

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05065

研究課題名（和文）剛直な平面構造を有する新規有機分子触媒を用いる不斉合成反応の開発

研究課題名（英文）Development of asymmetric synthesis using novel organocatalysts having a rigid planar structure

研究代表者

折山 剛 (ORIYAMA, Takeshi)

茨城大学・理工学研究科（理学野）・特命研究員

研究者番号：90185687

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：触媒量の有機分子触媒を用いる大きく以下の3つの不斉合成反応を開発した。ラセミ第一級アルコールの不斉アシル化による速度論的光学分割、対称1,2-ジオールに対して不斉アシル化とシリルエーテル化を組み合わせた非対称化、 $\alpha$ -アミノマレイミドとN-Bocイミンの不斉マンニッヒ反応。これらの反応では、いずれも従来法よりも少ない触媒量で高いエナンチオ選択性を達成した特徴を有している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した反応により高エナンチオ選択的に得られた生成物は、天然物の不斉全合成など種々の変換反応へと展開できる重要かつ有用なキラルビルディングブロックである。これらの不斉合成反応で用いられている有機分子触媒は低分子量であり、簡便に調製することができ、また用いる触媒量も少ないため環境に調和した反応となる。不斉アシル化の高精度量子化学計算による反応機構の理論的な解明を試み、有機分子触媒による反応活性化の本質的な理解も進展した。

研究成果の概要（英文）：We have developed the following three asymmetric synthesis using a catalytic amount of organocatalysts. (1) Kinetic resolution of racemic primary alcohols by asymmetric acylation, (2) Desymmetrization of meso 1,2-diols by combining asymmetric acylation and silyl etherification, and (3) Asymmetric Mannich reaction of  $\alpha$ -aminomaleimides and N-Boc imines. In all of these reactions, high enantioselectivities are achieved with a smaller amount of organocatalyst than the conventional method.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒、触媒の不斉アシル化、キラル1,2-ジアミン、ラセミ第一級アルコール、速度論的光学分割、対称1,2-ジオール、 $\alpha$ -アミノマレイミド、不斉マンニッヒ反応

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2000年にListとBarbasらが、プロリンを用いる不斉アルドール反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395)を発表したことが、有機合成に新たな道を拓いた。そこから、有機分子触媒の研究は、爆発的に進歩・発展してきた(*Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471)。このプロリンのように、反応基質であるカルボニル化合物が有機分子触媒とエナミンを形成して、不斉合成反応に利用されるものが数多くあり、それ以外にも様々なタイプの有機分子触媒がこれまでに開発されてきた。その一つに水素結合供与型多官能性有機分子触媒がある(*Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713)。例えば、中心となる結合単位として、尿素、チオ尿素、およびスクエアアミドなどを含む多官能性有機分子触媒である。これらとは全く異なり、本研究では、「剛直な二環式のクマリン骨格や三環式のアクリドン骨格を有する多官能性新規有機分子触媒が、基幹的不斉合成反応の有効かつ実効的な触媒になり得るか」という学術的「問い」が、本研究課題の一貫した核心である。

### 2. 研究の目的

剛直な二環式化合物のクマリン骨格または三環式化合物のアクリドン骨格を、プロリンまたはキニン由来のアミンとエナミノエステル型結合で連結した新規な有機分子触媒を設計・合成し、基幹的不斉合成反応の開発を通して、その有用性を幅広く実証するのが本研究の大きな目的である。また、単に実験的な証明だけでなく、これらの新規有機分子触媒が高エナンチオ選択性を発現することを、高精度量子化学計算により理論的かつ合理的に解明することも研究目的とする。

研究代表者が新規に設計・合成する有機分子触媒を用いて、水素結合の関与が予想される様々な有効かつ基幹的な不斉合成反応の開発を行う。新規な不斉合成反応の開発、および報告例があっても解決すべき課題を有する不斉合成反応に着目して、本研究を推進する。当初の予定では、具体的にシクロヘキサノンのニトロオレフィンに対する不斉マイケル付加、 $\alpha$ -アミノマレイミドのニトロオレフィンに対する不斉マイケル付加、 $\alpha$ -アミノマレイミドの不斉マンニッヒ反応などの開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

