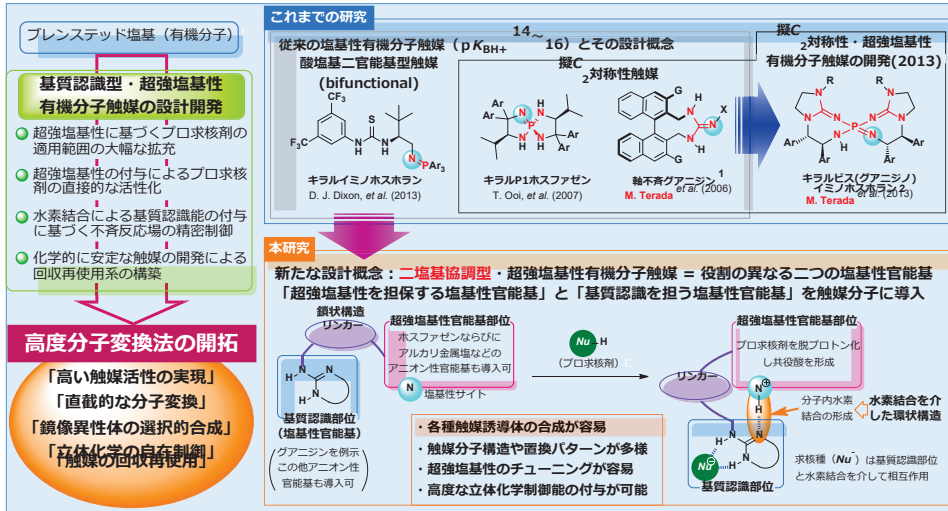


図1 基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の核心的分子設計とそれを用いた触媒反応系の開拓

● 研究の背景・目的

環境負荷の軽減を目的とした高度分子変換法の開発は、モノづくりの根幹を支える有機合成化学において最重要課題の一つとなっている。プレンステッド塩基は酸性プロトンを有する反応基質の活性化剤として多用されてきたが、多くの場合、強塩基性を備えたアルカリ金属やアルカリ土類金属などの有機分子の金属塩が主流となってきた。一方、有機塩基は反応剤として有機変換反応に汎用されてはいるものの塩基性が充分でないため対象となる分子変換が限られていた。近年になって、超強塩基性を備えた有機分子が従来の有機塩基では成し得なかった分子変換において特異な反応活性を示すことが明らかにされ、脚光を浴びるようになってきた。しかし、こうした強塩基性金属塩あるいは超強塩基性の有機分子による分子変換は、いずれも当量を用いることが前提であり、触媒としての利用はこれまでほとんど関心が払われてこなかった。本研究は、プレンステッド塩基、なかでもこれまで触媒としての利用がほとんどなされていなかった超強塩基性有機分子に着目し、触媒としての機能開拓とともに、不斉認識や分子認識など基質認識能を付与した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を目的とする (図1左)。

● 研究の目標

本研究の核心である超強塩基性有機分子触媒では触媒分子そのものを安定な共有結合で構築可能なことから分解などの問題を回避でき、回収も比較的容易である。回収再利用系の構築を含め、高い活性と選択性の獲得など、環境負荷の軽減を図る新規触媒の設計開発は真に有用な高度分子変換が切望されるプロセス化学においてその重要性は高まる一方となっている。本研究は高度分子変換に要求される「高い触媒活性の実現」「直截的な分子変換」「鏡像異性体の選択的合成」「立体化学の自在制御」「触媒の回収再利用」を実現する基質認識型・超強塩基性有機分子触媒を革新的な設計概念のもとに開発することで、分子変換ひいては医薬品等の開発に不可欠なプロセス化学にイノベーションをもたらす高度分子変換法の開拓を最終的なゴールとしている。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 研究の学術的な問い

