

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05117

研究課題名(和文)キラル情報転写伝達型不斉配位子の開発と触媒反応への利用

研究課題名(英文)Development of chiral information transfer type chiral ligands and application for catalytic reactions

研究代表者

三野 孝 (Mino, Takashi)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：40302533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、容易に軸が回転するため軸不斉を持たない化合物を利用して、キラル情報が伝達されることで効果的な不斉環境が構築できるキラル情報転写伝達型不斉配位子を開発を中心に行なった。具体的には分子内にキラル部位を配置することで、このキラル情報が擬似軸不斉部分に転写・伝達されることで効果的な炭素窒素結合間の結合にねじれが生じる化合物を合成した。それらを不斉配位子として用いた触媒的不斉反応を行ったところ、炭素窒素結合間の結合にねじれによって発現した不斉環境が効果的に触媒反応場に作用することで、高い立体選択性で目的の触媒的不斉反応の生成物が得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、新しい不斉配位子の概念として、単に中心不斉や軸不斉による直接的な不斉環境を利用した反応場を利用した触媒反応ではなく、中心不斉の不斉環境から誘導される新たな軸のねじれを利用した関節的な不斉環境を利用した反応場を利用した触媒反応の開発を行なった。設計した化合物は、予想通り中心不斉の情報が軸のねじれに転写され、さらに1炭素離れたオレフィン部分に触媒金属が配位するにもかかわらず、パラジウム触媒による触媒的不斉アリル位置換反応の効果的な不斉配位子として作用し、学術的だけでなく、医薬品合成の基盤となる触媒設計に関する知見を与え、社会的にも意義ある結果である。

研究成果の概要(英文)：In this study, a chiral information transfer type chiral ligand that can construct an effective chiral environment by chiral information developed. Especially, the chiral information is transferred to the pseudo-axis chirality in ligand with center chirality, so that an effective chiral environment can be constructed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉配位子 不斉合成 ねじれ オレフィン ホスフィン パラジウム

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成は、効率よく光学活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リン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。またBINAPの類似体であるBIPHEPは、軸不斉周りの立体障害が小さいため、軸不斉は安定には存在せず、容易にラセミ化が起こる。しかしながらBIPHEPのパラジウム錯体(M=Pd)や白金錯体(M=Pt)は軸の回転が抑制されキラル錯体として存在することができる。この時、これらのラセミ錯体をキラルなジアミンとさらに錯形成させると、ジアステレオな関係の二種類の錯体が得られるが、その一方の異性体に収束させ、ジアミンを取り除くと、キラルなBIPHEP-パラジウム錯体や白金錯体を得られる。これらは触媒的不斉反応の不斉触媒として利用可能であるが、もともと存在したキラル分子であるキラルなジアミンの軸不斉や中心不斉などのキラル情報が、別分子であるBIPHEPに転写され、その分子に発現したキラル情報を利用したものであり、得られた不斉触媒は低温下では安定に存在するが、温度依存によるラセミ化が進行することから、学術的には非常に興味深いものの、工業的には改善の余地があった。

一方、これら不斉配位子に加えて、近年では、二つの配位点に異なる性質を有するハイブリッド型配位子を用いた遷移金属触媒が、従来に無い反応性や立体選択性を発現することが見出されている。その一例としてはリン原子とオレフィン部位に触媒金属が配位するP,オレフィン型不斉配位子があげられる。本申請者は、炭素-窒素間に軸不斉を持つシナミル型P,オレフィン型不斉配位子を開発しており、この不斉配位子のキラル情報は、窒素原子の軸不斉に存在するが、触媒金属はリン原子とキラル情報部位から離れ、フレキシブルなメチレン基を介したオレフィンに配位するにもかかわらず、本配位子を用いた触媒的不斉反応は高い不斉収率で進行することが明らかになった。即ち、BINAPのような、軸不斉による不斉情報が、剛直な芳香環骨格を介して、反応場である触媒金属の近傍に存在するリン原子に反映されている場合とは、全く異なる概念であり、このような不斉配位子はキラル情報伝達型不斉配位子と呼ぶことができる。

