

令和 5 年 4 月 24 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06948

研究課題名(和文)ベンジル位水素結合供与能を基盤とした革新的有機分子触媒の開発

研究課題名(英文)Development of novel organocatalysts based on hydrogen-bond at benzyl position

研究代表者

三浦 剛 (MIURA, Tsuyoshi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40297023

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は新規なジベンジル型ジアミノメチレンマロノニトリル(DMM)触媒を開発した。ジベンジル型DMM触媒は、アルデヒドとビニルスルホンの不斉共役付加反応において、これまでで最も高い立体選択性を示した。また、ジベンジルDMM触媒は、これまでに報告例の無いトリフルオロメチルエノンへのヘンリー反応を効率的に促進し、優れた立体選択性で1,2-付加生成物を得ることに成功した。さらに、ジベンジル型DMM触媒を用いることによって、これまで報告例の無いスチルベン型カルボン酸の5-exo選択的不斉プロラクトン化反応を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者が開発したジベンジル型ジアミノメチレンマロノニトリル(DMM)触媒は既存の有機分子触媒では観察されない触媒活性を示した。ジベンジル型DMM触媒を用いることによって、これまで高立体選択的に合成できなかったキラル化合物を高い光学純度で合成することに成功した。今後、合成に成功したキラル分子が様々な医薬品合成に活用されると予想されるため、学術的にも社会的にも意義ある研究成果である。

研究成果の概要(英文)：I developed novel N,N-dibenzyl diaminomethylenemalononitrile (DMM) organocatalysts. Dibenzylyl DMM catalysts achieved highest stereoselectivity for asymmetric conjugate additions of aldehydes to vinyl sulfones. The dibenzylyl DMM catalysts efficiently promoted Henry reactions of trifluoromethyl enones, which has never been reported, to successfully afford 1,2-adducts with excellent stereoselectivity. Moreover, the asymmetric 5-exo selective bromolactonization of stilbene-type carboxylic acids, which has never been reported, could be achieved using dibenzylyl DMM catalyst.

研究分野：有機化学

キーワード：有機分子触媒 不斉反応 水素結合 ベンジル位

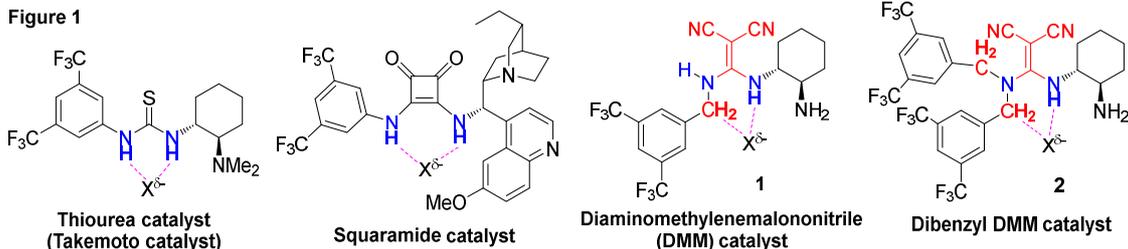
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

環境汚染が問題視される現在、有機分子触媒は低毒性で環境負荷が少ないため、環境に優しい有機合成手段として注目を集めている。また、有機分子触媒は水や酸素に対して安定なために取り扱い容易で、穏やかな反応条件下で種々の立体選択的炭素-炭素結合形成反応を促進し、高い光学純度の有機分子を合成できる。さらに、有機分子触媒を用いた合成反応では、製品中へ金属の混入が起こらないため、医薬品製造等のプロセスにおいて実用化が期待される。また、世界的に問題となっているレアメタルの不足・高騰を解決するための元素戦略技術としても期待されている。有機分子触媒は、以上の優れた特徴をもつものの、大半の報告例において、高用量の触媒(10 mol%以上)と長い反応時間(1~7日)を必要とするといった問題点を抱えており、未だ金属触媒の触媒活性には及ばないのが現状である。従って、より触媒効率が高く、幅広い不斉反応に応用可能な新規有機分子触媒の開発は、グリーンケミストリー、医薬品合成、工業化の観点からも極めて重要な研究課題の一つである。