本研究の学術的な問いは、「プロ求核剤の拡充をはじめ、多様な分子変換反応を可能とする基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の分子設計を実現することができるか」に集約することができる。超強塩基性官能基を有する有機分子を触媒として利用すること自体が限られており、その触媒作用機序についても十分に解明されていないのが現状である。本研究は独自の設計概念のもとに基質認識型・超強塩基性有機分子触媒を創出し、触媒反応系の格段の拡充を通じて触媒分子設計に新たな指導原理を確立することに学術的な意義を見出すことができる。

● 研究で実現すること

これまで基質認識型・塩基性有機分子触媒の設計には (超) 強塩基性有機分子として開発されたホスファゼン等の利用が検討されてきたが (図1中央上)、こうした超強塩基性官能基を触媒分子に組み込みつつ、高度な基質認識能を付与する触媒分子設計は容易ではない。これまで申請者は不斉触媒の設計指針の常法となっているC<sub>2</sub>対称性の導入を指針とした触媒分子設計のもと、軸不斉グアニジン触媒1ならびにビス(グアニジン)イミノホスホランを基本骨格とする超強塩基性有機分子触媒2の開発に成功している (図1右上)。しかし、多様な触媒反応系への展開を考えた場合、触媒分子そのものの設計概念の抜本的な改革が必至となっていた。「各触媒誘導体の合成の容易さ」「触媒の分子構造や置換パターンの多様性」「超強塩基性のチューニングの容易さ」を実現しつつ「高度な立体化学制御能の付与」を克服する分子設計が次世代の基質認識型・超強塩基性有機分子触媒には不可欠である。この解決に二塩基協調型という革新的な設計概念を導入し基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の開発を着想するに至った (図1右下)。「超強塩基性を担保する塩基性官能基」と「基質認識を担う塩基性官能基」という役割の異なる二つの塩基性官能基を同一分子に導入した触媒分子設計である (図2: 具体例3)。この二塩基協調型触媒の最大の特徴は、鎖状系の触媒分子設計でありながら、超強塩基性部位の共役酸と基質認識部位とが分子内水素結合により環状構造を形成し安定な配座をとることで効果的な不斉反応場を構築することができることにある。一方、プロ求核剤の脱プロトン化により生じるアニオン性求核剤 (Nu<sup>-</sup>) は基質認識部位として導入した塩基性官能基と「水素結合」を介して相互作用することで「高度な立体化学制御能の付与」が可能分子設計となっている。この設計の利点は、二つの塩基性官能基をリンカーで連結するという収束合成を採用することができ「各種触媒誘導体の合成が容易」なことが挙げられる。「多様性と可変性に富み」「かつ」「高い立体化学制御能」を併せ持つ二塩基協調型触媒を武器に従来系では成し得なかった触媒反応系を実現し、これまで入手困難であった有用なキラルビルディングブロックの効率的な合成を可能とする。本研究は、有機分子触媒の設計開発やそれを用いた触媒反応系の開発研究の新たな指針を与えるという学術的な意義を持つとともに、医薬品等の開発に重要なプロセス化学に波及効果をもたらす触媒群の開発が目標となる。

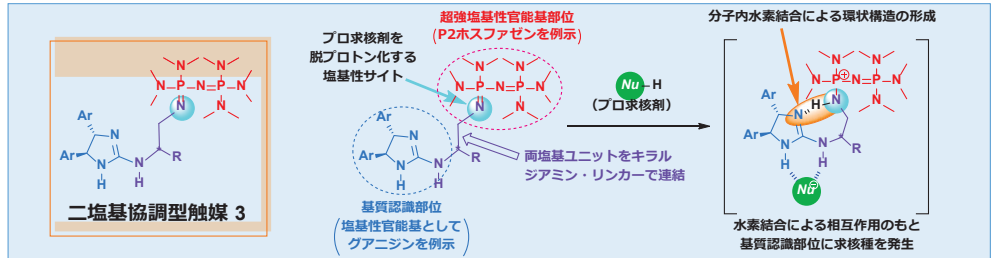


図2 二塩基協調型・超強塩基性有機分子触媒の具体例