

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～33 年度

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「ハイブリッド触媒系による立体分岐型不斉合成」

A02 班(班長) 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
名古屋大学大学院工学研究科
教授・大井 貴史

・トピックス

- 1) 第 1 回公開シンポジウム開催報告
- 2) 第 1 回リトリート開催報告

 研究紹介

ハイブリッド触媒系による立体分岐型不斉合成

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
名古屋大学工学研究科・教授
A02 班 (班長) 大井 貴史
tooi@chembio.nagoya-u.ac.jp

0. A02 班の目指す方向性

A02 班 (高次反応制御) は、有機化学反応の反応位置、官能基選択性、立体化学など多種類の因子を精密に制御できるハイブリッド触媒系の創出を目標としている。酸・塩基触媒、遷移金属触媒、酸化・還元触媒などの多様な触媒を合理的に複合させることで、狙った三次元構造を持つ有機分子のみを効率的・実用的にオンデマンド合成するための力量ある化学反応を開発する。この過程で各々の触媒化学を融合し、全く新しい反応制御概念を創出したい。そのために、反応性に主眼を置いた A01 班 (分子活性種発生) との研究によって扱える活性種を拡張するとともに、高選択的な反応系の価値を、連続性を鍵とする A03 班 (超効率分子合成) との研究により飛躍的に高めるといったアプローチを端緒とし、領域内での密接な連携を図っていく。

1. はじめに

複数の不斉点を構築する反応は、不斉点の数に応じて、エナンチオマーとジアステレオマーを含む四つ以上の立体異性体を与え得る。異性体が生体内で異なる作用を示す可能性を考慮すると、各異性体のつくり分けが実現できれば、複雑なキラル分子の多様な類縁体を一挙に提供する魅力的な手法となる。しかし、異性体の生成比は基質の構造に大きく左右されるため、単一の触媒の力でそれぞれの不斉点の立体化学を個別に制御することは極めて難しい。さらに、反応の位置や化学選択性が問題となる場合には、反応制御はいっそう複雑になる。我々は、このような複数の選択性を同時に制御することが求められる結合形成反応に興味を持ち、独自に設計・合成した有機イオン対の特性を活かしたアプローチで「多重選択性の触媒的制御」という課題に取り組んできた。

2. ジアステレオ分岐型不斉共役付加反応

α -アミノ酸由来のキラル 1,2-ジアミンから組み上げられるテトラアミノホスホニウムイオン **1**-H は、N-H 部位が供与する水素結合を介してエノラートなどの対イオンのみでなく、電気的に中性な有機分子を認識する力を備えている。この性質は、比較的強い塩基性を示す共役塩基であるトリアミノイミノホスホラン **1** を触媒とする反応における遷移状態の精密な制御を可能にし、我々のアプローチの基盤となっている。**1** の触媒作用は、共役付加反応に求められる位置および立体選択性の同時制御に特に有効であり、電子不足ポリエーへの付加反応において **1** は構造に由来するユニークな選択性を示す。すなわち、一般的な金属塩基

や有機塩基では制御困難な δ -アルキル置換型ジエニルカルボニル化合物へのアズラクトンの共役付加反応において、完全な 1,6 選択性とジアステレオ・エナンチオ選択性を発現する [1]。本反応の遷移状態の構造について計算科学を駆使して精査し、イミノホスホラン **1a** によるアズラクトンの脱プロトン化の後に **1a**·H が供与する独特の水素結合の角度と環状遷移状態の形成が決定的な意味を持つことを明らかにしている[2]。さらに、 δ 位にアリアル置換基を持つジエンを基質とする反応から、用いる触媒構造によって位置選択性を損なうことなくジアステレオ選択性を完全に逆転させ得る、ジアステレオ分岐型の系を発見した[3]。ここでは、触媒のアルキル側鎖上にあるメチル基の位置をわずかに移動させるのみで、複数の選択性を高いレベルで維持したままジアステレオ選択性のみを反転させ得る (Figure 1)。計算科学的な解析はこの稀な現象の理解を助け、**1**·H が形作る環状遷移状態の特異な形がわずかな触媒構造の変化を大きな選択性の変化へと増幅させた結果であることを示すことができた。

一つの触媒系でこうした立体分岐型の反応システムを構築できたことは幸運であったが、この成果が、異なる反応系での合理的な触媒設計に直結するわけではない。不斉触媒反応では、絶対配置の異なる触媒を使い分けることで、生成物のすべての不斉点を反転させ、任意のエナンチオマーをつくることができるが、複数の不斉点のうち一つだけを反転させ、ジアステレオマーをつくり分けることは依然として困難である。この本質的な問題を解決する上で、ハイブリッド触媒の概念が重要になると考えている。