現在までに開発された有機分子触媒の中でも、2点水素結合供与型のチオウレア基、およびスクアラミド基を有する有機分子触媒は、種々の不斉反応を促進できる優れた触媒であり、その活性発現に二つの酸性プロトン(NH基×2)が重要な役割を果たしている(Figure 1)。一方で、申請者は独自に、2点水素結合供与型のジアミノメチレンマロノニトリル(DMM)基を開発し、種々の不斉有機触媒反応に応用し、既存のチオウレア型、およびスクアラミド型有機分子触媒を凌ぐ、優れた触媒能を実証してきた。最近になって、DMM型有機分子触媒の遷移状態を解明するために、DFT計算およびNMR解析実験を詳細に行った結果、DMM型触媒1は二つのNH基によってではなく、ベンジル位の水素原子とアミノ基による2点水素結合によって、触媒活性を発現していたことが明らかとなった(Figure 1)。既存のチオウレア型やスクアラミド型触媒機構とは大きく異なる遷移状態を経由していたのである。申請者は、DMM型触媒が既存の触媒を凌ぐ、立体選択性を発現してきた事実が、ベンジル位水素結合に起因すると推定し、ベンジル位水素結合能を積極的に活用できるジベンジル型DMM触媒2の開発研究計画を立案した。

Figure 1



### 2. 研究の目的

既存の有機分子触媒を凌駕し、金属触媒に匹敵する触媒活性を有する有機分子触媒を開発するために、既存の概念に捉われない方法論を開発し、実用化まで発展させる必要がある。これまでに報告された有機分子触媒反応において、ベンジル位水素原子が水素結合供与基として触媒活性に關与する事実を証明し、活用した報告例はない。申請者は積極的にベンジル位水素結合能を活用した有機分子触媒を創生し、既存の触媒を凌ぐ有機分子触媒を開発し、一般に困難とされる不斉四級炭素構築反応への適用、さらには医薬品合成への展開を目指す。

### 3. 研究の方法

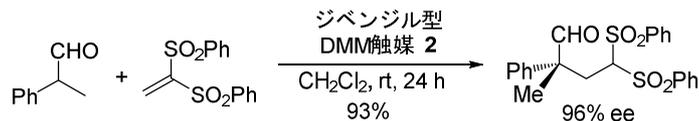
申請者は、DMM型有機分子触媒の立体配座に関わらず、積極的にベンジル位水素結合を発現できる触媒骨格として、ジベンジル型DMM触媒を創生する。まず、多岐にわたる不斉反応に対応できる種々のジベンジル型DMM触媒を調製する。種々のキラルアミンとジベンジリアミンを組み合わせた有機分子触媒ライブラリーを構築し、ビニルスルホンと分岐アルデヒドとの不斉共役付加反応をモデル反応とし、その触媒活性を詳細に調査し、より高機能な有機分子触媒を開発する。

次の標的反応として、未だ報告例の無い、ニトロメタンのトリフルオロメチルエノンへの不斉Henry反応に、種々のジベンジル型DMM触媒を適用し、効率的な不斉四級炭素中心の構築法を確立する。また、 $\alpha$ -アンゲリカラクトンのシアノエノンへの不斉マイケル付加反応にジベンジル型DMM型有機分子触媒を用いた不斉マイケル付加の反応条件をさらに最適化し、より少ない触媒量で短時間に目的の付加生成物を合成できる方法論を確立する。さらに、ジベンジル型DMM触媒の有用性を実証できる特徴的な不斉反応を探索し、医薬品合成への応用を目指す。

#### 4. 研究成果

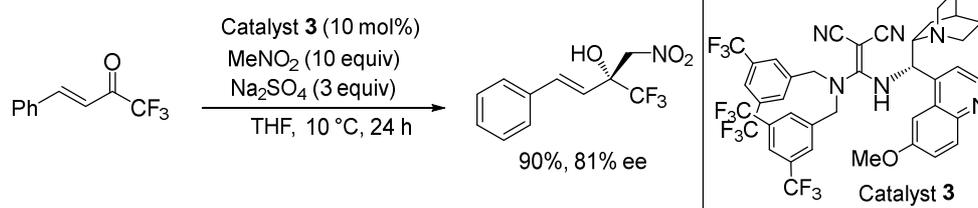
ビニルスルホンと分岐アルデヒドとの不斉共役付加反応をモデル反応として、種々のジベンジル型 DMM 触媒を適用し、反応条件を最適化した結果、既存の報告よりも高い立体選択性で、目的とする共役付加生成物を得ることに成功した (Scheme 1, *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 2272.)

