

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18846

研究課題名(和文)新規ヘリセン型ホスフィンの開発と不斉触媒反応への応用

研究課題名(英文) Development of helicanyl phosphines and their application in catalytic asymmetric reactions

研究代表者

臼井 一晃 (Usui, Kazuteru)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号：80553304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、螺旋 共役構造を有するヘリセンの分子構造に着目し、ジヒドロヘリセン型L1及びヘリセン型L2のホスフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用研究を行った。具体的には、Pd触媒による不斉鈴木-宮浦カップリング(SMC)反応および不斉アリル位置換(AAS)反応に適用への適用を検討した。その結果、不斉SMC反応ではL2を、AAS反応ではL1を用いた場合に、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した。本結果は、過去に報告されている類似反応に比べて、収率、立体選択性共に著しく優れている。

研究成果の概要(英文)：A series of novel optically active [5]helicene-derived phosphine ligands (L1, with a 7,8-dihydro[5]helicene core structure, and L2, with a fully aromatic [5]helicene core structure) were synthesized. The prepared ligands, especially L1, were found to be highly effective in asymmetric allylation of 1,3-diphenylallyl acetate with indoles (up to 99% ee) and etherification with alcohols (up to 96% ee). In asymmetric Suzuki-Miyaura coupling reaction, L2 shown excellent enantioselectivities (up to 99% ee).

研究分野：医歯薬学

キーワード：不斉合成 キラリティー ヘリセン らせん ホスフィン配位子

### 1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成法は、効率よく光学異性体をつくり分ける合理的な技術であり、これまでに BINAP に代表されるようなヘテロ原子を配位点とする不斉配位子の利用が一般的であった。これら従来型の不斉配位子に加えて、近年では、二つの配位点に異なる電子的性質 ( $\sigma$  電子供与性と  $\pi$  電子供与性) を有するハイブリッド型配位子を用いた遷移金属触媒において、従来に無い反応性や立体選択性が発現することが見出されている。このような背景のもと、申請者は、[5]ヘリセンの螺旋構造内部 1 位に配位性官能基であるホスフィノ基を有するコンパクトなキラル配位子を設計した[図 1 (a)]。本配位子は、ホスフィンに加えて、ヘリセンの  $\pi$  共役面も金属に対する配位点として機能することが予想され、リン-炭素単結合軸の自由回転の制限のみならず中心金属の電子構造と不斉環境を高度に制御できる配位子としての機能が期待できる。具体的には、“7,8-ジヒドロ[5]ヘリセン型ホスフィン配位子 L1”及び“[5]ヘリセン型ホスフィン配位子 L2”を設計した[図 1 (b)]。これら配位子は、中心金属に配位した基質の配座自由度や電子構造が異なることが想起されるため、目的とする反応に応じてこれら配位子を使い分けられることができると考えた。

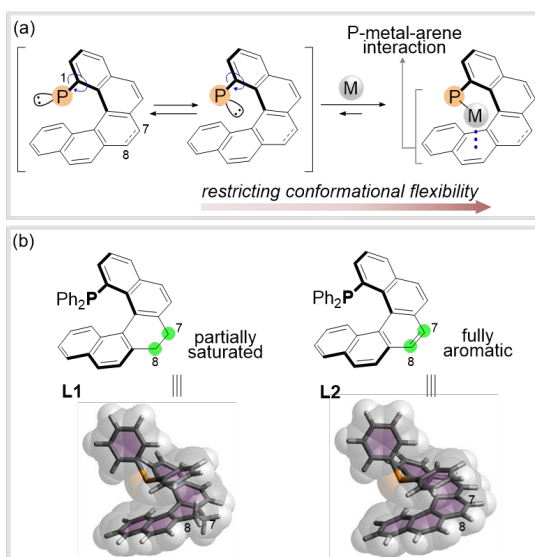


図 1. ヘリセン型ホスフィン配位子の設計概念

### 2. 研究の目的

$\pi$  共役型らせん構造を有するヘリセンは分子全体で不斉をなすことから、より高度な不斉識別機能が期待される。取り分け、らせん構造内部に官能基を有するヘリセン分子(内部置換型ヘリセン類)は、不斉配位子として有望であり、それゆえにその簡便な合成法の開発が求められている。本研究では、申請者が独自に開発した内部置換型ヘリセン類の構築技術を基盤として、新たに設計・合成し

たヘリセン型ホスフィン配位子を不斉触媒反応へと展開することでヘリセンの潜在的有用性を明らかにした。

### 3. 研究の方法

出発原料として 1 位臭素置換型ジヒドロ[5]ヘリセン 3 を用いて、光学活性な L1 及び L2 を合成した。また、新規ホスフィン配位子の潜在的有用性を明らかにすることを目的として、それらを用いた Pd 触媒による不斉鈴木-宮浦カップリング反応及び不斉アリル位置置換反応を検討した。

