

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：25503

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K06550

研究課題名(和文) 配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖が織りなす高効率不斉触媒の開発と応用展開

研究課題名(英文) Dramatic synergistic effect by the combination of a "rigid" chiral bicyclic skeleton with steric bulkiness and a "flexible" achiral linker for the development of highly effective asymmetric synthesis

研究代表者

松永 浩文 (Matsunaga, Hirofumi)

山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：10274713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、萌芽的知見よりその高い触媒活性並びにエナンチオ選択性を示した配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせによる二官能性有機分子触媒の設計理論を利用し、低触媒量で高効率・高立体選択的な不斉合成を可能にし得る、汎用性と実用性に優れた省資源・省エネルギー型新規不斉触媒の創成を目的とした。その結果、初期型二官能性有機分子触媒の構造最適化により、より高い触媒活性並びにエナンチオ選択性を示す有機分子触媒の創成に成功した。併せて、本設計理論をもとにしたインダン骨格由来二官能性有機分子触媒の合成並びに高分子固定型有機分子触媒の合成にも着手し、いずれも高い触媒活性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉有機触媒は“環境に優しい”触媒として近年富に注目を集めているものの一般に多量の触媒量や長い反応時間を要することが多く、効率性や実用性が高いとは言えない。本研究では配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせによる二官能性有機分子触媒の新たな設計理論により、低触媒量で高効率・高立体選択的な不斉合成を可能にし得る新規有機分子触媒創生の可能性を実証した。本設計理論を利用した別骨格による新たな触媒の開発、並びに、高分子固定化による再利用可能な資源循環型高機能有機分子触媒の開発など、真に汎用性と実用性に優れた省資源・省エネルギー型新規不斉触媒の創成に繋がるものと期待している。

研究成果の概要(英文)：We previously demonstrated that the combination of a “rigid” chiral bicyclic cis-1,2-diamine skeleton with the steric bulkiness and a “flexible” achiral linker was newly designed as a bifunctional organocatalyst framework and showed excellent catalytic activity of up to 0.05 mol% in an amine-thiourea organocatalyzed asymmetric Michael reaction. In this study, based on the “rigidity-flexibility synergistic framework” concept, we optimized the structure of the initial bifunctional organocatalyst. We succeeded in creating organocatalysts with higher catalytic activity and enantioselectivity. We also prepared bifunctional organocatalysts derived from the indane skeleton and polymer-anchored organocatalysts based on this design theory, which exhibited high catalytic activity.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 不斉触媒 不斉合成 不斉有機触媒 Michael反応 配座固定 リンカー

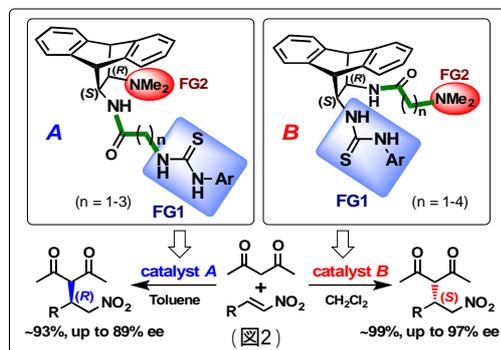
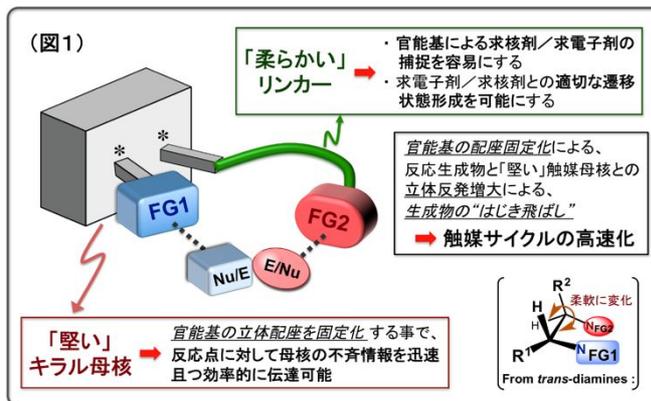
### 1. 研究開始当初の背景