Scheme 1



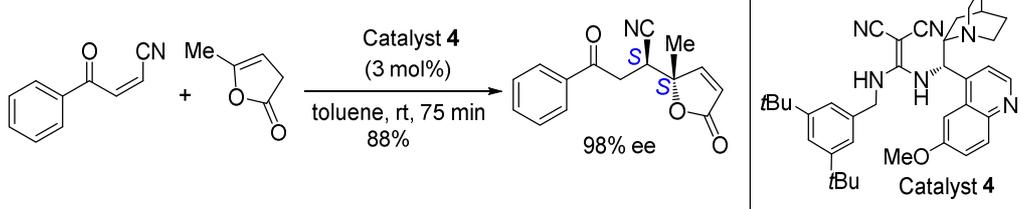
次に、未だ報告例の無い、ニトロメタンのトリフルオロメチルエノンへの不斉 Henry 反応に、種々のジベンジル型 DMM 触媒を適用し、反応条件を検討したところ、キニーネから誘導した触媒 3 を用いることによって高い立体選択性で 1,2-付加体を得ることに成功した (Scheme 2, *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202101299.) トリフルオロメチルエノンを基質に用いた、1,2-付加選択的不斉 Henry 反応の初の成功例である。

Scheme 2



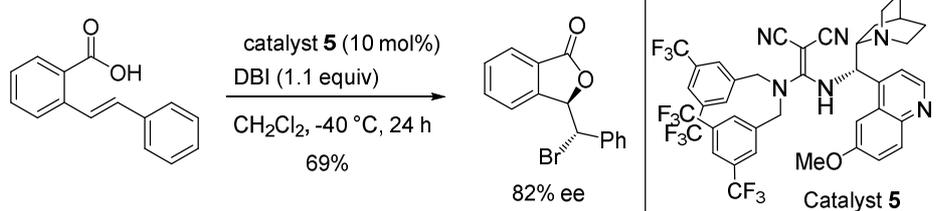
次に、 $\alpha$ -アンゲリカラクトンのシアノエノンへの不斉マイケル付加反応にジベンジル型 DMM 型触媒の適用を検討した。本反応においては、ジベンジル型 DMM 触媒は有効でなかったものの、モノベンジル型 DMM 触媒 4 を用いた際に、高い立体選択性で共役付加生成物を得ることに成功した (Scheme 3, *Asian. J. Org. Chem.* **2022**, e202200048.) また、モノベンジル型 DMM 触媒の活用例として、シクロヘキサン-1,2-ジオンとアルキリデンマロノニトリルとの共役付加環化反応にも成功した (*Tetrahedron Lett.* **2022**, 153773.) 本反応においても、ベンジル位水素結合の関与が推察される。

Scheme 3



さらに、ジベンジル型 DMM 触媒の有用性を実証できる特徴的な不斉反応を探索した。Scheme 4 に示すスチルベン型カルボン酸のプロラクトン化反応は通常、6-endo 選択的に閉環し、イソクマリン誘導体が優先して得られ、5-exo 選択的かつ高い立体選択性でフタリド誘導体を合成できた報告例はない。しかしながら、ジベンジル型 DMM 触媒 5 を用いることによって、5-exo 選択的かつ高い立体選択性でフタリド誘導体を得ることに成功した (Scheme 4, 現在投稿中) 。ジベンジル型 DMM 触媒の構造特性を活用できた研究成果である。

