

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

平成 30年 4月 24日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局 工学研究科 材料化学専攻

職 名 助教

氏 名 浅野 圭 佑

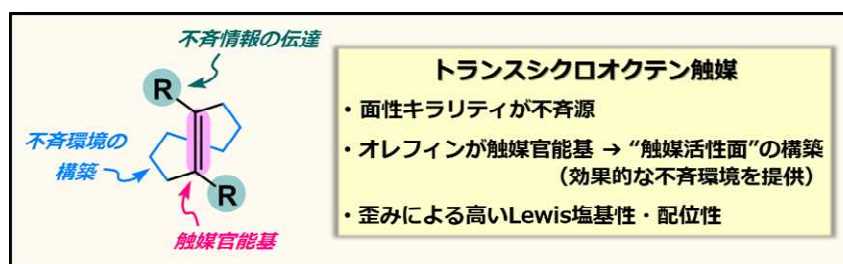
助 成 の 種 類	平成29年度 ・ 研究活動推進助成
申請時の科研費 研究課題名	二官能性触媒による多点認識化学の深化と有用物質合成への展開
上記以外で助成金を 充当した 研究内容	迅速反応の触媒的立体化学制御を実現する触媒システムの構築
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名)
発表学会文献等	<p>原著論文</p> <p>(1) “Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins” Naoki Yoneda, Yuki Fujii, Akira Matsumoto, *<u>Keisuke Asano</u>, and *Seijiro Matsubara, <i>Nat. Commun.</i> 2017, <i>8</i>, 1397.</p> <p>(2) “Asymmetric Net Cycloaddition for Access to Diverse Substituted 1,5 Benzothiazepines” Yukihiro Fukata, Koichi Yao, Ryota Miyaji, *<u>Keisuke Asano</u>, and *Seijiro Matsubara, <i>J. Org. Chem.</i> 2017, <i>82</i>, 1518–1523.</p> <p>(3) “Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzamides” Ryota Miyaji, Yuuki Wada, Akira Matsumoto, *<u>Keisuke Asano</u>, and *Seijiro Matsubara, <i>Beilstein J. Org. Chem.</i> 2017, <i>13</i>, 1518–1523.</p> <p>(4) “Induction of Axial Chirality in 8-Arylquinolines through Halogenation Reactions Using Bifunctional Organocatalysts” Ryota Miyaji, *<u>Keisuke Asano</u>, and *Seijiro Matsubara, <i>Chem.—Eur. J.</i> 2017, <i>23</i>, 9996–10000.</p> <p>学会発表</p> <p>(1) “有機触媒による分子配座の認識に基づく不斉合成” ○浅野 圭佑, 京都大学理学部 第2回有機若手ワークショップ, 京都大学, 2017年11月29日.(招待講演)</p> <p>(2) “Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins” ○Keisuke Asano, Naoki Yoneda, Yuki Fujii, Akira Matsumoto, and Seijiro Matsubara, The 11th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-11)/The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3), O-6; P-5, 淡路夢舞台国際会議場, 兵庫県淡路市, 2017年11月17日; 2017年11月16日.</p> <p>(3) “Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification via Dynamic Kinetic Resolution of Chiral Cyanohydrins” ○Keisuke Asano, The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12)/The 3rd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ARNCEOCA-3), PO-C1, Xi'an, China, November 4, 2017.</p> <p>(4) “アノマー効果を利用した動的速度論的分割を伴う不斉シクロエーテル化反応” ○浅野 圭佑・米田 直紀・藤井 結稀・松本 晃・松原 誠二郎, 第47回複素環化学討論会, 3O-14, 高知県・高知</p>
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)

会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円		
	使用した助成金額	1,000,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		キラルパック IB N-5 セミ分取カラム	550,800	
		キラルパック IG 分析カラム	160,920	
		キラルパック IG 分析用ガードカートリッジセット	28,620	
		キラルパック IH 分析カラム	160,920	
		キラルパック IH 分析用ガードカートリッジセット	28,620	
ガードカートリッジホルダー		14,040		
有機合成に用いる試薬・溶媒等の消耗品	56,080			
当財団の助成について	<p>(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。)</p> <p>貴財団助成には多大なご支援をいただきまして誠にありがとうございました。本助成による研究の成果が実り、本年度は複数の科研費に採択していただきました。科研費が不採択になった場合、このような助成なしには次年度の科研費獲得に向けた研究の推進は困難であり、大変貴重なものでした。今後も同様のご支援を継続していただきたく存じます。</p>			