### 4. 研究成果

#### 1) キラルヘリセン型配位子の合成

図 2 に示す合成経路に従い、rac-3 (ラセミ体) に *sec*-BuLi とクロロホスフィン反応剤を順次作用させた後に、過酸化水素処理することでホスフィンオキシド体 rac-4 を合成し、さらに TADDOL 誘導体を用いた分別結晶化によってその光学活性体を調製した。ジフェニルホスフィノ基を有するジヒドロヘリセン型配位子 L1 は 4 を還元することで、一方、ヘリセン型配位子 L2 は 4 の酸化的芳香族化と続く還元により合成することに成功した。

配位子の絶対配置は、円二色性 (CD) スペクトルを測定することで決定した。配位子 L1 では、(P)-(+ )体が 260 nm 付近に正の極大を、220 nm 付近に負の極大を示した。一方、[5]ヘリセン構造を有する配位子 L2 においては、(P)-(+ )体が 325 nm 付近に正の極大を、280 nm 付近に負の極大を示した。さらに時間依存密度汎関数理論計算により CD スペクトルの理論的予測を行ったところ、実測値とよい一致を示した。

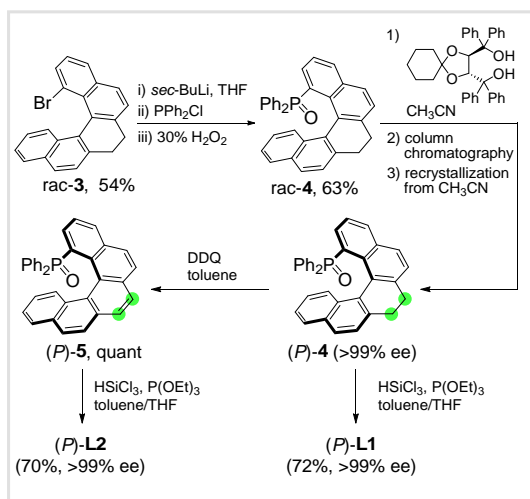


図 2. 配位子 L1、L2 の合成

#### 2) 配位子及び 0 価パラジウム錯体の X 線結晶構造解析

配位子 rac-L1 及び rac-L2 の X 線結晶構造解析により得られた原子座標から螺旋のピッチ長を解析した結果、予想通り L1 (3.54–3.50 Å) の方が L2 (3.39–3.34 Å) よ

りもピッチ長が伸びた螺旋構造を形成していることが明らかとなった(図3)。続いて、リン-パラジウム-アレーン相互作用を検証するため、*rac*-L1を用いて0価パラジウム錯体の構造解析を試みた。配位子 *rac*-L1 と Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>・CHCl<sub>3</sub> を THF 中、50 °C で加熱後、カラムクロマトグラフィーによる精製、続くアセトンからの再結晶によりパラジウムに対してL1とジベンジリデンアセトン(dba)が1:1で配位した0価パラジウム錯体6の単結晶を得ることに成功した(図3)。構造解析の結果、期待通りパラジウムは、リン原子のみならず、ヘリセン骨格中の核間炭素C<sup>8a</sup>、C<sup>14b</sup>とη<sup>2</sup>型で配位していることが明らかとなった。

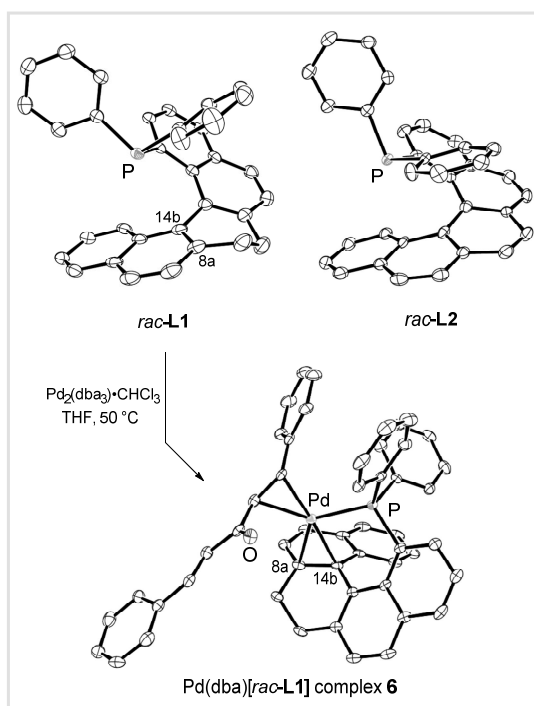


図3. 配位子 L1、L2 の X 線結晶構造

## 2) 不斉鈴木-宮浦カップリング反応への適用

ヘリセン型ホスフィン配位子 L1 および L2 を用いてホスホナート7とフェニルボロン酸8の鈴木-宮浦カップリングを行った結果、いずれの場合も高収率、高エナンチオ選択的に軸不斉ビアリール化合物9を得ることに成功した(図4)。特に L2 で得られた結果は、過去に報告されている他の不斉配位子を用いた反応例に比べ、収率、立体選択性共に著しく優れている。

