

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22515

研究課題名(和文)キラルブレンステッド酸触媒によるアルケンの不斉移動水素化反応の開発

研究課題名(英文) Development of asymmetric hydrogen transfer reaction by chiral Bronsted acid catalysis

研究代表者

辻 信弥 (Tsuji, Nobuya)

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任助教

研究者番号：30873575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：まずは1,4-シクロヘキサジエンを水素ドナーとして用いた反応では、IDPi触媒を用いても目的の反応は殆ど進行しなかった。一方で、今回新たに開発した触媒を用いると良好な収率で目的物が得られたものの、エナンチオ選択性は不十分なものであった。そこで分子間反応から分子内反応へと転換することにより、水素移動反応が非常に高い収率で進行し、また中程度のエナンチオ選択性が得られることが分かった。現在本反応について更なる検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉配位子と遷移金属触媒によるアルケンの不斉変換反応は、産業的にも非常に多く用いられている重要な化学変換工程である。しかしながら、こういった反応ではパラジウムやイリジウムといった高価で環境負荷の高い遷移金属触媒が必要となることから、不斉有機分子触媒を用いることで、これまでの戦略と相補的な手法が開発できるのではないかと考えた。今回の研究成果において、炭化水素化合物という通常は選択的変換が難しい基質に対し、有機触媒を用いることで、ある程度の選択性が誘導できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：In the reaction using 1,4-cyclohexadiene as a hydrogen donor, the desired reaction barely proceeded with an IDPi catalyst. In contrast, the newly developed catalyst afforded the desired product in reasonable yields, albeit with unsatisfactory enantioselectivities. Switching from an intermolecular reaction to an intramolecular one made the desired hydrogen transfer reaction proceed in very high yields with moderate enantioselectivity. Further investigation of the optimization of conditions is currently in progress.

研究分野：有機化学

キーワード：有機触媒 不斉合成

1. 研究開始当初の背景

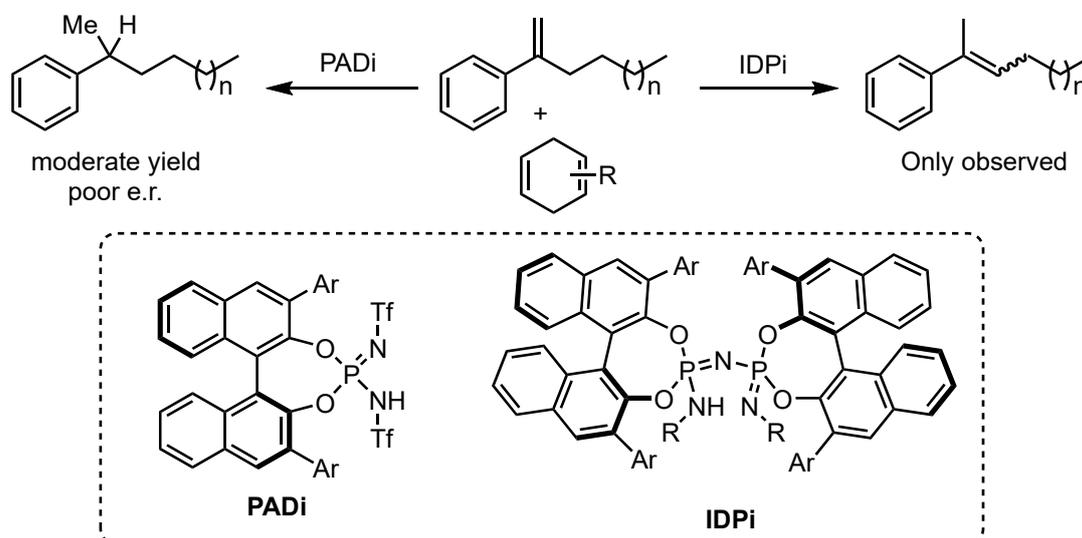
不斉配位子と遷移金属触媒によるアルケンの不斉水素化反応は、産業的にも非常に多く用いられている重要な化学変換工程である。しかしながら、ヘテロ原子を持たない炭化水素化合物群の不斉還元はこれまでに限られた報告しかなく、またパラジウムやイリジウムといった高価な遷移金属触媒が必要となるという欠点があった。本研究においては不斉有機分子触媒を用いることでこういったデメリットを回避しつつ、また水素ガスより安全で取り扱い容易な水素等価体分子を用いることが出来れば、これまでの戦略と相補的な手法が開発できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究において、遷移金属触媒の代わりにキラルブレinsted酸触媒を用いることを考えた。すなわち、アルケンのプロトン化反応におけるカルボカチオン中間体のエナンチオ選択性の制御を鍵とした分子間水素移動型の還元反応を立案した。本戦略における鍵は、①高い酸性度によるカルボカチオン中間体の発生②キラルカウンターアニオンによるカルボカチオン中間体の制御の2点に集約される。触媒の酸性度と反応性の関係性に対する考察を深め、また独特な構造を持つ触媒と基質の遷移状態構造について解析を行う事で、不斉有機触媒の可能性を一段と引き上げることが出来るのではないかと考えた。