Scheme 4



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11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 Matsushima Yasuyuki, Iino Yuta, Tsuruta Yuka, Nakashima Kosuke, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Asymmetric conjugate addition/cyclization of cyclohexane-1,2-dione with alkylidenemalononitriles using diaminomethylenemalononitrile organocatalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153773 ~ 153773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153773	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 Nakashima Kosuke, Hanamura Sumire, Imamura Aoi, Matsushima Yasuyuki, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with , unsaturated Trifluoromethyl Ketones Using a Squaramide Organocatalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200403	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 Hirashima Shin-ichi, Hirota Eiki, Matsushima Yasuyuki, Noda Naoki, Nishimura Yuya, Narushima Takefumi, Nakashima Kosuke, Miura Tsuyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Synthesis of Chiral Substituted Aminophosphine Derivatives through Asymmetric Hydrophosphinylation Utilizing Secondary Phosphine Sulfides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202200989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202200989	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 Tsuyusaki Ryo, Nakashima Kosuke, Shimomura Miki, Kawada Masahiro, Matsushima Yasuyuki, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi	4. 巻 117
2. 論文標題 Highly efficient, asymmetric, and organocatalyst-based Henry reactions between , - unsaturated trifluoromethyl ketone and nitromethane	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154375 ~ 154375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2023.154375	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 Ishii Daiki, Hirashima Shin ichi, Nakashima Kosuke, Matsushima Yasuyuki, Sakai Takaaki, Akutsu Hiroshi, Miura Tsuyoshi	4. 巻 未定
2. 論文標題 Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition of , Unsaturated Butyrolactam to Acyl Acrylonitriles using Organocatalysts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202300082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202300082	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 M. Kawada, R. Tsuyusaki, K. Nakashima, H. Akutsu, S. Hirashima, T. Matsumoto, H. Yanai, T. Miura	4. 巻 16
2. 論文標題 Diaminomethylenemalononitrile as a chiral single hydrogen-bond catalyst: Application to enantioselective conjugate addition of alpha-branched aldehydes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 2272-2275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202100487	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 M. Kawada, R. Tsuyusaki, K. Nakashima, M. Yamada, A. Kozakai, Y. Matsushima, S. Hirashima, T. Miura	4. 巻 17
2. 論文標題 Asymmetric Henry reaction of trifluoromethyl enones with nitromethane using a N,N-dibenzyl diaminomethylenemalononitrile organocatalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Asian J.	6. 最初と最後の頁 e202101299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202101299	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 D. Ishii, S. Hirashima, K. Nakashima, T. Sakai, H. Akutsu, Y. Matsushima, T. Miura	4. 巻 11
2. 論文標題 Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to (E)- and (Z)-Benzoyl Acrylonitriles Using Organocatalysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 e202200048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200048	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 K. Nakashima, A. Minai, Y. Okuaki, Y. Matsushima, S. Hirashima, T. Miura	4. 巻 95
2. 論文標題 Organocatalytic one-pot asymmetric synthesis of 6-trifluoromethyl-substituted 7,8-dihydrochromen-6-ol	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 153733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.153733	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 H. Akutsu, K. Nakashima, Y. Kanetsuna, M. Kawada, S. Hirashima, T. Miura	4. 巻 52
2. 論文標題 Asymmetric conjugate addition of -cyanoketone to benzoyl acrylonitrile derivatives using a diaminomethylenemalononitrile organocatalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3874-3880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707285	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 D. Ishii, S. Hirashima*, K. Nakashima, H. Akutsu, T. Sakai, Y. Matsushima, M. Kawada, T. Miura	4. 巻 23
2. 論文標題 Asymmetric Direct Vinyllogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to Benzoyl Acrylonitrile: Stereoselective Synthesis Toward Bicyclic -Lactams	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 480-485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04004	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島 康介、花村 董、今村 碧、松島 恭征、平島 真一、三浦 剛
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた立体選択的スピロインドリン-3-オン誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第66回関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥秋 祐彦、中島 康介、松島 恭征、平島 真一、三浦 剛
2. 発表標題 酸化的スピロラクトン化によるキラルスピロオキシンドールの合成
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 露崎 龍、下村 実希、河田 雅宏、中島 康介、松島 恭征、平島 真一、三浦 剛
2. 発表標題 有機分子触媒を用いたトリフルオロメチルエノンへの高立体選択的なヘンリー反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤野 亮、平島 真一、壹岐 朋佳、馬場 拓希、野田 直輝、中島 康介、松島 恭征、三浦 剛
2. 発表標題 カルコゲンホスフィン酸を用いるアジリジンの不斉開環反応に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田瑛紀、平島真一、忠未千佳、鈴木杏奈、中島康介、松島恭征、三浦 剛
2. 発表標題 第二級ホスフィン硫ヒドをプロ求核剤とする不斉プロトン化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松島 恭征、福田 駿介、小林 雄介、 根津 宏康、中島 康介、平島 真一、三浦 剛
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた不斉プロモラクトン化反応によるフタリド誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石井大暉, 平島真一, 阿久津祐士, 中島康介, 松島恭征, 坂井崇亮, 三浦剛
2. 発表標題 新規キラル二環性 $\beta$ -ラクタム誘導体の効率的合成
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 露崎龍、河田雅宏、中島康介、松島恭征、平島真一、三浦剛
2. 発表標題 新規ジアミノメチレンマロノニトリル触媒を用いたトリフルオロメチルエノンに対する不斉ヘンリー反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井 大暉, 平島 真一, 中島 康介, 阿久津 裕士, 坂井 崇亮, 松島 恭征, 河田 雅宏, 三浦 剛
2. 発表標題 不斉直接的ピニロガス共役付加反応を利用した二環性 $\beta$ -ラクタム誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------