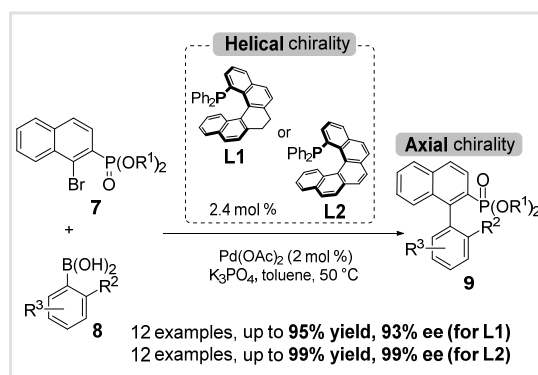


図4. 不斉鈴木-宮浦カップリング反応

## 3) 不斉アリール位置換反応への適用

1,3-ジフェニル酢酸アリールとマロン酸ジメチルとの不斉アリール位置換反応に L1、L2 を用いたところ共に定量的に所望の生成物が得られ、特に L1 を用いた場合には高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した(図5(a))。本手法は、インドール類(図5(b))やアルコール(図5(c))などの求核剤に対しても適用可能である。特にインドール類を求核剤とした場合には、過去に報告されている反応例に比べて、収率、立体選択性共に著しく優れていることが明らかとなった。

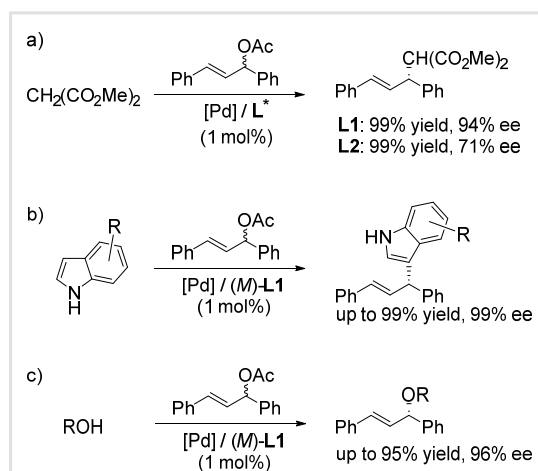


図5. 不斉鈴木-宮浦カップリング反応

以上、本研究ではヘリセンを不斉素子とした新規キラルホスフィン配位子(L1, L2)を設計・合成し、パラジウム不斉触媒反応への展開を通じて、これら配位子が高い不斉誘起能機能を有していることを明らかにした。本成果は螺旋構造を不斉場とする触媒が極めて有効であることを示す proof-of-concept となるものであり、医薬化学的利用価値が高い種々の光学活性誘導体の創薬研究への展開が期待できる。