不斉有機触媒は、一般に安定性に優れており取扱が容易かつ低毒性の“環境に優しい”触媒として、不斉金属触媒と同様、近年富に注目を集めており、特に、求電子剤と求核剤の双方を協同的に活性化可能な「二官能性有機触媒」はアルドール反応等の代表的炭素-炭素結合生成反応をはじめ、カスケード反応やバルク合成等にも応用展開可能な、適用範囲の広い触媒である。

しかし、代表的不斉母核 (privileged structure) 由来の *trans*-ジアミンを内包することが多いこれら二官能性触媒は他の有機触媒同様 10~30 mol% もの触媒量や 24 時間以上の長時間を要することが多く、効率性や実用性が高いとは言えない。

これに対し申請者は、先述の諸問題を克服した、高い触媒活性とエナンチオ選択性を併せ持つ新たな二官能性有機触媒を創製すべく、官能基間の二面角が柔軟に変化可能な *trans*-ジアミンとは異なる、図 1 に示す 3 つの作業仮説を立案、

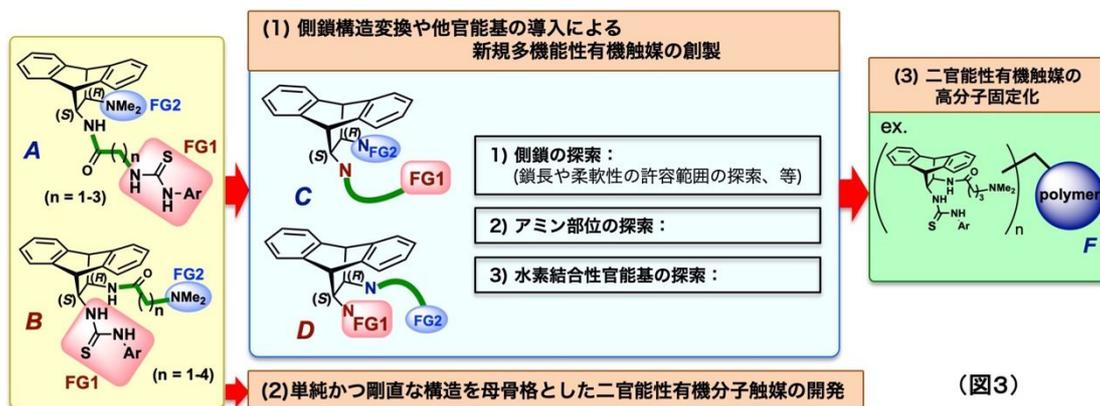
「柔らかい」リンカー付き配座固定「堅い」屋根型二官能性有機分子触媒 **A**, **B** (図 2) 2 タイプを新規に合成、図 2 に示す不斉 Michael 反応に適用した。その結果、双方とも高い化学収率とエナンチオ選択性を示した。興味深いことに、タイプ **A**, **B** では各々逆のエナンチオマー生成物を与え、更に、タイプ **B** では極めて高い触媒活性 (0.05 mol%) と実用的な中規模スケールへの適用性を示す萌芽的知見を与え、本作業仮説の妥当性・有効性を実証した (図 2; Matsunaga, H. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2892-2896; selected as a front cover picture )



### 2. 研究の目的

前述の新規二官能性有機分子触媒はその設計理論の高い先見性を示してはいるものの、側鎖部位や水素結合生成部位、アミン部位などの構造検討、並びに、適用反応系の検討までには至っておらず、あくまで本研究における萌芽的段階に過ぎない。そこで今回の研究では、配座固定「堅い」*cis*-1,2-ジアミン母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせを利用した、低触媒量で高効率かつ高立体選択的な不斉合成を可能にする、汎用性と実用性に優れた新規不斉有機分子触媒の開発を目的として、他官能基の導入やリンカー修飾による新規多機能性有機触媒の創製や反応若しくは方法論適用範囲の拡大などを中心に各種精査することにした。