### 2. 研究の目的

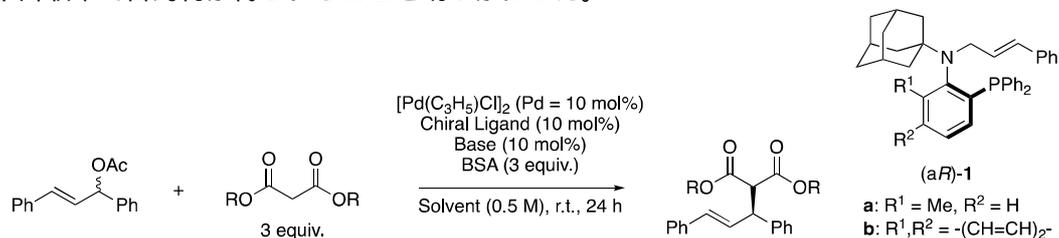
上記の着想に基づいて、新しいタイプの不斉触媒システムの開発を目的とした。具体的には、不斉源として炭素-窒素間に軸不斉を持つシナミル型P,オレフィン型不斉配位子や、不斉源である中心キラル部位のキラル情報が、軸のねじれ部分に転写され、その不斉情報を利用可能なP,オレフィン型不斉配位子を開発し、パラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応をモデル反応とするこれら触媒システムの構築を目指した。

### 3. 研究の方法

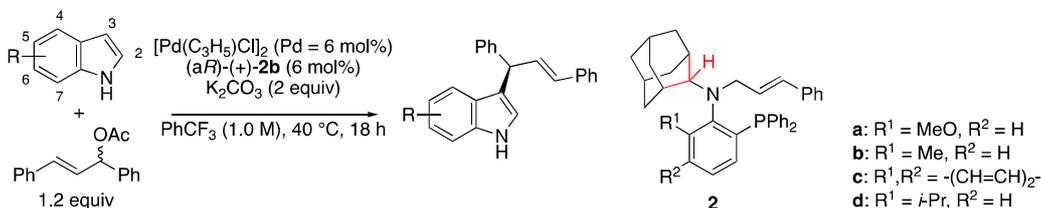
不斉源として炭素-窒素間に軸不斉を持つシナミル型P,オレフィン型不斉配位子や、不斉源である中心キラル部位のキラル情報が、軸のねじれ部分に転写され、その不斉情報を利用可能なP,オレフィン型不斉配位子を合成し、パラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応をモデル反応とすることで、これら不斉配位子の評価を行なった。

### 4. 研究成果

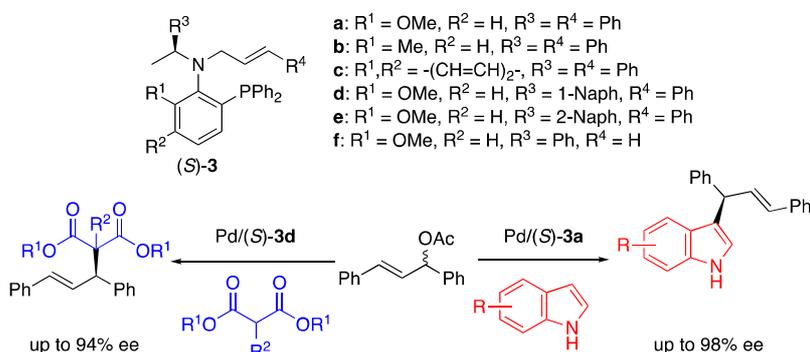
はじめにキラル情報伝達型不斉配位子の開発を行うにあたり、軸不斉部分が触媒的不斉反応にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、炭素-窒素結合軸部位のラセミ化がほとんど進行しない1-アダマンチル基とシナミル基を有するP,オレフィン型不斉配位子を合成した。さらにパラジウム触媒を用いたマロン酸誘導体を求核剤とする不斉アリル位アルキル化反応に利用可能であるかについて検討した。その結果、不斉配位子1aを用いた場合、最高90%eeの不斉収率で目的物が得られることを明らかにした。



次に、1-アダマンチル基を2-アダマンチル基に置き換えたP,オレフィン型不斉配位子の開発を検討した。該当化合物を合成したところ、第2級アルキル基である2-アダマンチル基は1-アダマンチル基よりも立体障害が小さいため、軸不斉部位のラセミ化が著しく速くなった。しかしながら光学活性体として取り扱うことが可能であり、パラジウム触媒を用いたインドール誘導体を求核剤とする不斉アリル位アルキル化反応の不斉配位子として利用した結果、最高96%eeの不斉収率で目的物が得られることを明らかにした。



