

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05506

研究課題名(和文)ビスアミジン骨格を設計基盤とする動的反応場制御を指向した不斉触媒の開発

研究課題名(英文) Development of asymmetric catalyst directed to dynamic reaction field control based on bisamidine framework

研究代表者

山中 正浩 (YAMANAKA, Masahiro)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：60343167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：現代の分子触媒に求められる高効率性や低環境負荷を達成するために、本研究では、触媒調製条件に応じて異なる不斉触媒能が発現する『動的反応場制御』に立脚した不斉分子触媒を開発した。さらに、その特徴を活かした化学選択的・立体選択的不斉反応を達成するとともに、理論的検討によって複合酸機能や水素結合ネットワークに基づく立体選択性の要因について解明した。具体的には、異なる触媒機能を合目的に組込む触媒設計の鍵となる骨格として、キラルビスアミジン配位子を開発した。複合酸触媒や複核金属触媒を選択的に調製することで、様々な不斉反応について検討した。

研究成果の概要(英文)：To achieve high efficiency and low environmental load required for modern asymmetric catalysts, we developed an asymmetric catalyst directed to "dynamic reaction field control", in which different asymmetric reaction fields are controlled depending on catalyst preparation conditions, achieving chemoselective and stereoselective asymmetric reactions. DFT calculations clarified major factors of high selectivities based on combined-acid function and hydrogen bonding network. Specifically, chiral bisamidine ligands were developed as a key framework incorporating different catalytic functions. Selectively prepared combined-acid catalysts or multinuclear-metal catalysts were employed to various asymmetric reactions.

研究分野：有機合成、計算化学

キーワード：不斉触媒 触媒設計 立体選択性 DFT計算 ビスアミジン

### 1. 研究開始当初の背景

近年の不斉分子触媒の開発において、ルイス酸触媒と有機分子触媒は2つの大きな潮流となっている。前者は、ルイス酸・塩基相互作用によって反応基質を強力に補足・活性化し、不斉配位子の嵩高い立体制御置換基によって高い立体選択性を達成している。一方、後者は、水素結合ネットワークによって触媒骨格の固定化や反応基質の配向制御・活性化を行い、高い立体選択性を達成している。このように互いに異なる立体制御能を有するルイス酸触媒と有機分子触媒は、これまで相補的に発展し洗練されてきた。一方、現代の精密有機合成化学では、分子触媒の高効率性や低環境負荷などが求められており、その汎用性・実践性を達成するためには、触媒の立体制御能に対する理解とともに、新しい概念に基づく触媒設計の開拓が必要である。

我々はこれまでに、金属触媒作用と有機分子触媒作用を共通の触媒分子骨格を介して融合させることを考え、キラルビスアミジン-金属触媒による不斉反応の開発を検討してきた。その研究過程において、類似のビスアミジン配位子骨格と金属試薬から触媒調製しているにも関わらず、用いる金属試薬の当量に応じて異なる触媒活性を示すことを見出した。これは、異なる触媒機能がキラルビスアミジン骨格に合目的的に組み込まれていたことを示唆しており、触媒調製に用いる金属試薬の当量や種類を適切に選択することで、異なる不斉反応場を自在に形成可能な『動的反応場制御』を着想するに至った。

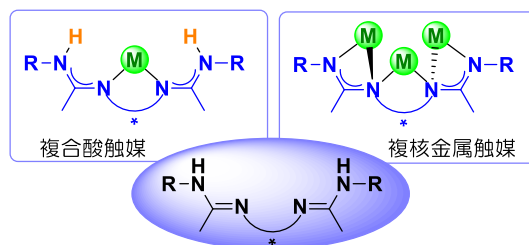
### 2. 研究の目的

本研究では、ルイス酸部位と有機分子触媒部位として働く作用点を併せ持ち、触媒調製条件に応じて、複合酸触媒や複核金属触媒などの異なる不斉反応場を自在に制御可能な『動的反応場制御』を指向した不斉分子触媒を開発する。さらに、その特徴を活かした官能基選択的・立体選択的不斉反応を達成するとともに、理論的検討によって選択性発現の要因を解明する。また、関連の深い複合酸機能や水素結合ネットワークに基づく立体制御機構についても理論的検討を行うことで、得られた知見を触媒設計・開発にフィードバックする。