### 3. 研究の方法 (図 3)



前述の通り、本研究においては図 2 に示すタイプ **A**, **B** の二官能性有機分子触媒をプロトタイプとして、まずは (1) a) 側鎖、b) アミン部位、c) 水素結合性官能基それぞれの部位の最適化

の検討による新規高活性有機分子触媒の創製について検討することにした。

併せて、独特な立体遮蔽能と配座固定能を有す「堅い」屋根型 *cis*-1,2-ジアミン母核の有効性の確認を目的とした、(2) 単純かつ剛直な 1,2-diaminoindane を母骨格とした二官能性有機分子触媒の合成と性能比較についても検討した。

更には、(3) 本有機触媒の高分子固定化について検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 側鎖構造変換や他官能基の導入による新規多機能性有機触媒の創製：

前述のように、a) 側鎖、b) アミン部位、c) 水素結合性官能基それぞれの部位の最適化の検討を実施した。

- 側鎖 ... 柔軟なリンカー部に若干の動的制限を加えることを意図した構造を導入した二官能性有機分子触媒化合物を従来の反応系（アセチルアセトンと $\beta$ -ニトロスチレンとの不斉 Michael 反応）に適用したところ、常温下での反応ながら従来型触媒と同等の極めて高い反応活性を維持しつつ 95%以上のエナンチオ選択性が認められた。芳香環若しくは環状構造を側鎖に導入した化合物についても併せて合成し、前述反応系に適用したところ、一部化合物群において既に開発したタイプ *B* の二官能性有機分子触媒を凌駕する触媒活性若しくはエナンチオ選択性選択性が認められた。
- アミン部位 ... 各種環状及び非環状アミン類を側鎖先端部に導入した二官能性有機分子触媒化合物を合成、従来の反応系に適用したところ、一部化合物群においてタイプ *B* の二官能性有機分子触媒を凌駕する触媒活性若しくはエナンチオ選択性選択性が認められた。また、これらアミン部位と前述 a) の新規側鎖群を組み合わせた二官能性有機分子触媒化合物についても検討したところ、同等の触媒能を維持するものもあれば触媒能が低下するものもあるなど、その効果についての法則性は認められなかった。
- 水素結合性官能基 ... 単座型若しくは二座型水素結合性官能基を導入した二官能性有機分子触媒化合物を合成、従来の反応系に適用したが、残念ながら既知の二官能性有機分子触媒（タイプ *B*）を上回る触媒能はこれまでのところ認められていない。
- 他反応系への適用 ... 前述 a) ~ c) で合成した各種新規合成二官能性有機触媒を（タイプ *B* の二官能性有機分子触媒では中程度のエナンチオ選択性しか示さなかった）マロン酸ジエステルと $\beta$ -ニトロスチレンとの不斉 Michael 反応に適用した。その結果、幾つかの化合物においてはタイプ *B* はおろか竹本らにより開発された *trans*-1,2-diaminocyclohexane 骨格由来アミンチオウレア有機分子触媒と同等若しくは凌駕する触媒活性及びエナンチオ選択性が認められた。

なお、本項の研究については、2年前より山口県内製薬関連企業との共同研究を実施しており、契約条項より、その詳細については現時点では開示することができない。

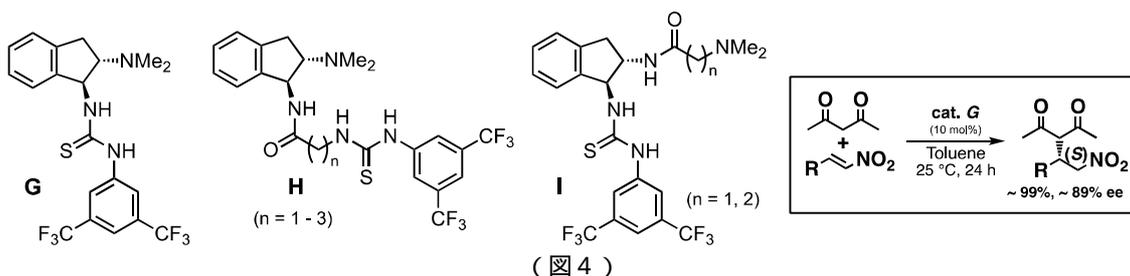
(2) 単純かつ剛直な 1,2-diaminoindane を母骨格とした二官能性有機分子触媒の合成と性能比較：

