

令和元年6月13日現在

機関番号：37401

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0164

研究課題名(和文) 不斉有機触媒反応の遷移状態における非古典的水素結合の関与の解明

研究課題名(英文) Elucidation of involvement of non-classical hydrogen bonding in transition states of asymmetric organocatalysis

研究代表者

杉浦 正晴 (SUGIURA, Masaharu)

崇城大学・薬学部・教授

研究者番号：00376592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：不斉有機触媒反応の遷移状態の優劣を決定する要因として非古典的水素結合の存在が指摘されているが、実験的な検証はほとんどなされていない。これを解明するために、筆者の触媒反応系の精査を行なった。その結果、NCHBの存在を支持する複数の実験結果を得ることができた。また、本触媒反応の速度論および計算化学的な解析や新しい触媒の開発を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒反応の作用機序を深く理解することは、より高活性・高選択的な触媒を開発する上で重要である。本研究は、不斉有機触媒反応における非古典的水素結合の関与の実験的な検証を行なったものであり、さらに有用な触媒反応系の開発において一つの指針を与えるものと考えている。

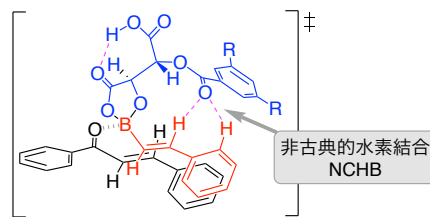
研究成果の概要(英文)：Although non-classical hydrogen bonding is pointed out as a factor to determine the superiority of the transition state of the asymmetric organocatalysis, almost no experimental verification has been made. So we have investigated the reaction system we developed in detail. As a result, several experimental results supporting the presence of non-classical hydrogen bonding were obtained. We also investigated kinetic and computational analysis of this reaction, and development of new catalysts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 遷移状態 非古典的水素結合

1. 研究開始当初の背景

非古典的水素結合 (以下、NCHB) が不斉触媒反応の遷移状態を決める一つの要因であることが、量子化学計算の発展により指摘されている。筆者の見出した「*O*-モノアシル酒石酸を触媒とするボロン酸のエノンへの不斉共役付加」においても、選択性の決定段階である炭素-炭素結合形成の遷移状態の優劣を決定する要因として NCHB の存在が重要であること (右図) が示された。



2. 研究の目的

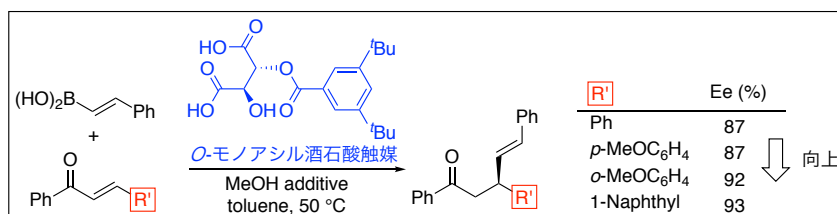
本研究では、筆者の触媒反応系の遷移状態における NCHB の関与を解明し、遷移状態制御の一因を明らかにすることを目的とする。また、関連の触媒反応の理解への拡張を目指す。

3. 研究の方法

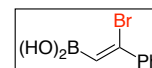
実験的なアプローチとして、(1) NCHB が困難な反応基質の検討、(2) NCHB に対する基質の置換基効果の精査、(3) 反応速度論の解析、(4) 関連の触媒反応への方法論の適用を行う。合わせて、計算化学によるアプローチを行う。

4. 研究成果

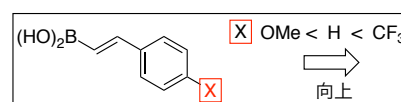
(1) エノン基質の置換基効果を精査したところ、β 位にオルト置換フェニル基や 1-ナフチル基を持つカルコン誘導体において高い選択性 (90% ee 以上) が得られることがわかった。これらの置換基が不利な遷移状態を抑える効果があると考えられる。



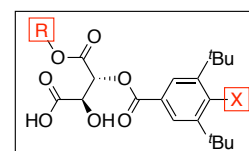
(2) ボロン酸基質として、NCHB の形成が困難となる β-プロモスチリルボロン酸を用いたところ、反応性は向上するものの選択性が低下することがわかった。



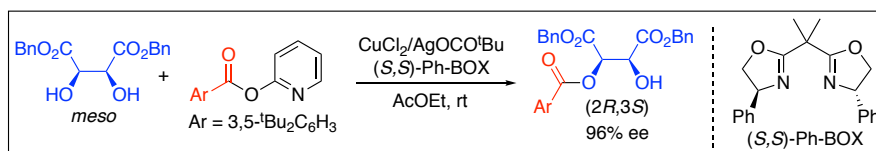
(3) スチリルボロン酸のベンゼン環上の置換基が NCHB に与える影響を精査した結果、パラ位に電子供与基 (メトキシ基) を導入すると、反応速度が増加するもののわずかに選択性が低下し、逆に、電子求引基 (トリフルオロメチル基) を導入すると、反応速度が大きく低下するもののわずかに選択性が向上することがわかった。電子求引基により NCHB が増強した可能性が考えられる。



(4) 触媒である *O*-モノアシル酒石酸のアシル基として 3,5-ジ(*tert*-ブチル)-4-ヒドロキシベンズイル基 (X = OH, R = H) を導入したものや、*O*-モノアシル酒石酸の一つのカルボキシ基をエステル化した触媒 (X = H, R = Ar 基) が、触媒活性と選択性を改善することがわかった。NCHB の増強に寄与していることが考えられる。