3. 研究の方法

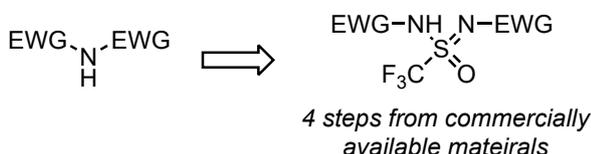
本研究ではまず α -置換スチレン分子を基質として用いて、種々のキラルブレinsted酸および水素ドナー分子と組み合わせることにより検討を行った。その結果、Imidodiphosphorimidate (IDPi) 触媒を用いた際には望みの反応は進行せず、アルケンの異性化のみが観測された。その後種々の検討の結果、更に酸性度の高い Phosphoramidimidate (PADi) 触媒を用いることで良好な収率で目的物が得られることが分かったものの、エナンチオ選択性は全く観測されなかった。そこで本研究では問題を細かく分割し、(1)より酸性度の高く嵩高い触媒の開発(2) IDPi 触媒を用いた分子内水素移動反応の開発(3)計算的手法を用いた遷移状態構造の解析を中心に据えて引き続き研究を行った。



4. 研究成果

(1) より酸性度の高く嵩高い触媒の開発

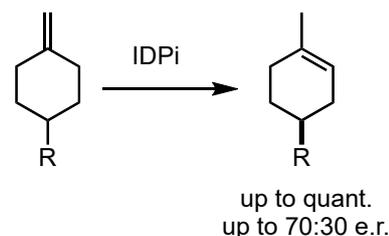
上記のように、本反応においては通常高い選択性を示す IDPi 触媒では殆ど目的物を得ることはできず、高い反応性を示す PADi 触媒を用いた場合にはエナンチオ選択性は全く観測されなかった。そこで、IDPi 触媒より更に酸性度が高く、かつ立体的にも十分に混み合った触媒として新たな触媒分子を設



計、合成した。その際に鍵となる sulfonimidamide 分子の合成手法を確立し、実際に種々のキラル、およびアキラルな酸触媒分子を合成した。その結果、想定通り、sulfonimidamide を活性中心に持つ不斉有機分子触媒を用いることで、これまでの触媒より高い化学収率およびエナンチオ選択性が得られたものの、それでも選択性は最高で 56:44 と不満足な結果に終わった。本実験事実を原理的には本反応が制御可能であることは示しているが、実際に満足のいく選択性を得るためには基質や触媒を含めた反応デザイン自体を見直す必要があることも同時に示唆するものであった。一方で、今回開発した触媒およびその合成手法は本研究以外にも適用可能な、一般性のあるものであるとも言える。