配座固定「堅い」*cis*-1,2-ジアミン母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせを利用した二官能性有機分子触媒 *A*, *B*（特にタイプ *B*）が示した、極めて高い触媒活性及びエナンチオ選択性の要因の探索を目的として、並びに、より単純で剛直な構造を有し光学活性体の入手が容易な骨格を利用した「剛直な骨格と柔軟な側鎖を併せ持つ」新規二官能性不斉有機分子触媒の開拓を目的とし、(1*S*, 2*R*)-1-amino-2-indanol を原料とした配座固定 1,2-diaminoindane を母骨格とした二官能性有機分子触媒の合成と性能比較を実施した（図 4）。

即ち、試薬として入手容易な (1*S*, 2*R*)-1-amino-2-indanol を原料として(1*S*, 2*S*)-1,2-diaminoindane 骨格を合成、官能基の導入若しくはリンカーの導入により、3種類の触媒群(*G*~*I*)を合成した。

得られた触媒群をアセチルアセトンと $\beta$ -ニトロスチレンとの不斉 Michael 反応に適用したところ、化合物 *G* において高い触媒活性並びにエナンチオ選択性を示したものの、前述タイプ *B* の有機分子触媒ほどの極めて高い触媒活性は示されなかった。

現在、本骨格の *cis*-1,2-diamine 体である(1*S*, 2*R*)-1,2-diaminoindane 骨格の合成並びに二官能性化合物群への誘導を鋭意検討中である。



(3) 本有機触媒の高分子固定化の検討：

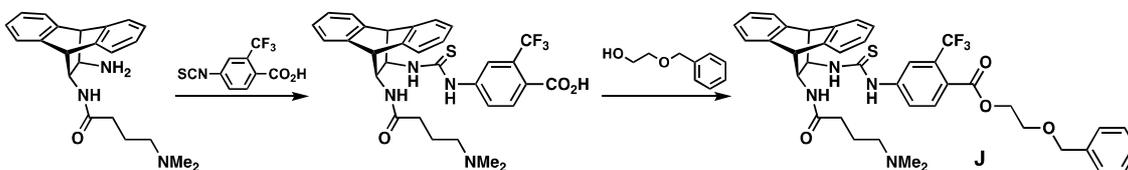
本研究で見出される高活性・高立体選択的新規二官能性有機分子触媒は高分子に固定化する事で(図3、タイプF)本触媒の活性並びに立体選択性を維持しながら、フロー合成への適用も含め、回収・再利用が可能な、実用性・経済性、更にはSDGs達成の観点からも非常に優れた触媒システムの構築が大いに期待できると考えた。

そこで、本研究では、その予備段階として、タイプBの二官能性有機分子触媒の固相合成用樹脂への導入法について探索した。

即ち、タイプBの二官能性有機分子触媒の樹脂との結合部位の選定、並びに、樹脂・リンカー・有機分子触媒の三成分の結合順序、等について検討した。予備実験等の結果も踏まえた上で、前者においてはチオウレア部位のアリール部位にカルボキシル基を導入した二官能性有機分子触媒を新たに合成し、また、後者では、リンカーとしてエチレングリコールを導入した樹脂と前者のカルボキシル基導入二官能性有機分子とのエステル化による結合を設計した。なお、樹脂はWang resinを設定し、その等価体としてbenzyl alcoholを利用した。

その結果、ラセミ体での検討ではあるものの高分子固定体の模擬化合物Jの合成に成功した(図5)。

また、模擬化合物Jを有機分子触媒としてアセチルアセトンとβ-ニトロスチレンとのMichael反応に適用したところ、タイプBと同程度の高い触媒活性が認められた。



(図5)

