

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月12日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19119

研究課題名(和文) 驚異的な分子活性化効果を発現する大環状キラルピナフトール触媒の開発

研究課題名(英文) Development of extremely active chiral macrocyclic BINOL catalysts

研究代表者

波多野 学 (Hatano, Manabu)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：20362270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機反応において、基質および反応剤分子の活性化を担う分子性触媒の開発は、効率的な物質生産を行う上で欠かすことができない。特に不斉触媒反応における生成物の立体制御は重要である。これまでにキラルピナフトール(BINOL)は優れた触媒機能が実証されてきた。本研究では、BINOLの3,3'位の置換基をベルトのように結んだとき、触媒活性がどのように増大するか調べた。すなわち、本研究では大環状キラルピナフトール触媒を世界で初めて創製し、ケトンの不斉アルキニル化反応を開発した。検討の結果、非常に高い触媒活性を発現するとともに幅広い基質適用範囲を示し、驚異的に短い時間で反応を完結させることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請研究では、従来の触媒設計の常識を覆し、ピナフトールの3,3'位の置換基を大員環として結んだとき、単一分子性触媒としてどのような効果が得られるのかという、極めて単純な発想に基いて研究提案した。従来の大員環触媒は、分子集積体としての機能に触媒設計の重点が置かれており、動的挙動が期待できる単一分子性触媒としての機能は全く追求されてこなかった。常識に囚われない触媒設計のもと、本研究では柔らかくしなやかな大環状キラルピナフトール触媒を初めて創製し、新奇な触媒活性の発現、特異な、または高次立体選択性を発現する次世代の触媒づくりが期待できる芽生え期の革新的反応開発を実施した。

研究成果の概要(英文)：In organic reactions, a development of homogeneous molecular catalysts responsible for activation of substrate and reactant molecules should be essential for the efficient substance production. In particular, stereocontrol of the products in asymmetric catalysis is important. Traditionally, chiral binaphthol (BINOL) has demonstrated excellent catalytic function. In this context, it was investigated how the catalytic activity increases when a substituent at the 3,3'-positions of BINOL is linked like a belt. In this research, macrocyclic chiral binaphthol catalysts were synthesized for the first time, and the highly enantioselective catalytic alkynylation of ketones was developed. An extremely high catalytic activity was shown, and a wide range of substrate scope was observed. Reactions completed successfully in a surprisingly short time (in the most cases, within 5 min).

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉触媒反応 マクロサイクル キラルキャビティ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機反応において、基質分子および反応剤分子の活性化を担う単一分子性触媒の開発は、効率的な物質生産を行う上で欠かすことができない。特に不斉触媒反応の開発においては、反応自体を円滑に促進するだけでなく、生成物の立体制御を行うための優れた触媒デザインが必要である。こうした観点から、キラルビナフトール(BINOL)は  $C_2$  対称性を有するシンプルで安価な人工キラル分子であり、簡単に分子修飾できるため、様々な反応で優れた立体選択性を発現する触媒や不斉配位子となることが実証されてきた。特にビナフトールの 3,3' 位への嵩高い置換基(R)導入は触媒設計上の従来の常識であり、触媒活性中心にオープンで嵩高い反応場が構築できるとされてきた。

### 2. 研究の目的

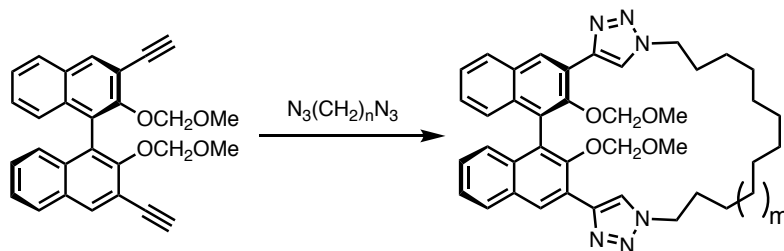
本申請研究では、従来の触媒設計の常識を覆し、ビナフトールの 3,3' 位の置換基をベルトのように結んだとき、単一分子性触媒としてどのような効果が得られるのかという、極めて単純な発想に基いて研究提案したものである。驚くべきことに、ビナフトールの 3,3' 位の置換基を大員環として結んだ単一分子性触媒の開発はこれまでに例がない。より正確に言えば、“堅い”構造体である金属有機構造体(MOF)が結果的に 3,3' 位を結ぶ大員環が形成される例はあるが動的挙動に基づいた単一分子性触媒としての機能は発現しづらい。これらとは対照的に、本研究では単一分子性触媒としての“柔らかくしなやかな”大環状キラルビナフトール触媒を世界で初めて創製し、クローズドな構造に基づく新奇な触媒活性の発現、高次基質認識、特異な位置および立体選択性などを発現する触媒づくりと反応開発を研究目的とする。