それぞれの不斉合成反応の開発にあたっては、共通して次の方法で段階的に行った。

- (1) 反応のモデル基質を設定する。
- (2) 反応に用いる有機分子触媒の検討から始まって、触媒量、反応溶媒、反応温度および反応時間などの反応条件の検討を詳細に行う。化学収率とエナンチオ選択性の向上をめざして最適反応条件を明らかにする。
- (3) 明らかになった最適反応条件を用いて、基質適用範囲の検討を詳細に行う。
- (4) X線構造解析により、生成物の絶対立体配置を決定する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 有機分子触媒を用いるラセミ第一級アルコールの速度論的光学分割

キラルなアルコールは、医薬品などの合成において重要な中間体であり、これまでに数多くの合成法が報告されている。特に、酵素や金属触媒、有機分子触媒を用いるアルコールの不斉アシル化による速度論的光学分割は、キラルな第二級アルコールを合成する有力な手段として確立されている。一方、第一級アルコールの速度論的光学分割は、不斉誘導が一般に困難であり、報告例が極めて少ない。研究代表者は、酵素を用いない初めての第一級アルコールの速度論的光学分割として、(*S*)-プロリンから誘導されるキラルな 1,2-ジアミン触媒を 0.3 mol%用いるだけで、グリセロール誘導体の光学分割が最高 97%ee で進行することを 2005 年に報告した。しかしながら、ヒドロキシ基の  $\beta$  位に酸素原子などを含む官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割は非常に困難であり、エナンチオ選択性がほとんど発現しなかった。そこで、 $\beta$  位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割を達成するために新規有機分子触媒の設計・開発と量子化学計算を用いる反応解析を行った。(*S*)-プロリンから簡便に誘導される剛直な平面構造を有する新規キラル 1,2-ジアミンを有機分子触媒として用いて、 $\beta$  位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。ジヒドロベンゾイソキノリン骨格を有するキラル 1,2-ジアミンを 1 mol%用いるだけで医薬品の合成中間体として用いられる第一級アルコールが最高 *s* 値 19、95%ee で得られた。また、DFT 計算を用いる反応解析により、遷移状態におけるジアミンとアルコール基質間の CH- $\pi$  相互作用による安定化が選択性の発現に重要であることを見出した(*JOC*, **2022**, *87*, 4468-4475)。本反応は、医薬品などの重要な化合物合成に利用できることが期待される。

##### (2) 有機分子触媒を用いる対称 1,2-ジオールの高エナンチオ選択的非対称化

キラルなアルコールは、医薬品などの合成において重要な中間体であり、対称ジオールの非対称化で得られるモノアルコールは、天然物の不斉全合成など種々の変換反応へと展開できる重要なキラルビルディングブロックである。これまでに、対称 1,2-ジオールの不斉アシル化による非対称化は数多く報告されているが、有機分子触媒を用いる不斉シリル化による非対称化は研究代表者が知る限りわずか 3 例のみである。Hoveyda らは、アミノ酸のロイシンから誘導したキラルなアミドを用いてモノシリル化を行い、91~95% ee で非対称化生成物を得ているが、有機分子触媒を 20 mol%用いる必要がある。一方、研究代表者は、1998 年に不斉アシル化反応を開発し、わずか 0.5 mol%のキラル 1,2-ジアミン触媒を用いるだけで、最高で化学収率 83%、光学収率 96% ee で対称 1,2-ジオールの非対称化に成功した。そこで、不斉アシル化に続いてシリル化を行った後、さらに脱ベンゾイル化を行えば、高い光学純度を保持したままキラルなモノシリルエーテルが得られるのではないかと着想した。不斉アシル化-シリル化で得られたシリルオキシ安息香酸エステルに対して、DIBAL 還元を行ったところ、対応するモノシリルエーテルがいずれも 98~99% ee で得られた。すなわち、Hoveyda らが報告したすべての基質の光学収率を大きく上回ることができた。さらに、ワンポットシリル化によって、不斉アシル化のみでは不斉誘導が発現しなかった基質についても高エナンチオ選択的に非対称化生成物が得られることを見出した (*BCSJ*, **2022**, *95*, 1217-1219)。