(5) 触媒の相対立体配置が触媒活性や選択性に与える影響を調べるために、メソ酒石酸のモノアシル体を光学活性体として得る方法を検討した。その結果、カルボン酸アニオンを配位子にもつ不斉銅錯体を触媒に、2-ピリジルエステルをアシル化剤に用いることで、メソ酒石酸ジベンズイルの不斉非対称化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。この手法を用いて合成



した *O*-モノアシルメソ酒石酸を触媒にしてボ

ロン酸のエノンへの不斉共役付加に用いたところ、選択性が大きく低下したことから、高い選択性を得る上で触媒の相対立体配置が重要であることがわかった。

- (6) 無水硫酸マグネシウムを添加する条件において、(1)に示した反応の収率・選択性の再現性が良くなることがわかった。これはボロン酸基質が、脱水縮合によりボロキシンを形成するため、不確定量の水を含んでいるためと考えられる。そこで、本条件において、NMR測定を用いる反応速度論の解析を進めた。その結果、本反応の速度が各基質および触媒の濃度によらずとも1次であることがわかった。
- (7) 本反応を加速する添加剤を探索したところ、チオウレアやウレアの添加によりに顕著な加速効果があり、触媒量の低減化が可能であることを見出した。また、これらの添加剤の反応次数は2次であることが示された。
- (8) 本特設研究分野の代表者交流会での出会いを契機に、計算化学を専門とする横浜市立大学の立川仁典教授および岐阜大学工学部の宇田川太郎助教との共同研究を開始している。筆者の触媒反応系における置換基効果や重水素置換効果の理論的予測や、山本尚らによるキラルアシルオキシボロン(CAB)触媒の反応系について計算化学の検討を継続している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- (1) 杉浦正晴、柏木健、伊東真意、小谷俊介、中島誠「Stereoselective Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds from Enamines」*J. Org. Chem.* **2017**, 10968–10979 (10.1021/acs.joc.7b01923).
- (2) 杉浦正晴「O-モノアシル酒石酸触媒によるホウ素化合物の活性化」*有機合成化学協会雑誌* **2018**, 596–603 (10.5059/yukigoseikyokaishi.76.596).

[学会発表] (計11件)

- (1) 久保山征宣、石川和紀、中島誠、杉浦正晴「酒石酸由来触媒を用いるホウ素化合物の不斉共役付加反応における選択性発現機構の解明」第33回日本薬学会九州支部大会、2016年12月04日 鹿児島(鹿児島大学郡元キャンパス)
- (2) 杉浦正晴「有機分子触媒によるケイ素試薬とホウ素試薬の活性化」京都大学化学研究所・化学関連分野の深化・連携を基軸とする先端・学際研究拠点(招待講演)、2016年12月15日 京都(京都大学宇治キャンパス)
- (3) 杉浦正晴、久保山征宣、中島誠「O-モノアシル酒石酸触媒によるホウ素化合物の活性化機構の解明」日本薬学会第137年会、2017年03月25日 宮城(仙台国際センター)
- (4) 橋本勇輝、道向千愛季、中島誠、杉浦正晴「2-ピリジルエステルを用いるジオールの選択的モノアシル化反応」第43回反応と合成の進歩シンポジウム、2017年11月7日 富山(富山国際会議場)
- (5) 山田将、中島誠、杉浦正晴「分子内にカルボキシ基を持つボロン酸触媒によるジオールのモノアシル化反応」第34回日本薬学会九州支部大会、2017年11月26日 熊本(崇城大学薬学部)
- (6) 橋本勇輝、道向千愛季、中島誠、杉浦正晴「2-ピリジルエステルを用いるジオールの不斉非対称化」第34回日本薬学会九州支部大会、2017年11月26日 熊本(崇城大学薬学部)
- (7) 山田将、中島誠、杉浦正晴「ボロノカルボン酸触媒によるジオールのモノアシル化反応」日本薬学会第138年会、2018年3月26日 金沢(ANAクラウンプラザホテル金沢)
- (8) 橋本勇輝、道向千愛季、中島誠、杉浦正晴「2-ピリジルエステルをアシル化剤とするジオールの不斉モノアシル化反応」日本薬学会第138年会、2018年3月26日 金沢(ANAクラウンプラザホテル金沢)
- (9) 橋本勇輝、道向千愛季、中島誠、杉浦正晴「2-ピリジルエステルをアシル化剤とするCuCl₂/Ph-BOX/AgOPiv触媒によるメソジオールの不斉非対称化」第48回複素環化学討論会、2018年9月3日 長崎(長崎ブリックホール国際会議場)
- (10) 橋本勇輝、道向千愛季、山口幸輝、中島誠、杉浦正晴「2-ピリジルエステルを利用するピバル酸アニオンを導入したCu(II)/Ph-BOX錯体触媒によるメソジオールの不斉非対称化」第

35 回日本薬学会九州支部大会、2018 年 11 月 17 日 福岡（九州大学薬学部）
(11) 杉浦正晴 「不斉有機触媒によるケイ素化合物とホウ素化合物の共役付加反応」有機合成化学協会九州山口支部平成 31 年度第 1 回有機合成化学講演会(招待講演)、2019 年 5 月 24 日 福岡（九州大学）

[その他]

崇城大学 研究業績データベース <http://rsrch.ofc.sojo-u.ac.jp/sjuhp/KgApp?kyoinId=ymdggogsggy>