### 3. 研究の方法

研究開発は、①新規大環状キラルビナフトール触媒の創製、②ケトンの不斉アルキニル化反応の開発、③反応機構と触媒活性種の解明、の3項目をH29~H30年で行うこととした。研究開始当初の予備実験では、驚異的な分子活性化効果の発現が観測されており、こうした事実を軸として、挑戦的研究(萌芽)として集中的に検討を実施するものである。具体的には、項目①では、・クリック反応で大員環形成する反応開発、・ $C_{10}\sim C_{30}$ のメチレン鎖でベルトサイズの調整、・構造活性相関に応えるシステムティックな触媒自身の精密合成、を含むものとした。項目②では、・驚異的な反応加速効果の発現、・従来の触媒技術では構築が難しい不斉第4級炭素の形成、・従来の触媒で適用できなかった分子サイズが非常に大きい基質への適用、を含むものとした。項目③・キャビティー効果による基質活性化の検証(質量分析、エックス線、反応速度論、非線形効果など)、・ $^6\text{Li-NMR}$ でリチウムクラスター包接・活性化を検証、・二面角のCD・旋光度への反映、構造活性相関、・トリアゾール基の存在効果の検証、を含むものとした。

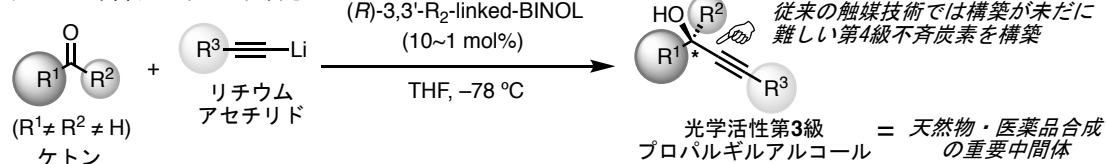
### 4. 研究成果

(1)新規大環状キラルビナフトール触媒の創製(申請者が総括、修士学生1名が実験担当):大員環の合成は一般的に困難であることが多い。本研究では、3,3'位にアセチレンを導入したビナフトールに対する長鎖アルキルジアジドのクリック反応で確実に大員環を一挙に構築した。この手法に基づけば、メチレン( $\text{CH}_2$ )数を増減することにより、異なる長さ持つ大環状触媒をシステムティックに合成できると考えた。実際の検討の結果、 $C_{10}\sim C_{30}$ の分子鎖の触媒を平均30~40%程度で合成することができた。また、本触媒の一部の鍵合成技術を用いて不斉Diels-Adler反応用の新規大環状触媒も開発することができた。

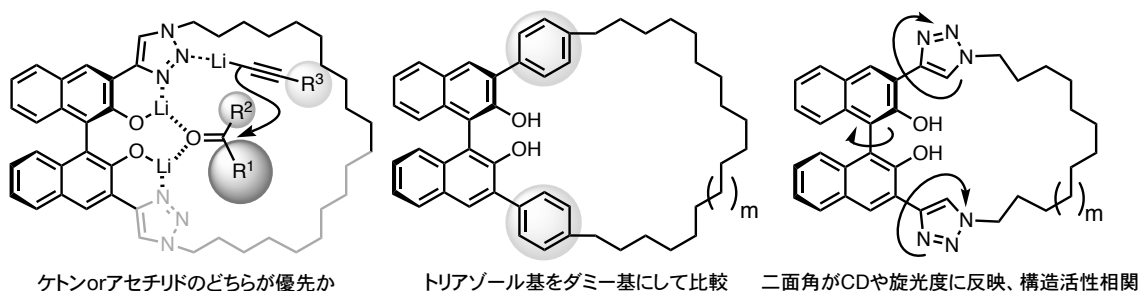


(2)ケトンの不斉アルキニル化反応の開発(申請者が総括、博士学生1名が実験担当):合成した触媒を用いて、ケトンの不斉アルキニル化反応を検討した。本反応では、有機合成上構築が難しい光学活性第4級炭素(\*)を有する光学活性第3級プロパルギルアルコールが得られるため、非常に有用である。反応のアルキニル源には、リチウムアセチリドを採用した。リチウムアセチリドは系中で生じるリチウムビナフトラート塩触媒のリチウム源となる。ケトン基質の適用範囲を調べたところ、かなり広い適用が可能だった。具体的には、鎖状ケトンはもちろん、有用性の高い複素環や環状ケトンにも有効であった。触媒量は10 mol%から開始し、最終的にはグラム合成を伴う1 mol%での減量することに成功した。

