

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32686

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05464

研究課題名(和文) サイト選択性・立体選択性の精密制御を指向した合理的触媒開発

研究課題名(英文) Rational catalyst design for controlling site- and stereoselectivities

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、一般に官能基の反応性の違いに支配されることが多いサイト選択性を、立体選択性とも併せて制御することが可能なキラル分子触媒の開発を目的とした。様々な化学変換を実現するルイス酸・金属触媒部位に対して、分子認識能・サイト選択能を有する有機分子触媒部位を付与することにより、 α -不飽和ケトンの不斉ホウ素化反応やニトロンと β -ケトエステルの不斉1,3-双極子付加環化反応について、高エナンチオ選択性と官能基選択性を可能にする「立体選択的・サイト選択的分子触媒」を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同一分子内に複数の反応部位を有する複雑化合物に対して、反応性の類似した官能基を識別して化学変換するサイト選択性は、合成化学分野における挑戦的課題の一つである。いくつかの有機分子触媒やペプチド触媒がサイト選択的反応を達成しているが、アシル化反応などの官能基変換反応への応用が先行しており、多様な結合形成反応への展開は未開拓な状況であった。本研究では様々な結合形成反応において、立体選択性と同時に高度なサイト選択性を達成したが、これらは合成後段階で望みの反応部位を化学変換する合成経路の開拓につながる。

研究成果の概要(英文)：We herein reported that development of novel chiral molecular catalysts that can control site- and stereoselectivity, which is generally dominated by the reactivity of functional groups. Our designed catalysts consist of the Lewis-acid/transition-metal moiety realizing various chemical transformations and the organocatalyst moiety with molecular recognition and site-selectivity. Such chiral catalysts achieved highly site- and enantioselective borylation of α -unsaturated ketones and 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones with β -ketoesters.

研究分野：有機化学

キーワード：分子触媒設計 DFT計算 不斉合成 分子認識

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多官能性の複雑化合物において、反応性の類似した官能基を識別して選択的に化学変換できれば、有用物質の基本構造・機能を保持しつつ多数の類縁体を直截的に合成する合成後期段階 (Late-Stage) 変換手法の開発につながり、合成化学に新たな局面を切り拓くことが期待できる。関連の研究例としては、川端による 4-ピロリジノピリジン触媒や S.J. Miller によるペプチド触媒が挙げられる。これは高度な分子認識能を有し、多官能性基質に対して高いサイト選択性を達成しているが、アシル化反応などの官能基変換反応への応用が先行しており、様々な化学変換への展開は未開拓である。また、C.M. White による Fe(PDP)触媒を用いた C-H 結合酸化や國信・金井らによる C-H 結合ホウ素化などは、不活性 C-H 結合の活性化を伴うサイト選択的官能基化反応の代表例であるが、多官能性基質や立体選択的反応への展開は不十分である。一方、ルイス酸触媒・金属触媒を中心に高立体選択的反応を実現する分子触媒の開発は、今日に至るまで大きく進展し洗練されてきた。しかしながら、高反応性や単一官能基の基質に対して適用範囲の汎用性を重視する傾向にあり、実際に多官能性基質に適用する際には困難を伴うことも多くあった。

2. 研究の目的

上記のような背景のもと、本研究では、立体選択性とサイト選択性を同時制御する新規分子触媒の開発を目的としている。様々な化学変換を高立体選択的に実現するルイス酸・金属触媒部位に対して、反応基質との間に相互作用ネットワークを構築して高度な分子認識能・サイト選択性を示す有機分子触媒部位を付与することにより、「立体選択的・サイト選択的分子触媒」を設計・開発した。

3. 研究の方法

立体反応に基づいて設計される既存の分子触媒では、特定の遷移状態 (TS) を不安定化することで選択性を達成することが多い。しかしながら、多官能性基質のように反応部位が複数存在し、多くの TS が潜在する場合には、望みの TS 以外のすべての TS を不安定化するような既存の触媒設計では有効な設計指針とは成り得ない。即ち、多くの官能基や置換基が存在する中で望みの部位にのみサイト

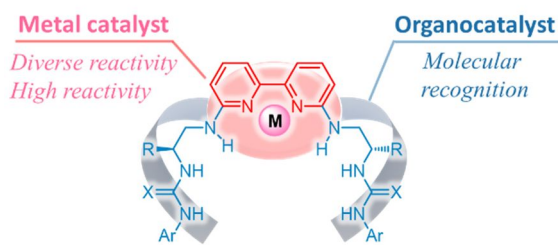
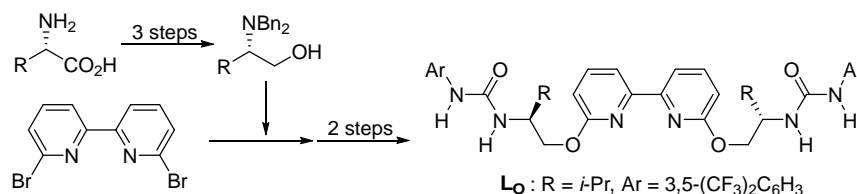