### 3. 研究の方法

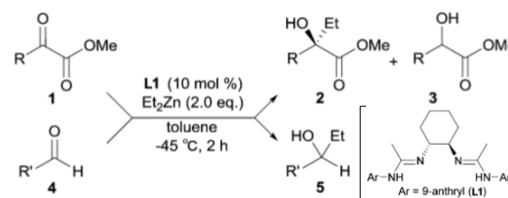
異なる触媒機能を合目的的に組込む触媒設計の鍵となる骨格として、窒素上の置換基を修飾することで様々な立体・電子的チューニングが可能であり、多様なσ型・π型配位構造を有し、共鳴安定化に基づくプロトン性NH部位を併せ持つアミジン骨格に着目した。アミジン骨格をC<sub>2</sub>対称に配置したキラルビスアミジン配位子を基盤として、複合酸触媒や複核金属触媒を選択的に調製し、それぞれが提供する反応場に適合した不斉反応を検討した。具体的には、(1) α-ケトエステルの不斉アルキル化反応における化学選択性、(2) インドールとニトロアルケン・ニトロアクリレートの不斉Friedel-Craftsアルキル化反応を検討した。さらに関連研究として、(3) 不斉[3+2]付加環化反応、(4) 不斉ヨード環化反応に関する理論的検討を行い、複合酸機能について解明した。



### 4. 研究成果

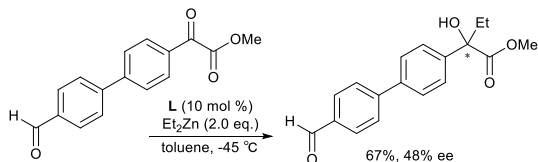
(1) α-ケトエステルの不斉アルキル化反応における化学選択性

我々はすでに(*RR*)-シクロヘキサンジアミンを母骨格として配位子末端に9-Anthryl基を導入したキラルビスアミジン配位子(L1)存在下、α-ケトエステルにEt<sub>2</sub>Znを作用させると、エナンチオ選択的付加反応が進行することを見出している。L1と付加生成物の鏡像異性体過剰率の相関関係、量論的DFT計算の検討によって、反応活性種は三核亜鉛ビスアミジナートであることが分かった。触媒活性の発現要因が、複数の亜鉛原子とα-ケトエステルの多点相互作用にあると考え、α-ケトエステルと求電子活性の高いアルデヒドが共存する反応系に対して本触媒を適用したところ、収率及びエナンチオ選択性を損なうことなく化学選択的にα-ケトエステル由来の付加生成物が得られる事を見出した。



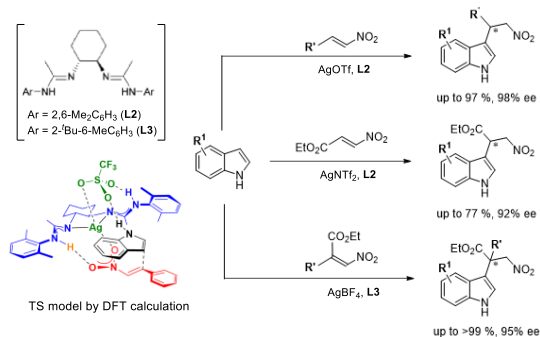
R	R'	2/3 yield (%)	2 ee (%)	5 yield (%)
Ph (1a)	Ph (4a)	42/41	45	<1
Ph (1a)	Ph (4a)	77/23	2	<1
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (1g)	Ph (4a)	96/0	89	0
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (1g)	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (4g)	99/0	84	0
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (1g)	<i>o</i> -MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4l)	95/0	84	0
<i>o</i> -MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (1l)	Ph (4a)	97/3	96	0
<i>o</i> -MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (1l)	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (4g)	97/0	96	0
<i>o</i> -MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (1l)	<i>o</i> -MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (4l)	97/3	96	0

これは、Kozlowski らが報告している Ti- salen 触媒が、 $\alpha$ -ケトエステルとアルデヒドの双方に触媒活性を示すこととは対照的であり、亜鉛ビスアミジナート触媒が優れた分子認識能を示すことが分かった。さらに、 $\alpha$ -ケトエステル部位とアルデヒド部位が分子内に共存する場合でも、同様の化学選択性を達成した。