さらにキラルアミンを不斉源とする疑似軸不斉を有する P,オレフィン型不斉配位子の開発を行うことにより、容易に軸が回転するため軸不斉を持たないものの疑似軸不斉が発現し効果的に反応場の不斉環境を構築できる可能性があることを示唆する結果を得ることができた。具体的には、まず (*S*)-1-フェニルエチルアミンなど様々な光学活性なアミンと対応するホスフィンオキサイドを反応させることでホスフィンオキサイドを合成した後にシンナミル基を導入した。さらに、ホスフィンオキサイドを還元し目的とするアミノホスフィンを合成したところ、疑似的な軸不斉が発現していることが明らかになった。次に、パラジウム触媒によるマロン酸エステル類の不斉アリル位アルキル化反応にこれらを不斉配位子として用いたところ、対応するキラルな生成物が得られることが明らかになった。そこで反応条件の最適化を行い、最高 94% ee の不斉収率で目的物が得られることを明らかにした。さらに求核剤としてインドール類を用いた反応について、反応条件の最適化および基質検討を行ったところ、最高 98% ee の不斉収率で目的物が得られた。



最後に、中心不斉と軸不斉によるジアステレオマーが存在する化合物について、それらを不斉配位子として用いたパラジウム触媒によるインドールの不斉アリル位アルキル化反応における反応条件の最適化を行った。その結果、対応するキラルな生成物が最高 98% ee の不斉収率で得られることが明らかになった。さらに様々なインドール類について基質検討を行った。その結果、ジアステレオマー間で、立体が反転し互いにエナンチオマーの関係の生成物が得られてくることを明らかにした。また求核剤をマロン酸エステル類とする同様の反応を検討したところ、中程度の不斉収率ではあるが光学活性な目的物が得られることを明らかにした。また第二級アルキル基であるシクロヘキシル基とシンナモイル基を有するアミド型 P,オレフィン化合物が炭素-窒素結合間に軸不斉を発現し、それらを光学分割することで不斉配位子として利用可能であることも見出した。

さらに触媒的不斉反応ではないものの、P,オレフィン化合物を配位子とする連続反応によるインドール骨格形成反応も見出した。

以上、本研究では、本研究課題で提案したキラル情報伝達型不斉配位子の開発に成功した。今後は触媒システムの改良を行うことで、より実用的な触媒反応への応用など、積極的に研究を推進し、有機合成化学に限らず、創薬化学などの分野へも貢献できるよう展開する予定である。