Fig1. 触媒設計

選択的に反応させるためには、特定の TS のみを不安定化するような触媒設計が必要となる。本研究では、ルイス酸・金属触媒部位と有機分子触媒部位が融合した触媒を設計した (Fig.1)。

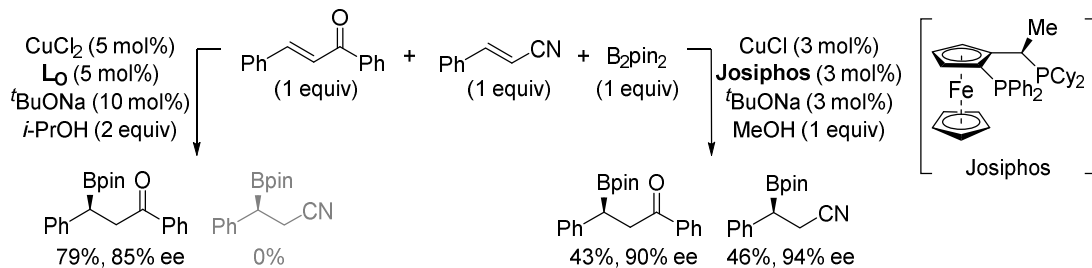
4. 研究成果

Fig.1 に示した触媒設計に基づき、電子供与性二座配位子として働く 6,6'-ジアミノ-2,2'-ビピリジンをも骨格として金属触媒部位を構築し、アミノ酸より誘導される柔軟かつ複数の水素結合供与部位を有するキラル架橋鎖を導入することで、新規なキラルビピリジン配位子 L_0 を合成した (Scheme 1)。



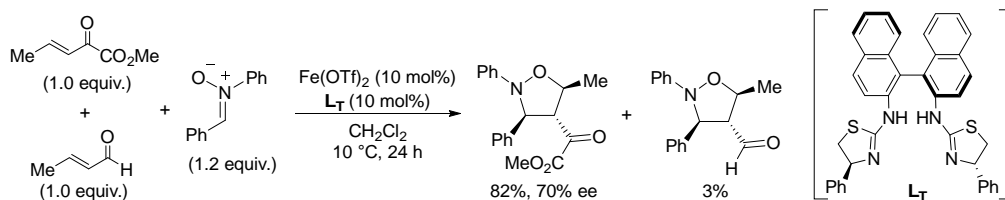
Scheme 1. 新規キラルビピリジン配位子の合成

L_0 を遷移金属触媒反応に応用すべく、銅触媒による α , β -不飽和ケトンに対する不斉ホウ素化反応について検討を行った。最適な反応条件下、 $CuCl_2/L_0$ 触媒を用いると、カルコンの不斉ホウ素化反応が円滑に進行し、目的のホウ素化体が 91%、92% ee で再現性良く得られた。この $CuCl_2/L_0$ 触媒は、広範な α , β -不飽和ケトンに対して高エナンチオ選択性を達成するだけでなく、高い官能基選択性を示すことが分かった (Scheme 2)。先駆的な Yun らの $CuCl/Josiphos$ 触媒では、カルコンやシンナモニトリルのホウ素化反応に対して有効な不斉触媒として作用するが、2つの官能基を識別することはできない。両者の混合系に対して $CuCl/Josiphos$ 触媒による不斉ホウ素化反応を行うと、それぞれに対応するホウ素化体が 1:1 で生成した。一方、我々の開発した $CuCl_2/L_0$ 触媒はカルコンを分子認識し、高い官能基選択性を示すことを見出した。



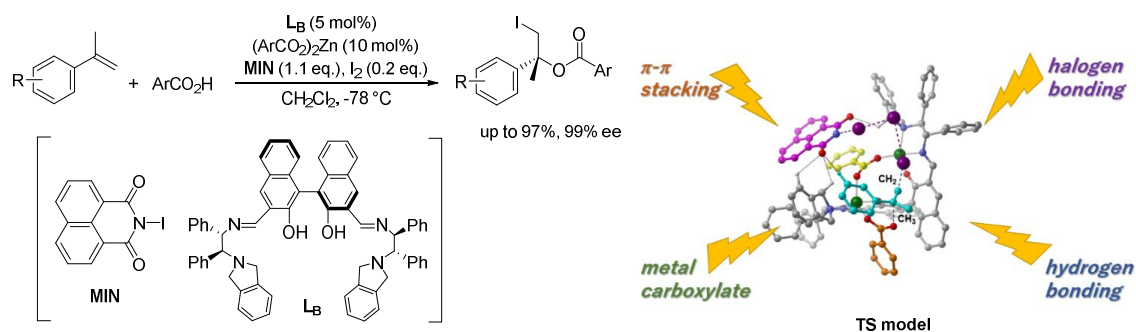
Scheme 2. CuCl_2/L_0 触媒による官能基選択的・エナンチオ選択的ホウ素化反応