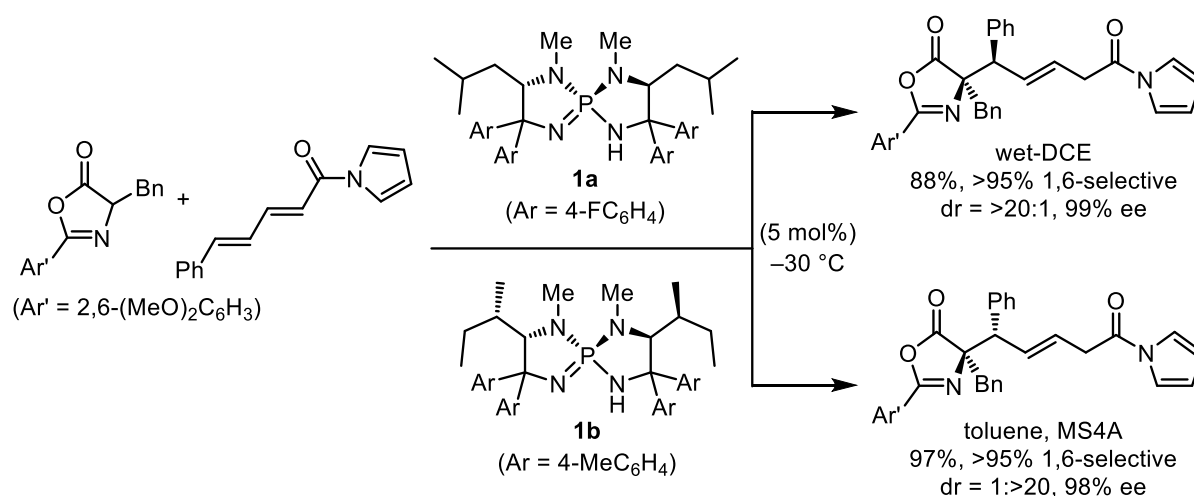


Figure 1. 触媒的なジアステレオ分岐型不斉 1,6-付加反応

3. 参考文献

- [1] Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.
- [2] Yamanaka, M.; Sakata, K.; Yoshioka, K.; Uraguchi, D.; Ooi, T., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 541.
- [3] Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ooi, T., *Nature Commun.* **2017**, *8*, 14793.

トピックス

1) 第1回公開シンポジウムおよび第2回総括班・計画班会議 開催報告

平成 30 年 1 月 30 日に名古屋大学において、第 1 回公開シンポジウムを開催しました。参加者は、総括班、計画班、文科省学術調査官を含めて約 100 名で、領域の概要説明に続いて計画班員が研究成果を発表し、領域の現状と展望について活発な意見交換がなされました。その後、総括班、計画班、文科省学術調査官が参加し、非公開の第 2 回総括班・計画班会議を開催し、特に公募班員が参画する春以降の予定や施策などの共有を行いました。



《プログラム》

11:00~11:10 領域代表挨拶 (東大薬・金井求)

研究発表 (発表15分、質疑5分)

11:10~11:30 多重選択性の触媒的制御：立体分岐型不斉合成を目指して
大井貴史 (名古屋大学・WPI-ITbM)

11:30~11:50 ハイブリッド触媒系によるアルデヒドの極性転換型変換反応
大宮寛久 (金沢大学)

11:50~12:10 Brønsted塩基触媒系を活用する効率的炭素-炭素結合生成反応の開発
山下恭弘 (東京大学)

12:10~12:30 金属錯体触媒と有機分子触媒の立体化学制御を利用した高選択的分子変換
反応の開発
寺田真浩 (東北大学)

12:30~13:40 昼食休憩・班会議

13:40~14:00 高性能ハイブリッド触媒系を活用する高選択的ドミノ反応の開発
丸岡啓二 (京都大学)

14:00~14:20 精密有機合成と重合を融合したドミノ触媒系の開発
西浦正芳 (理化学研究所) 研究代表者：侯召民

14:20~14:40 脱一酸化炭素を伴うラジカル反応を基盤とした高酸化度天然物の全合成戦
略
長友優典 (東京大学) 研究代表者：井上将行

14:40~15:00 ハイブリッド触媒による高分子配列科学の新展開

大内誠 (京都大学)

15:00~15:30 コーヒーブレイク

15:30~15:50 ハイブリッド触媒系構築のための新規な水素原子移動触媒

金井求 (東京大学)

15:50~16:10 担持合金ナノ粒子を触媒とする分子変換

宍戸哲也 (首都大学東京)

16:10~16:30 光化学的刺激/電気化学的刺激による金属錯体触媒のオンデマンド活性化

正岡重行 (分子科学研究所)

16:30~16:50 自動反応経路探索を用いる不斉アルドール反応の機構解明と機械学習を用いた効率的解析

畑中美穂 (奈良先端科学技術大学院大学)

16:50~17:00 終わりに

17:00~18:30 情報交換会

2) 第1回リトリート 開催報告

平成30年1月31日に蒲郡クラシックホテルで、第1回リトリートを非公開で開催しました。計画班員がお互いの研究、特に最先端の成果と問題点や今後の取り組みについて理解を深め、実質的な共同研究を視野に入れた密度の濃い議論を行うことができました。また、評価グループの先生方、文科省学術調査官より有意義なコメントをいただきました。

《プログラム》

(研究背景+構想 5~10分、議論 10分)

11:00~11:20 丸岡 啓二

11:20~11:40 西浦 正芳 (研究代表者: 侯 召民)

11:40~12:00 井上 将行

12:00~12:20 大内 誠

12:20~13:20 昼食

13:20~13:40 大井 貴史

13:40~14:00 寺田 眞浩

14:00~14:20 山下 恭弘

14:20~14:40 大宮 寛久

14:40~15:00 コーヒーブレイク

15:00~15:20 金井 求

15:20~15:40 宍戸 哲

15:40~16:00 近藤 美欧 (研究代表者: 正岡重行)

16:00~16:20 畑中 美穂

発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」<http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)