

令和元年6月17日現在

機関番号：32606

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13997

研究課題名（和文）NMRを用いた最適触媒の予測

研究課題名（英文）Prediction of Suitable Catalyst by NMR

研究代表者

秋山 隆彦（AKIYAMA, TAKAHIKO）

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：60202553

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：これまで、(R)-BINOL由来のキラルリン酸をキラルブレンステッド酸触媒として用いた不斉触媒反応の開発を進めてきた。最適の触媒を見出すためには、多くの試行錯誤的な実験が必要である。今回、キラルリン酸と基質との錯体の<sup>1</sup>H NMRと不斉収率との相関関係を明らかにし、NMRにより優れた不斉触媒を見出す新たな手法の開発を目指して研究を進めた。様々な不斉反応を試みたが、予期した結果を得ることが困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉触媒の開発において、最適な触媒を見出すために、試行錯誤的に極めて多くの実験を行う必要がある。触媒と基質の<sup>1</sup>H NMRと不斉収率との間の相関関係を明らかにすることを旨とした本研究課題が予期した通り進行すれば、触媒の構造、置換基効果については、より簡便な方法で、最適触媒が見出される可能性があり、本手法は大学および企業の研究開発においても役立つ可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We found that chiral phosphoric acid derived from (R)-BINOL functioned as chiral Bronsted acid for a range of reactions. We investigated the relationship between NMR spectra of the complex derived from chiral phosphoric acid and substrates with enantioselectivity in order to streamline identifying the catalyst of choice. We could not obtain the relationship we had expected.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒 キラルリン酸 有機合成化学 有機分子触媒 不斉合成

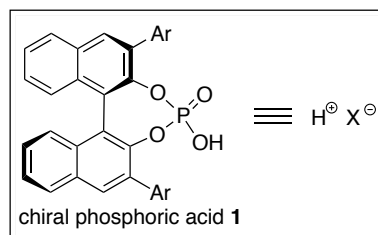
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

不斉触媒反応の開発は、医薬品や農薬、機能性材料等の有用な化合物の合成に大きく貢献することができるため、非常に活発な研究が行われており、有機化学における最も重要な課題の一つであり、効率の良い不斉触媒反応の開発研究が活発に行われている。

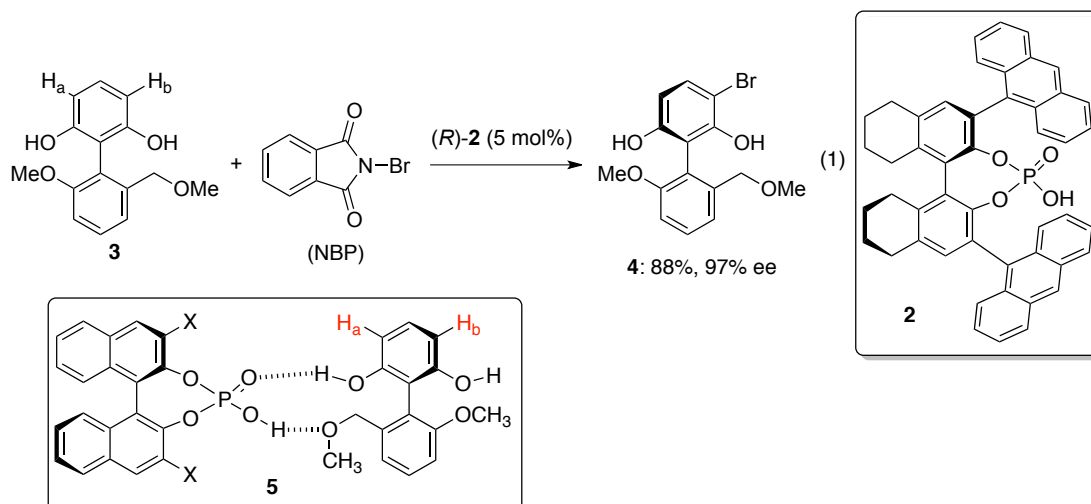
しかしながら、優れた不斉触媒の開発には、触媒の置換基、溶媒、温度等、様々なパラメーターを変えて、試行錯誤的に、膨大な数の実験を行うことが必要である。