また、我々が独自に開発したビス-2-アミノチアゾリン配位子 L_T は、キラルピナフル母骨格に 2-アミノチアゾリン環を連結させた構造を有しており、カチオン性金属と錯形成することでルイス-ブレンステッド複合酸触媒として機能し、 α -ケトエステルを効果的に活性化する。本研究では、ニトロンと α -不飽和- α -ケトエステルの不斉 1,3-双極子付加環化反応を検討した。 $\text{Fe}(\text{OTf})_2/\text{L}_T$ 触媒は、ニトロンと α -ケトエステルの不斉 1,3-双極子付加環化反応に対して高エナンチオ選択的にエンド体生成物を与えるとともに、高い官能基選択性を示すことを見出した (Scheme 3)。即ち、 $\text{Fe}(\text{OTf})_2/\text{L}_T$ 触媒は、アルデヒドが共存しても α -ケトエステルを優先的に活性化し対応するエンド体生成物が選択的に与える。これらは同様の反応を促進する既存の不斉分子触媒では見られない官能基選択能である。



Scheme 3. $\text{Fe}(\text{OTf})_2/\text{L}_T$ 触媒による官能基選択的・エナンチオ選択的 1,3-双極子付加環化反応

本研究では、近年の計算機や計算手法の進展に鑑みて理論計算を相補的に活用し、上記の反応の官能基選択性には、触媒/基質の相互作用ネットワークに基づく遷移状態の安定化が重要であることを見出している。さらに、触媒/基質の相互作用ネットワーク形成の観点からの関連研究として、亜鉛二核触媒を用いた単純アルケンの不斉ヨードエステル化反応について理論的検討を行い、複数の異種相互作用による高立体選択性の発現の詳細を解明した (Scheme 4)。



Scheme 4. 亜鉛二核触媒による不斉分子間ヨードエステル化反応における立体制御

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Morofuji Tatsuya, Yoshida Tatsuki, Tsutsumi Ryosuke, Yamanaka Masahiro, Kano Naokazu	4. 巻 56
2. 論文標題 Arylation of aryllithiums with S-arylphenothiazinium ions for biaryl synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13995 ~ 13998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC05830K	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 Arai Takayoshi, Horigane Kodai, Suzuki Takumi K., Itoh Ryosuke, Yamanaka Masahiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Catalytic Asymmetric Iodoesterification of Simple Alkenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12680 ~ 12683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003886	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 Yang Junfeng, Mori Yuto, Yamanaka Masahiro, Yoshikai Naohiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Cobalt Catalyzed Intramolecular Hydroacylation Involving Cyclopropane Cleavage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 8302 ~ 8307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202001223	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 Matsubara Ryosuke, Kim Hojin, Sakaguchi Takaya, Xie Weibin, Zhao Xufeng, Nagoshi Yuto, Wang Chaoyu, Tateiwa Masahiro, Ando Akihiro, Hayashi Masahiko, Yamanaka Masahiro, Tsuneda Takao	4. 巻 22
2. 論文標題 Modular Synthesis of Carbon-Substituted Furoxans via Radical Addition Pathway. Useful Tool for Transformation of Aliphatic Carboxylic Acids Based on "Build-and-Scrap" Strategy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1182 ~ 1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00062	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 Tsutsumi Ryosuke, Taguchi Rika, Yamanaka Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Chiral Bipyridine Ligand with Flexible Molecular Recognition Site: Development and Application to Copper Catalyzed Asymmetric Borylation of , Unsaturated Ketones	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 e202101278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202101278	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 堤 亮祐、田口 りか、星 光太、山中 正浩
2. 発表標題 基質認識型キラルピリジン配位子を用いた , -不飽和カルボニル化合物に対する不斉ホウ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本山 健瑠、堤 亮祐、山中 正浩
2. 発表標題 新規キラルビスグアニジン触媒を用いたスルホンアミドの不斉プロモ環化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田口りか、堤亮祐、山中正浩
2. 発表標題 新規ピリジン-ウレア配位子を用いた , -不飽和カルボニル化合物に対する不斉ホウ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諸藤達也、吉田起大、堤亮祐、山中正浩、狩野直和
2. 発表標題 アリアルリチウムとS-アリアルフェノチアジニウムイオンの反応に関する理論的検討
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020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
---------	---------