成果の概要/浅野 圭佑

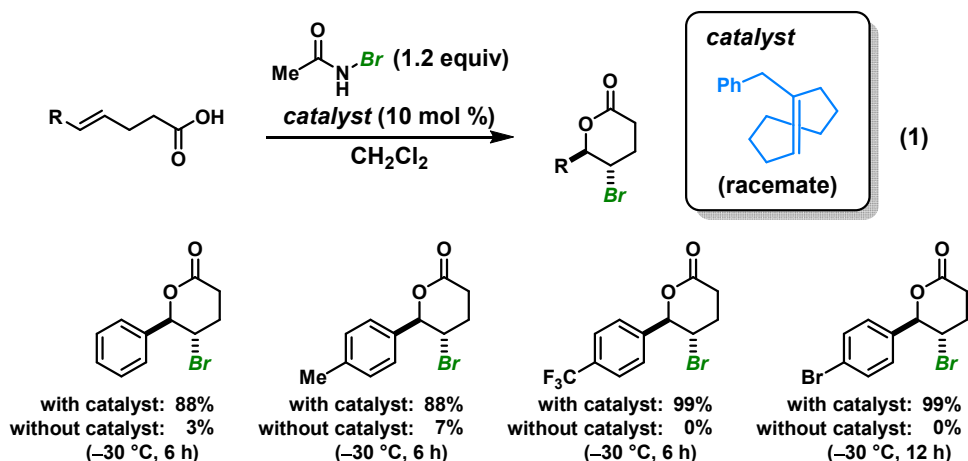
光学活性触媒による触媒的不斉合成は、医薬品や機能性材料の開発・製造を加速させる重要な技術である。しかし、化学量論量に満たない触媒を不斉源にするため、その対象は基本的に、触媒がなければ勝手には進まない遅い反応に限られる。一方、触媒を必要としない高反応性化学種による分子変換においても触媒的不斉反応を実現するためには、従来の「触媒」とは異なるアプローチからの学理構築が求められる。すなわちこの場合は、その活性種の発生に触媒が関与するしかない。つまり、活性種の反応性ではなく量を制御することで非選択的な反応経路を抑制する。例えば、キラルイオン対触媒はその代表的な手法と言える。しかし、カルバニオンの化学を担うキラルイオン対触媒のひとつであるカチオン捕捉触媒については研究の進捗が遅れていた。

一方、申請者は最近、トランスシクロオクテンのオレフィンが分子の歪みにより高いLewis塩基性を持ち、また面性不斉に基づくキラリティも付帯することに着目して、この分子の構造的特徴を利用した不斉有機触媒の開発を行っている (Scheme 1)。そこで、トランスシクロアルケンのカチオン種との高い親和性に着目して、カルバニオンのカウンターカチオンに強く相互作用するクラウンエーテル以来のカチオン捕捉触媒を独自に設計・開発することで、カルバニオンを鍵とする有機合成手法の拡張を目指した。本研究ではそのための基礎的な研究を行ったので、以下にその成果の概要を述べる。



Scheme 1

(1) プロモラクトン化反応



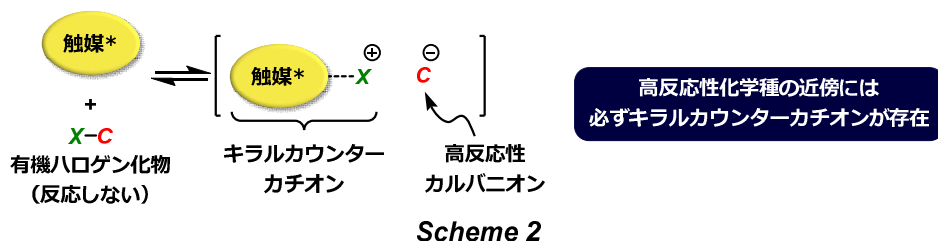
まず、トランスシクロオクテンのオレフィンが持つ柔らかいLewis塩基性を利用した有機触媒の開発に着手した。その結果、トランスシクロオクテン誘導体がハロラクトン化反応の触媒として機能することを見いだした ((1) 式)。本反応はトランスシクロオクテン誘導体と求電子的ハロゲン化剤からのハロニウムイオン形成を経て進行したと考えている。この成果については既に論文を投稿し、現在査読中である。この結果をもとに、カチオン捕捉触媒の開発に