ケトンの不斉アルキニル化反応



(3) 反応機構と触媒活性種の解明(申請者が総括、博士・修士学生各1名が実験担当): 大環状ピナフトール触媒が従来型の非環状ピナフトール触媒と比べて圧倒的に高い触媒活性を発現する理由を検証した。大環状ベルト構造によるキャビティー内部への基質/反応剤の包接効果の有無を調べた。特異なメチレン側鎖長における構造活性相関を調べた。具体的には、大環状キラルピナフトール配位子またはそのリチウム錯体の質量分析(ESI-MS)とエクス線構造解析から大環状構造のコンホメーションを明らかにしようと試みた。また、トリアゾール環の塩基部位が触媒活性の発現に関与しているかどうか、トリアゾールをベンゼン環などのダミー基に置き換えて検証した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① Manabu Hatano, Tatsuhiro Sakamoto, Tomokazu Mizuno, Yuta Goto, Kazuaki Ishihara, Chiral Supramolecular U-Shaped Catalysts Induce the Multiselective Diels-Alder Reaction of Propargyl Aldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*(47), 16253-16263. 査読あり DOI: 10.1021/jacs.8b09974

本研究成果は、以下の各種メディアでハイライトされた。

【名古屋大学プレスリリース】(2018年11月21日) 望みの物質を自在に化学合成するための人工酵素の開発 U字型不斉触媒の有効性を実証!

【テレビ報道】将来、新しい医薬品製造などにつながる技術開発に成功 名大の研究グループが発表 - 名古屋テレビ(メ〜テレ) (2018年11月20日)

【Yahoo ニュース】将来、新しい医薬品製造などにつながる技術開発に成功 名大の研究グループが発表 (2018年11月20日)

【日本の研究.com】望みの物質を自在に化学合成するための人工酵素の開発 (2018年11月22日)

【化学工業日報】名大 収率90%以上の次世代触媒 鏡像体以外にも優れた選択性 製薬向け人工酵素創製へ (2018年11月22日3面)

【日刊工業新聞】望みの物質、自在に合成 名大が人工酵素開発 (2018年12月4日24面)

【中日新聞】(2018年12月11日31面) 名大グループ人工触媒開発 物質合成思いのままに 新薬・新素材に応用期待

【日本経済新聞 電子版】(2018/12/12 6:30) 万能触媒で新薬開発に道 名古屋大

【日経産業新聞】(2018年12月12日7面) 万能触媒で新薬開発に道 複雑な化合物 自在に結合

[学会発表] (計6件)

- ① 【招待講演・国際会議】Manabu Hatano, "Development of Chiral Supramolecular Catalysts for Multiselective Diels-Alder Reaction" (3E6-35). Asian International Symposium - Organic and Green Chemistry -, The 99th CSJ Annual Meeting, Konan University, Kobe, Japan. 2019年3月15日
- ② 波多野 学, 阪本 竜浩, 水野 智一, 後藤 優太, 石原 一彰, 「U字型キラル超分子触媒を用いるプロパルギルアルデヒドのマルチ選択的Diels-Alder反応の開発」、新学術領域研究「精密制御反応場」第6回公開シンポジウム、メルパルク京都・6階「鞍馬」、2019年1月21-22日
- ③ 阪本 竜浩, 波多野 学, 石原 一彰, 「キラル超分子触媒による高次立体選択的付加環化反応の開発」、第35回有機合成化学セミナー、ほほえみの宿 滝の湯 (山形)、2018年9月18-20日 [優秀ポスター賞受賞]
- ④ 多畑 勇志, 山川 勝也, 山下 賢二, 波多野 学, 石原 一彰, 「3H5-02 大環状キラルリチウ

ムビナフトラート触媒を用いるケトンへのエナンチオ選択的アルキニル付加反応」、日本化学会 第98春季年会 (2018)、日本大学理工学部 (船橋)、2018年3月20-23日

- ⑤ 【招待講演・国際会議】 Manabu Hatano, “Multiselective Diels-Alder Reaction Induced by Chiral Supramolecular Lewis Acid Catalysts” (DL-11). The 8th International Meeting on Halogen Chemistry (HALCHEM VIII), Meitetsu Inuyama Hotel and Inuyama International Sightseeing Center (Freude), Inuyama, Aichi, Japan. 2017年9月12-15日.
- ⑥ 【招待講演・国際会議】 Manabu Hatano, “Multiselective Diels-Alder Reaction Induced by Chiral Supramolecular Lewis Acid Catalysts” (ORG 9). International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017, Hotel Continental Saigon, Ho Chi Minh City (HCMC), Vietnam. 2017年6月8-10日.

〔図書〕 (計0件)

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学・石原一彰研究室・波多野学のページ

<https://www.ishihara-lab.net/japanese/%E3%82%B9%E3%82%BF%E3%83%83%E3%83%95-%E3%83%A1%E3%83%B3%E3%83%90%E3%83%BC/%E5%87%86%E6%95%99%E6%8E%88-%E6%B3%A2%E5%A4%9A%E9%87%8E-%E5%AD%A6/>

## 6. 研究組織

申請者が総括を行って、申請者の研究グループのみで実施した。

(1) 研究分担者 該当なし

(2) 研究協力者 該当なし

※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。