(2) IDPi 触媒を用いた分子内水素移動反応の開発

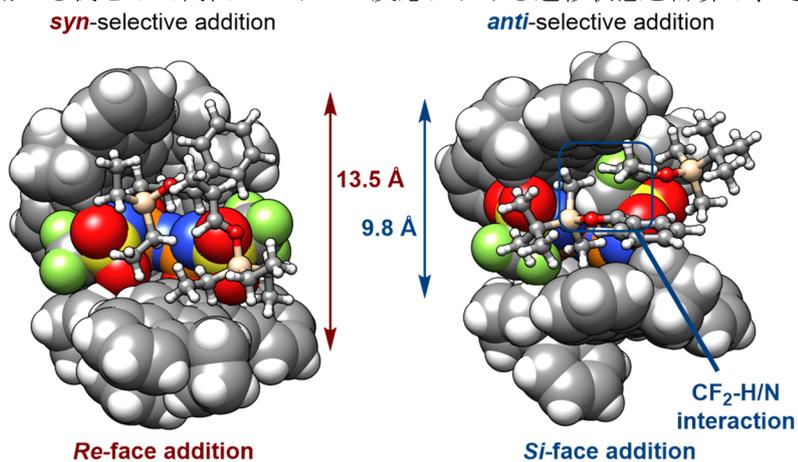
上記の問題より、今度は分子間水素移動反応から分子内水素移動反応への展開を考えた。アルケンの分子内水素移動反応とはすなわち、アルケンの不斉異性化反応である。これは分子間反応の検討中に IDPi 触媒を用いると選択的にアルケンの異性化体のみが得られたことをヒントに提案されたものであり、基質を適当なものにしてやることで、この異性化反応自体を不斉反応に出来るのではないかと考えた。そこで、4-置換シクロヘキサノン誘導体を基質にして分子内水素移動反応について検討を行ったところ、想定通り高い収率で内部アルケンが得られ、エナンチオ選択性も 70:30 と中程度ながら得られることが分かった。現在もエナンチオ選択性を向上させるため、触媒や条件について更なる検討を行っている。



(3) IDPi 触媒を用いた向山アルドール反応における計算化学的手法を用いた遷移状態解析

本研究に先立って、IDPi 触媒を用いた不斉合成反応について知見を深めるため、同様の触媒を用いた比較的小さな基質を用いる例として向山アルドール反応における遷移状態を計算し、その解析を行った。本研究

より前に、触媒の窒素置換基がエナンチオ選択性に対して非常に大きな影響を与えることが分かっていたものの、その理由については分かっていなかった。種々の計算の結果、窒素置換基であるトリフルオロメタンシルホニル基をジフルオロメタンシルホニル基へと変更することにより、分子内水素結合が形成され、触



媒ポケットがより閉じた状態で安定化されることを見出した。この計算結果を裏付けるように、アセトアルデヒド誘導体のエノールシランを用いた場合でもエナンチオ選択性が逆転することがわかり、この仮説の妥当性を裏付けていると言える。本研究で得られた知見を用いて、上記反応の遷移状態計算およびその結果に基づいた触媒および反応の設計を現在行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zhang Pinglu, Tsuji Nobuya, Ouyang Jie, List Benjamin	4. 巻 143
2. 論文標題 Strong and Confined Acids Catalyze Asymmetric Intramolecular Hydroarylations of Unactivated Olefins with Indoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 675 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c12042	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 該当する

1. 著者名 Amatov Tynchtyk, Tsuji Nobuya, Maji Rajat, Schreyer Lucas, Zhou Hui, Leutzsch Markus, List Benjamin	4. 巻 143
2. 論文標題 Confinement-Controlled, Either syn- or anti-Selective Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldolizations of Propionaldehyde Enolsilanes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 14475 ~ 14481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c07447	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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		
ドイツ	マックスプランク石炭化学研究所		