においてはハロニウムイオンの捕捉に焦点を当てた。

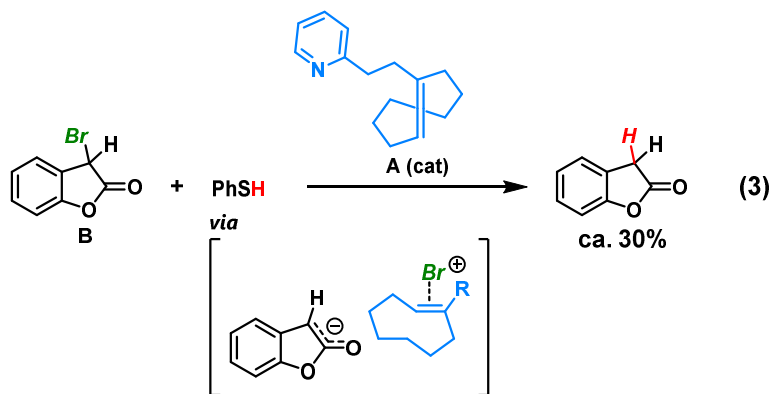
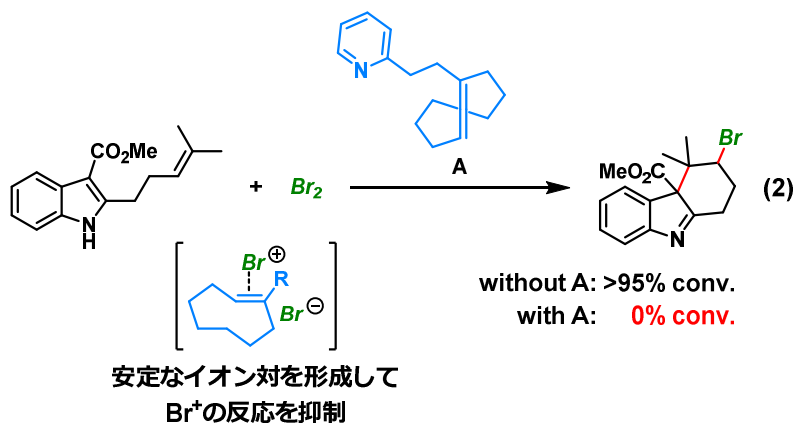
(2) カチオン捕捉触媒反応

トランスシクロオクテンのハロニウムイオンとの高い親和性に着目して、有機ハロゲン化物から電離したハロニウム種を光学活性トランスシクロオクテンが捕捉することでキラルカウンターカチオンを形成し、高反応性カルバニオンの周辺に常に効果的な不斉環境を構築するカチオン捕捉触媒の開発を目指した (Scheme 2)。

カチオン捕捉触媒 カルバニオンを利用する触媒的不斉合成法の革新的拡張



まず、無触媒でも迅速に進行するブromo環化反応が、トランスシクロオクテンAを加えると完全に停止することを見いだした (2式)。この事実は、トランスシクロオクテン誘導体がハロニウムイオンを強く捕捉できることを示している。また、トランスシクロオクテン触媒Aの存在下において、基質Bの脱臭素水素化反応が進行することも明らかにした (3式)。これは基質Bからカルバニオンを含むイオン対中間体が発生したことを示唆している。このカルバニオンを利用した反応開発について現在さらに研究を進めている。



(3) 遷移金属触媒反応

光学活性トランスシクロオクテン誘導体が持つ不斉環境に関して知見を得るために、遷移金属触媒における配位子としての利用も検討した。ロジウム触媒による1,4-付加反応の不斉配位子として用いたところ、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見いだした(4式)。天然物などの複雑な化合物の合成にしばしば利用される有機スズ反応剤の反応において特に効果的であった。本反応はトランスシクロアルケンの面性キラリティを利用した初めての触媒的不斉誘導の達成例である。収率の改善に現在さらに取り組んでいる。