我々は、(R)-BINOL 由来のキラルリン酸 **1** が、マンニッヒ反応の優れた不斉触媒として作用することを 2004 年に見出し報告した。その後、キラルリン酸は、様々な不斉触媒反応においてキラルプレステッド触媒として高い不斉触媒能を示すことが明らかになっている。



アリール化合物の炭素-炭素単結合は自由回転が可能であるが、オルト位に複数の置換基を導入すると自由回転が束縛され、キラルになることが知られている。このような軸性不斉を有するビアリール構造は、不斉配位子、不斉触媒のみならず、生理活性化合物にも存在することが明らかになり、近年ビアリール化合物の不斉合成反応の開発が大きな注目を集めている。我々の研究室では、キラルリン酸 **2** 存在下、鏡面対象を有するビアリール **3** に対して臭素化剤である NBP を作用させると、対応するモノブロモ化体 **4** が高い光学純度で得られることを見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964–3970. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 35–40.)

(式 1)。この際、基質のビアリールと (R)-BINOL 由来のキラルリン酸の 1:1 錯体 **5** の <sup>1</sup>H NMR を測定すると、エナンチオとピックな水素である H<sub>a</sub> と H<sub>b</sub> の分離が観測された。その際、そのシフト差 (δ|H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>|) の大きさと、生成物の不斉収率との間に、相関関係がある事を見出した (*Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4235-4239.)。すなわち、H<sub>a</sub> と H<sub>b</sub> の化学シフトの差 δ(H<sub>a</sub>-H<sub>b</sub>) と、不斉収率に相関関係が見出された。良好な不斉収率を与えたリン酸は、大きな化学シフト差を示した事から、実際の実験を行う事なく、NMR 実験のみで優れた触媒を見出す事ができると考えた。また、本手法は、触媒の予測のみならず、適用可能な基質の予測へ展開できる可能性についても明らかにしている。



### 2. 研究の目的

我々が見出した、<sup>1</sup>H NMR 実験による触媒の最適化という概念の一般化を目指して、この概念が、どこまで適用可能であるか、その展望と限界を明らかにする。更に本手法が適用可能な不斉触媒系を探索する。更に、触媒予測の一般的な方法論へと展開する。

また、基質適用可能性の予測についても、明らかにし、(R)-BINOL 由来のキラルリン酸を用いた不斉触媒反応の更なる発展を目指す。最終的には、本手法が、他の触媒反応にも展開できる可能性があるため、その様な可能性についても明らかにする。

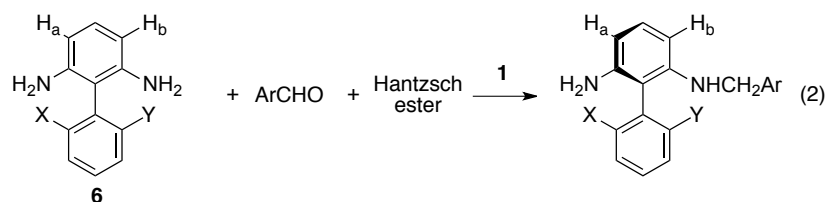
### 3. 研究の方法

すでに見出した、キラルリン酸触媒を用いた不斉臭素化反応によるキラルビアリールの不斉合成反応における、<sup>1</sup>H NMR による最適触媒の予測法の可能性について精査し、他の