### (2) インドールとニトロアルケン・ニトロアクリレートの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応

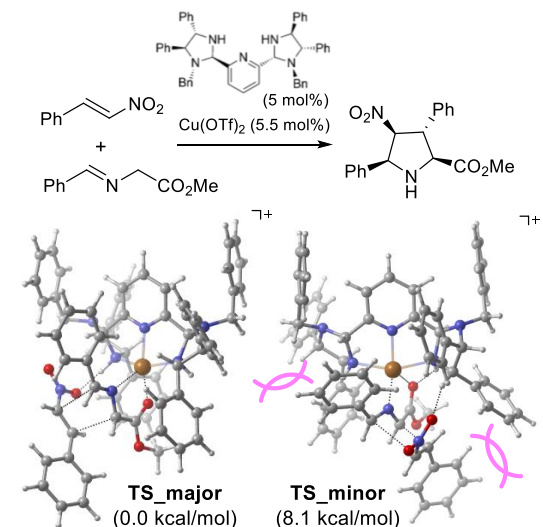
キラルビスアミジン配位子 (**L2**) と AgOTf より調製した Ag-ビスアミジン触媒存在下、インドールとニトロスチレンの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応を検討したところ、種々の置換基を有する基質に対して目的の生成物が高収率・高エナンチオ選択的に得られることを見出した (up to 97 %, 98% ee)。基質に $\beta$ -ニトロアクリレートを用いた場合には、重合反応が競争するため収率が低下するものの、**L2** と AgNTf<sub>2</sub> から調製した触媒を用いると、高エナンチオ選択的に目的の生成物を与えた (up to 77 %, 92% ee)。さらに基質適用範囲の拡張として、 $\alpha$ -置換- $\beta$ -ニトロアクリレートに対しても検討を行った。**L3** と AgBF<sub>4</sub> より調製した触媒を用いたところ、種々 $\alpha$ -置換- $\beta$ -ニトロアクリレートに対して高収率・高エナンチオ選択性を達成した (up to >99 %, 95% ee)。**L2** と付加生成物の鏡像異性体過剰率の相関関係、DFT 計算の検討によって、Ag : **L2** = 1 : 1 で錯形成した単量体が触媒活性種であり、Ag 中心とブレンステッド酸性を示す NH 部位が協働的に求電子剤を活性化し、末端 N 上置換基との立体反発によって立体選択性が制御されていることを見出した。



### (3) 不斉 [3+2] 付加環化反応

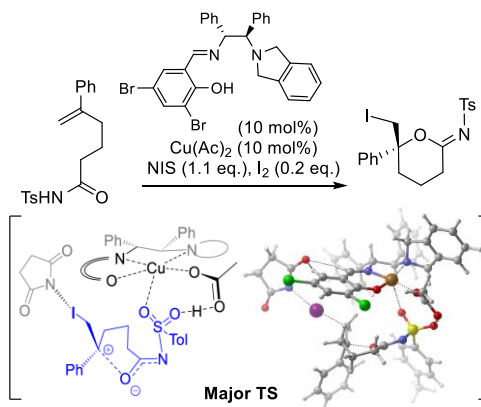
PyBidine-Cu(OTf)<sub>2</sub> 触媒は、イミノエステルとニトロアルケンの 1,3-双極子環化反応に対して、高い不斉触媒能を示す。立体制御機構

について理論的検討を行ったところ、ブレンステッド酸性を有する触媒の NH 部位で活性化されたニトロアルケンに対して、五配位 Cu(II) 中心で形成された銅エノラートが Michael 付加した後に Mannich 反応が進行することで、高エンド選択的に 1,3-双極子環化反応が達成されることを見出した。これは、PyBidine-Cu(OTf)<sub>2</sub> 触媒が、金属触/ブレンステッド酸触媒の協働作用によって反応制御していることを意味する。また、Cu(II) 中心周りに垂直に配向した二つのイミダゾリジン環と基質との立体反発によって、高エナンチオ選択性が発現することを見出した。



### (4) 不斉ヨード環化反応

アミノイミノフェノール-Cu(II) 触媒は、NIS によるアミドの不斉ヨード環化反応に対して高い不斉触媒能を示す。反応機構および立体制御機構について理論的検討をおこなったところ、本反応は、Cu(II) 触媒の対アニオンであるアセテートアニオンがアミドを脱プロトン化する塩基として作用することで基質を活性化し、アンチペリプラナー配向で C-I/C-O 結合形成が協奏的に進行することを見出した。その際に、アミノスルホニル基が Cu(II) 触媒に強く相互作用しつつ、NIS が水素結合ネットワークを構築することで遷移状態を安定化し、高立体選択性を発現していることを明らかにした。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① “Multinuclear zinc bisamidinate catalyzed asymmetric alkylation of  $\alpha$ -ketoesters and its unique chemoselectivity” Yamanaka, M.; Inaba, M.; Gotoh, R.; Ueki, Y.; Matsui, K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7513-7516. (DOI: 10.1039/c7cc01736g) 査読有り
- ② “Synthesis of (+)-*trans*-Dihydrolycoricidine by an Organocatalytic Enantioselective Friedel-Crafts Reaction” Kato, M.; Yasui, K.; Yamanaka, M.; Nagasawa, K. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 380-388. (DOI: 10.1002/ajoc.201500469) 査読有り
- ③ “Insights into the Molecular Recognition Process in Organocatalytic Chemoselective Monoacylation of 1,5-Pentanediol” Imayoshi, A.; Yamanaka, M.; Sato, M.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1337-1344. (DOI: 10.1002/adsc.201600010) 査読有り
- ④ “Pyridine-Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition with Imino Esters: Harmony of Cu-Lewis Acid and Imidazolidine-NH Hydrogen Bonding in Concerto Catalysis” Arai, T.; Ogawa, H.; Awata, A.; Sato, M.; Watabe, M.; Yamanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1595-1599. (DOI: 10.1002/anie.201410782) 査読有り
- ⑤ “Catalytic Asymmetric Iodocyclization of *N*-Tosyl Alkenamides using Aminoimino-phenoxy Copper Carboxylate: A Concise Synthesis of Chiral 8-Oxa-6-Azabicyclo-[3.2.1]octanes” Arai, T.; Watanabe, O.; Yabe, S.; Yamanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12767-12771. (DOI: 10.1002/anie.201505748) 査読有り