## 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 11 件)

1. Ota, E.; Usui, K.; Oonuma, K.; Koshino, H.; Nishiyama, S.; Hirai, G.; Sodeoka, M. Thienyl-Substituted  $\alpha$ -Ketoamide: A Less Hydrophobic Reactive Group for Photo-Affinity Labeling, *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 876-880.
2. Sakamoto, S.; Miyamoto, T.; Usui, K.; Tanaka, H.; Morimoto, S. Sodium-periodate Mediated Harringtonine Derivatives and Their Antiproliferative Activity against HL-60 Acute Leukemia Cells, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 34-40.
3. Usui, K. Development of New Chiral Phosphine Ligands with Helical Environments and Their Application in Asymmetric Catalytic Reactions, *Yakugaku Zasshi* **2017**, *137*, 1381-1390.
4. Kimuro, Y.; Usui, K.; Karasawa, S.; Hirai, G.; Aso, M. 7-Hydroxy 3-methyleneisindolin-1-one as a new ES IPT-fluorescent probe to monitor aqueous environments, *Chem. Phar. Bull.* **2017**, *65*, 796-800.
5. Morishita, K.; Okamoto, Y.; Murayama, S.; Usui, K.; Ohashi, E.; Hirai, G.; Aoki, I.; Karasawa, S. Water-Proton Relaxivities of Radical Nanoparticles Self-Assembled via Hydration or Dehydration Processes, *Langmuir* **2017**, *33*, 7810-7817.
6. Hagihara, R.; Usui, K.; Karasawa, S. Two-step transformation of p-anisolylaminoquinoline derivatives induced by conformation- and packing-dominated processes, *Dye. Pigment.* **2017**, *143*, 401-408.
7. Sakamoto, S.; Yusakul, G.; Tsuneura, Y.; Putalun, W.; Usui, K.; Miyamoto, T.; Tanaka, H.; Morimoto, S. Sodium periodate-mediated conjugation of harringtonine enabling the production of a highly specific monoclonal antibody, and the development of a sensitive quantitative analysis method, *Analyst* **2017**, *142*, 1140-1148.
8. Araki, T.; Murayama, S.; Usui, K.; Shimada, T.; Aoki, I.; Karasawa, S. Self-Assembly Behavior of Emissive Urea Benzene Derivatives Enables Heat-Induced Accumulation in Tumor Tissue, *Nano Lett.* **2017**, *17*, 2397-2403.
9. Yamamoto, K.; Shimizu, T.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Hirai, G.; Suemune, H.; Usui, K. Rational Design and Synthesis of [5]Helicene-Derived Phosphine Ligands and Their Application in Pd-Catalyzed Asymmetric Reactions, *Scientific Reports*, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 36211.
10. Kurita, M.; Higuchi, Y.; Mirc, JW.; Matsumoto, S.; Usui, K.; Suemune, H.; Aso, M. Synthesis and Electron Paramagnetic Resonance Studies of Oligodeoxynucleotides Containing 2-N-tert-Butylaminoxyl-2'-Deoxyadenosines, *ChemBioChem* **2016**, *17*, 2346-2352.
11. Gatanaga, C.; Yang, B.; Inadomi, Y.; Usui, K.; Ohta, C.; Katayama, T.; Suemune, H.; Aso, M. Site-Specific Turn-On Fluorescent Labeling of DNA-Interacting Protein Using Oligodeoxynucleotides That Modify Lysines To Produce 5,6-Dimethoxy 3-Methyleneisindolin-1-one, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 2216-2221.

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 臼井一晃, Rational Design and Synthesis of [5]Helicene-Derived Phosphine Ligands and Their Application in Pd-Catalyzed Asymmetric Reactions、平成 29 年度 第二回有機合成化学講演会、北九州、2017 年 11 月 1 日 (受賞講演)
2. 臼井一晃、山本 耕介、清水 貴士、井川 和宣、友岡克彦、平井 剛、末宗 洋、[5]ヘリセンの螺旋構造を基盤としたホスフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用、第 28 回基礎有機化学討論会、福岡、2017 年 9 月 8 日
3. 臼井一晃、山本 耕介、清水 貴士、井川 和宣、友岡克彦、末宗 洋、平井 剛、[5]ヘリセン型ホスフィン配位子の合成とパラジウム触媒不斉反応への展開、第 27 回万有福岡シンポジウム、福岡、2017 年 9 月 8 日
4. 臼井一晃、螺旋構造内部空間を反応場とするヘリセン型配位子の開発、第 10 回有機 電子系シンポジウム、京都、2016 年 12 月 16 日 (依頼講演)
5. 山本 耕介、上野 祐平、井川 和宣、友岡 克彦、平井 剛、末宗 洋、臼井一晃、クマリン縮環型ヘリセン誘導体の不斉合成とその固体・溶液状態における蛍光特性評価、京都、第 10 回有機 電子系シンポジウム、2016 年 12 月 16 日
6. 臼井一晃、螺旋空間を利用した新規不斉リン配位子の開発と不斉触媒反応への応用、第 33 回日本薬学会九州支部大会、鹿児島、2016 年 12 月 3 日 (受賞講演)
7. 横尾 淳、清水 貴士、井川 和宣、友岡 克彦、山本 耕介、平井 剛、末宗 洋、臼井一晃、ヘリセン型ホスフィン配位子を用いた不斉アリル位置換反応と新規 拡張型ヘリセニルホスフィン配位子の合成、第 33 回日本薬学会九州支部大会、鹿児島、2016 年 12 月 3 日
8. 臼井一晃、山本 耕介、清水 貴士、井川 和宣、友岡 克彦、平井 剛、末宗 洋、ヘリセン型ホスフィン配位子の開発とパラジウム触媒不斉反応への展開、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、静岡、2016 年 11 月 7 日

9. 臼井 一晃, 長門石 昌孝, 清水 貴士, 井川 和宣, 友岡 克彦, 山本 耕介, 末宗 洋, 平井 剛、キラル[5]ヘリセニルホスフィンの合成とパラジウム触媒不斉アリル位置換反応への応用、第46回複素環化学討論会、金沢、2016年9月27日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://sekkei.phar.kyushu-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

臼井 一晃 (USUI, Kazuteru)  
九州大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：80553304