## 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 Mino Takashi, Yamaguchi Daiki, Kumada Manami, Youda Junpei, Saito Hironori, Tanaka Junya, Yoshida Yasushi, Sakamoto Masami	4. 巻 5
2. 論文標題 Chiral P,Olefin Ligands with Rotamers for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 532-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690901	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 Mino Takashi, Yamaguchi Daiki, Masuda Chihiro, Youda Junpei, Ebisawa Toshibumi, Yoshida Yasushi, Sakamoto Masami	4. 巻 17
2. 論文標題 Synthesis and application of P,olefin type axially chiral ligands with sec-alkyl groups	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1455 ~ 1465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob00075e	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 Watanabe Kohei, Mino Takashi, Masuda Chihiro, Yoshida Yasushi, Sakamoto Masami	4. 巻 2019
2. 論文標題 Synthesis of 7-Allylated Benzofuran Derivatives from o-Allyloxyethynylbenzene via Claisen Rearrangement and TBAF-Catalyzed Annulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801800	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 Mino Takashi, Watanabe Kohei, Akiyama Takumu, Mizutani Yuki, Miura Kazuki, Hashimoto Masatoshi, Yoshida Yasushi, Sakamoto Masami	4. 巻 74
2. 論文標題 The second-generation synthesis of BICMAP analogues	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 3871 ~ 3878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.05.062	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 Mino Takashi, Youda Junpei, Ebisawa Toshibumi, Shima Yamato, Nishikawa Kenji, Yoshida Yasushi, Sakamoto Masami	4. 巻 67
2. 論文標題 N,N-Disubstituted Allylic Amine Type Aminophosphines with C(aryl)-N(amine) Bond Axial Chirality: Synthesis and Application to Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation with Malonates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 1189 ~ 1199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess17260	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17件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 古木 海翔、三野 孝、高谷 香帆、吉田 泰志、坂本 昌巳
2. 発表標題 軸不斉を有するシナムアミド型配位子の開発とパラジウム触媒による不斉反応への応用
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 山岡 敏樹、三野 孝、栢田 千尋、渡邊 康平、吉田 泰志、坂本 昌巳
2. 発表標題 P,オレフィン型配位子を用いたパラジウム触媒反応による3-アリルインドール誘導体の合成
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 藤澤 洋平、三野 孝、平間 充、秋山 拓夢、斎藤 亮、吉田 泰志、坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルアミンを不斉源とするシナムアミド型不斉配位子の開発とパラジウム触媒による不斉反応への応用
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 三野 孝, 熊田 磨奈美, 山口 大輝, 吉田 泰志, 坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルアミンを不斉源とするP,オレフィン型不斉配位子を用いたパラジウム触媒による不斉アリル位アルキル化反応
3. 学会等名 シンポジウム モレキュラー・キラリティー2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠野 承平, 三野 孝, 柘田 千尋, 渡邊 康平, 吉田 泰志, 坂本 昌巳
2. 発表標題 P,オレフィン型配位子を用いたパラジウム触媒による 3-アリルインドール誘導体の合成
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋山拓夢, 三野 孝, 水谷祐貴, 吉田泰志, 坂本昌巳
2. 発表標題 ジヒドロベンゾフラン骨格を有するキラルビスホスフィン配位子の合成およびその利用
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠野 承平, 三野 孝, 柘田 千尋, 渡邊 康平, 吉田 泰志, 坂本 昌巳
2. 発表標題 P,オレフィン型配位子を用いたパラジウム触媒による3-アリルインドール誘導体の合成
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三野 孝
2. 発表標題 アリルパラジウムを利用した触媒的結合形成反応
3. 学会等名 第63回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Mino, Shohei Kasano, Chihiro Masuda, Kohei Watanabe, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Synthesis of 3-Allylindole Derivatives Using Palladium Catalyst with P,Olefin Type Ligand
3. 学会等名 27th ISHC (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MINO, Takashi; FUJISAWA, Yohei; KUMADA, Manami; YAMAGUCHI, Daiki; YOSHIDA, Yasushi; SAKAMOTO, Masami
2. 発表標題 Chiral Amine-Derived P,Olefin Type Chiral Ligands for Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation with Malonate
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 栞田 千尋・三野 孝・渡邊 康平・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 アルミニウム試薬を用いた 7 位置換ベンゾフラン誘導体の合成法の開発
3. 学会等名 第 65 回 有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口 大輝 ・三野 孝・海老澤 利文・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 2-アダマンチル基を有する軸不斉アミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒によるインドール類の不斉アリル位アルキル化
3. 学会等名 第 65 回 有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三野 孝, 山口大輝, 海老澤利文, 吉田泰志, 坂本昌巳
2. 発表標題 2-アダマンチル基を有する軸不斉アミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒によるインドール類の不斉アリル位アルキル化
3. 学会等名 第 6 2 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三野 孝・山口 大輝・海老澤 利文・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 2-アダマンチル基を有する軸不斉アミノホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒によるインドール類の不斉アリル位置換反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三野 孝・柘田 千尋・渡邊 康平・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 アルミニウム試薬を用いた 7 置換ベンゾフラン誘導体の合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三野 孝・笠野 承平・栢田 千尋・渡邊 康平・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 パラジウム-P, オレフィン型配位子を用いたパラジウム触媒による3-アリルインドール誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三野 孝・秋山 拓夢・齋藤 亮・吉田 泰志・坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルアミンを不斉源とするシナモイル基を有するアミド型不斉配位子の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

精密有機化学研究室研究業績 <a href="http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/publication.html">http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/publication.html</a> 所属研究室の研究業績 <a href="http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/research.html">http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/research.html</a>
---

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
---------	---------