[学会発表] (計 18 件)

- ① “亜鉛ビスアミジナート触媒による  $\alpha$ -ケトエステルの不斉アルキル化反応における反応場制御” 栗田朋実、堤亮祐、山中正浩、日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ② “キラルビスアミジン-フルオレセイン超分子錯体の円偏光発光 (CPL) 特性に対する置換基効果” 金子知真、神作八起、鈴木望、藤木道也、山中正浩、日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ③ “Handedness Tunable Circularly Polarized Luminescence of Hydrogen-Bonded Supramolecular system” 神作八起、鈴木望、藤木道也、山中正浩、日本化学会第 98 春季年会、2018 年
- ④ “カルボキサミド構造を有する新規 2,2'-ビピリジン型不斉配位子の開発” 木村朱里、堤亮祐、山中正浩、日本化学

会第 98 春季年会、2018 年

- ⑤ “金属ビスアミジン触媒を用いた  $\alpha$ -ケトエステルの不斉ビニロガス向山アルドール反応の開発” 倉澤香澄、山中正浩、日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑥ “キラルビスアミジンとアキラル色素で構成される水素結合錯体の溶液中における円偏光蛍光特性” 神作八起、鈴木望、藤木道也、山中正浩、日本化学会第 97 春季年会、2017 年
- ⑦ “亜鉛(II)-ビスアミジン触媒による  $\alpha$ -ケトエステルの不斉向山アルドール反応と官能基選択性制御” 山中正浩、岸信孝、第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017 年
- ⑧ “アキラル色素-キラルビスアミジン超分子が示す溶液中における円二色性(CD)および円偏光発光(CPL)特性” 神作八起、鈴木望、藤木道也、山中正浩、第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017 年
- ⑨ “Handedness and Wavelength Tunable Circularly Polarized Luminescence of Hydrogen-Bonded Chiral Bisamidine Supramolecular Assembly” Kansaku, Y.; Suzuki, N.; Fujiki, M.; Yamanaka, M. ISCD-29, 2017
- ⑩ “Handedness and Wavelength Tunable Circularly Polarized Luminescence of Hydrogen-Bonded Chiral Bisamidine Supramolecular Assembly” 神作八起、鈴木望、藤木道也、山中正浩、2017 年光化学討論会、2017 年
- ⑪ “キラル Ag(I)-ビスアミジン触媒を用いたインドールと  $\alpha$ -置換- $\beta$ -ニトロアクリレートの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発” 野本拓実、山中正浩、第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016 年
- ⑫ “二点水素結合を介した立体・会合制御を基盤とする超分子型不斉触媒の開発” 穴戸健人、山中正浩、日本化学会第 96 春季年会、2016 年
- ⑬ “複核亜鉛ビスアミジナート触媒による  $\alpha$ -ケトエステルの不斉アルキル化反応における基質一般性の拡張” 岡直輝、山中正浩、日本化学会第 96 春季年会、2016 年
- ⑭ “キラル Ag(I)-ビスアミジン触媒を用いたインドールと  $\alpha$ -置換- $\beta$ -ニトロアクリレートの不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発” 野本拓実、山中正浩、日本化学会第 96 春季年会、2016 年
- ⑮ “Multifunctional Chiral Bisamidine ligand: Applications in Asymmetric Catalysis” Yamanaka, M. 20<sup>th</sup> International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2016
- ⑯ “キラル Ag(I)-ビスアミジン触媒を用いたインドールとニトロアルケン類の不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応の開発” 野本拓実、滝田京子、星野匡弥、山中正浩、日本プロセス化学会 2016 サマー

- シンポジウム、2016年
- ⑰ “分子触媒反応における立体制御機構に関する理論的研究” 山中正浩、平成 27 年度後期（秋季）有機合成化学講習会、2015 年
  - ⑱ “Ag(I)-bisamidine catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with  $\alpha$ -substituted- $\beta$ -nitroacrylates” Nomoto, T.; Yamanaka, M. PACIFICHEM 2015, 2015

[その他]

<http://www2.rikkyo.ac.jp/web/myamanak/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山中 正浩 (YAMANAKA, Masahiro)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：60343167