以上、本研究では、汎用性と実用性の高い省資源・省エネルギー型不斉触媒の創製を目的として、配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせを利用し、低触媒量で高効率・高立体選択的な不斉合成を可能にし得る、汎用性と実用性に優れた新規不斉触媒の開発に従事した。

その結果、本研究の礎となったタイプBの二官能性有機分子触媒の構造最適化により、これまでの結果を凌駕する触媒活性並びにエナンチオ選択性を示す有機分子触媒の創成に成功すると共に、それまでは中程度の触媒活性しか示さなかったマロン酸ジエステルとβ-ニトロスチレンとの不斉Michael反応においてもタイプBはおろか竹本らにより開発された *trans*-1,2-diaminocyclohexane 骨格由来アミンチオウレア有機分子触媒と同等若しくは凌駕する触媒活性が認められる有機分子触媒の創成にも成功した。

また、配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせによる二官能性有機分子触媒の極めて高い触媒活性及びエナンチオ選択性の要因の探索、並びに、より単純で剛直な構造を有し光学活性体の入手が容易な骨格を利用した「剛直な骨格と柔軟な側鎖を併せ持つ」新規二官能性不斉有機分子触媒の開拓を目的とし、配座固定 *trans*-1,2-diaminoindane 由来二官能性有機分子触媒の合成と性能比較を実施し、リンカー挿入による反応活性化効果はみられなかったものの、アセチルアセトンとβ-ニトロスチレンとの不斉Michael反応において高い触媒活性並びにエナンチオ選択性が認められた。

併せて、本有機分子触媒の今後の応用展開の一つとして、本触媒の高分子固定化による再利用可能な資源循環型高機能有機分子触媒の創成を計画、固相合成用樹脂への付加体合成をイメージしたパイロット反応を検討し、ラセミ体ながら高分子固定体の模擬化合物の合成に成功した。併せて、本模擬化合物がアセチルアセトンとβ-ニトロスチレンとのMichael反応において十分な触媒活性を有する事も確認した。

今後は、共同研究先とより密接に連携しながら、配座固定「堅い」母核と「柔らかい」側鎖との組み合わせを利用し、低触媒量で高効率・高立体選択的な不斉合成を可能にし得る、汎用性と実用性に優れた省資源・省エネルギー型新規不斉触媒の創成に一層注力する所存である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shin Ando, Nozomi Nakano, Hirofumi Matsunaga, Tadao Ishizuka	4. 巻 913
2. 論文標題 Synthesis and catalytic activities of Ni complexes bearing a novel N-C-N pincer ligand containing NHC with a bicyclic motif	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 Article 121200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2020.121200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando, Shin; Miyata, Ryota; Matsunaga, Hirofumi; Ishizuka, Tadao	4. 巻 84
2. 論文標題 Influences of Phenyl Rings on NHC Ligands with Bicyclic Architectures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 128-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando, Shin; Hirota, Yurina; Matsunaga, Hirofumi; Ishizuka, Tadao	4. 巻 60
2. 論文標題 Nickel-catalyzed N-arylation of amines with arylboronic acids under open air	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1277-1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣田祐里奈, 安藤眞, 松永浩文, 石塚忠男
2. 発表標題 NHC-Ni 錯体を活用したアミン類の酸化的アリール化反応
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤 眞、松永浩文、石塚忠男
2. 発表標題 新規 NHC-Ni 触媒前駆体の合成と Suzuki-Miyaura カップリング反応への応用
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田綾太、安藤眞、松永浩文、石塚忠男
2. 発表標題 ピシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を持つ新規ピシクロ NHC 配位子の合成と物性の検討
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田祐里奈、安藤眞、松永浩文、石塚忠男
2. 発表標題 NHC-Ni錯体を活用したアミン類の酸化的アリール化反応
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川上直樹、安山卓郎、松永浩文
2. 発表標題 単純かつ剛直な構造を母骨格にもつ不斉有機分子触媒の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山陽小野田市立山口東京理科大学  
<http://www.socu.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------