### (3) 有機分子触媒を用いる $\alpha$ -アミノマレイミドと *N*-トシルイミンの不斉マンニッヒ反応

研究代表者は2021年に、シンコナルカロイドから誘導されるウレア型触媒を用いることで、 $\alpha$ -アミノマレイミドの $\beta$ -ニトロスチレンに対する不斉マイケル付加反応が、高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした (*OL*, **2021**, *23*, 5714-5718)。この反応は、マレイミドを求核剤として用いる初めての不斉合成反応である。マレイミドは、優れたマイケルアクセプターとして一般的に用いられることが多いが、その際には、基質由来のマレイミド骨格が失われる欠点がある。マレイミドは、抗真菌活性や鎮痛作用などの優れた生理活性を有する化合物に多く含まれる骨格でもあるため、マレイミド誘導体を効率よく合成する手法の開発が求められている。また研究代表者は、2021年に $\alpha$ -アミノマレイミドと*N*-トシルイミンのマンニッヒ反応を開発した (*CL*, **2021**, *50*, 1607-1610)。この反応では、基質由来のマレイミド骨格がそのまま保持されるため、マレイミド誘導体の優れた合成法となる。そこで、 $\alpha$ -アミノマレイミドと*N*-トシルイミンの不斉マンニッヒ反応を詳細に検討したところ、最高 98% ee の高いエナンチオ選択性で対応する付加生成物が得られることを明らかにした (*BCSJ*, **2024**, *97*, uoae051)。この論文は学術的インパクトが大きいため、この雑誌の“Selected Paper”に選出された。

本研究課題で開発した反応により高エナンチオ選択的に得られた生成物は、天然物の不斉全合成など種々の変換反応へと展開できる重要かつ有用なキラルビルディングブロックである。これらの不斉合成反応で用いられている有機分子触媒は低分子量であり、簡便に調製することができ、また用いる触媒量も少ないため環境に調和した反応となる。不斉アシル化の高精度量子化学計算による反応機構の理論的な解明を試み、有機分子触媒による反応活性化の本質的な理解が進展した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakayama Hirofumi, Urai Hitomi, Oriyama Takeshi	4. 巻 95
2. 論文標題 Excellent Enantioselective Organocatalytic One-Pot Desymmetrization of meso-1,2-Diols through Asymmetric Acylation and Silylation by a Chiral 1,2-Diamine Derived from (S)-Proline	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1217-1219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Naoki Sakai, Kyohei Kawashima, Masashi Kajitani, Seiji Mori, and Takeshi Oriyama	4. 巻 23
2. 論文標題 Combined Computational and Experimental Studies on the Asymmetric Michael Addition of $\alpha$ -Aminomaleimides to $\beta$ -Nitrostyrenes Using an Organocatalyst Derived from Cinchona Alkaloid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5714-5718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01831	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 Wei Han, Fan Liu, Kiyoshi Fujisawa, and Takeshi Oriyama	4. 巻 50
2. 論文標題 Mannich Reaction of $\alpha$ -Aminomaleimides with Imines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1607-1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fan Liu, Wei Han, and Takeshi Oriyama	4. 巻 104
2. 論文標題 MS 4A-Promoted Aqueous Phospho-aldol-Brook Rearrangement Reaction of Isatins	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 159-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-21-14542	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 Naoki Sakai, Kohei Ojima, Seiji Mori, and Takeshi Oriyama	4. 巻 87
2. 論文標題 Integrated Experimental and Computational Studies on the Organocatalytic Kinetic Resolution of -Unfunctionalized Primary Alcohols Using a Chiral 1,2-Diamine: The Importance of Noncovalent Interactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4468-4475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c03033	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 Suzuki Shun, Kimura Kodai, Han Wei, Oriyama Takeshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Organocatalyzed asymmetric Mannich reaction of -aminomaleimides with <i>N</i>-Boc imines	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bulcsj/u0ae051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔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