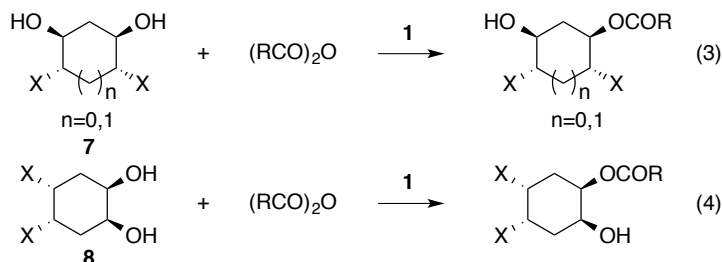
リン酸触媒への適用の可能性について検討する。特に、非対称化反応を伴う反応を中心に、過去に報告した不斉触媒反応を再検討し、NMR 実験と実際の触媒反応の結果との相関を精査する。また、キラルビアリーの合成反応と、非対称化を伴うアシル化反応に着目し、新たな触媒反応の開発を目指す。最終的には、NMR 実験による触媒の最適化法の一般化の可能性を探る。

#### 4. 研究成果

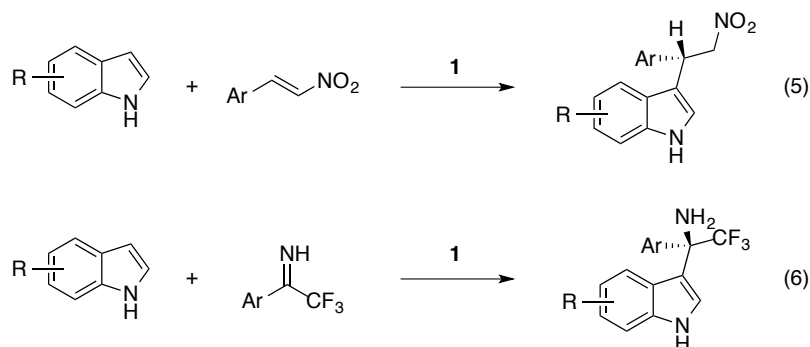
まず、新たな不斉触媒反応の開発を目指した。非対称化反応によるビアリール化合物の不斉合成として、2つのアミノ基をオルト位に有するビアリール化合物 **6** を合成し、キラルリン酸 **1** および Hantzsch エステル等の水素供与体を用いて水素移動型の還元的アミノ化反応 (式 2) を行った。対応するモノベンジルアミンは比較的良好な収率で得られたが、種々反応条件、キラルリン酸の置換基等を詳細に検討しても *N*-ベンジルアミンは低い不斉収率でしか得ることができず、予期した高い不斉誘起を見出すことができなかった。



次に、ジオール類のアシル化反応による非対称化反応を試みた。対称性を有する環状ジオール **7** および **8** のモノアシル化反応 (式 3 および 4) を行った。対応するモノアシル化反応において、比較的良好な不斉誘起が観測された場合もあった。しかし、原料のジオールおよびモノアシル化体とキラルリン酸との 1:1 混合物の  $^1\text{H}$  NMR を測定したが、予期した化学シフトの変化は見出されなかった。



また、我々は、インドールとニトロアルケンとの Friedel-Crafts アルキル化反応 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4016-4018.) (式 5)、インドールと  $\text{CF}_3$  基置換 *N*-H ケトイミンとの Friedel-Crafts アルキル化反応 (*Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5677-5681.) (式 6) を見出し、すでに報告している。この際用いたニトロアルケンおよび *N*-H ケトイミンを用いて、リン酸との 1:1 混合物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを測定した。様々な 3,3'-位置換基を有するキラルリン酸を試したが、ニトロアルケンの場合、予期したスペクトルの変化は見出せなかった。また、*N*-H ケトイミンの場合には、イミンが分解した。



以上、様々な反応および基質を用いて、 $^1\text{H}$  NMR による化学シフトの変化を見出すことができなかった。最初に見出した現象は、ビアリール化合物における基質とリン酸との 1:1 混合物において顕著な化学シフトの変化が見出されたので、さらに、様々なビアリール骨

格を有する化合物を用いて調べていくことが必要ではないかと思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.gakushuin.ac.jp/akiyama/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。