

機関番号：12608

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21750093

研究課題名（和文） キラルエコノミーを指向した超効率的な不斉触媒反応の開発

研究課題名（英文） Development of chiral economical and highly efficient asymmetric catalysis

研究代表者

相川 光介 (AIKAWA KOHSUKE)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：30401532

研究成果の概要（和文）：

本研究では、カチオン性キラルパラジウム錯体をルイス酸触媒とする様々な新規且つアトムエコノミカルな不斉炭素-炭素結合生成反応を開発することに成功した。さらに、この触媒は 1) 空気、湿気に対して安定、2) 合成が容易、3) 極めて高い触媒活性（最高 S/C 0.01 mol%）並びに高い化学収率、エナンチオ選択性を示すことを明らかとした。

研究成果の概要（英文）：

We have developed a variety of novel and atom economical asymmetric carbon-carbon forming reactions catalyzed by cationic chiral palladium complex as a Lewis acid. We demonstrated that the chiral Pd-complexes are 1) air- and moisture-stable, 2) easily synthesized, and 3) catalytically very active (up to 0.01 mol%) with high yield and enantioselectivity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成、不斉反応、不斉金属触媒

1. 研究開始当初の背景

(1) 「不斉ルイス酸触媒を用いた超効率的な不斉合成反応」

現代の合成化学において、特に光学活性体を選択的に作り分ける触媒的不斉合成の開発が必要不可欠であることは、2001年にノーベル化学賞を野依、Sharpless、Knowlesらが受賞したことから明白である。しかしながら、その受賞対象は不斉酸化、還元といった官能基変換反応であり、有機合成の根幹をな

す炭素-炭素結合生成反応（CCF）の不斉触媒化は現在もなお未開拓な領域が数多く存在する。この CCF の開発研究において中心的な役割を担う不斉ルイス酸触媒がこれまで数多く報告されてはいるが、実用的な不斉触媒プロセスへの展開という点ではまだまだ発展途上であった。これに対して、我々は高周期遷移金属錯体を不斉ルイス酸触媒とするいくつかの CCF の開発に成功しており、中でも触媒的不斉エン反応（下図）では実用的プロ

セスに耐えうる超効率的な不斉合成を実現させていた。これらの反応は無溶媒で効率的に進行し、触媒量 0.002 mol% 条件下、定量的な収率かつ光学的に純粋な生成物を得ることができる。

(2) 「キラルエコノミーを指向したラセミ触媒の不斉制御法」

効率的な不斉触媒反応を達成するためには不斉金属触媒の開発研究が必要不可欠である。この触媒調製法に焦点をあてると、光学活性な不斉配位子とアキラルな金属錯体前駆体によって構築するといった手法が、1960年代に初めて報告されて以来、依然として用いられていた。従って、大部分の不斉配位子は一度ラセミ体として合成され、当量以上の適切な光学分割剤を探索した後に、光学分割を行うことが必須であった。これに対し我々はこれまで不斉触媒反応に用いられることさえなかった動的キラル (*tropos*) なラセミ触媒を導入することを提案した。この動的キラルなラセミ触媒は容易に回収・再利用可能である。この触媒調製法では、あらゆる不斉 (軸、面、中心及び螺旋) を有するラセミ触媒を自在に不斉制御することができ、またラセミ体であるため配位子設計・合成が格段に容易になることが期待された。

これまで得た上記の 1)、2) の研究背景を踏まえて、キラルエコノミーを指向したラセミ触媒の不斉制御法による新規不斉触媒の開発研究を、廃棄物を最小限に抑えたこれまでにない超効率的な触媒的不斉合成反応に展開するという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、不斉触媒の調製において必要不可欠である光学分割法ではなし得ない“動的キラルなラセミ触媒の不斉制御法”を基軸とし、その不斉制御によって得られた種々の新規不斉触媒を用いることにより実用的な不斉合成反応を実現することを目的とした。

3. 研究の方法

平成 21 年度は、動的キラルなラセミ触媒を設計・合成し (特に BIPHEP 配位子誘導体)、その不斉制御、不斉触媒反応への応用を検討した。ラセミ触媒の選択は触媒の活性・不斉誘起能のみならず不斉の安定性に深く関わるため詳細な検討を行った。

平成 22 年度は、得られた動的キラルなパ

ラジウム触媒を有機ケイ素化合物を求核剤とする様々な新規不斉炭素-炭素結合生成反応へと適用することを試みた。

4. 研究成果

(1) 先ず初めに新規 BIPHEP 配位子誘導体の設計・合成を行い、その不斉制御並びに光学的に純粋なパラジウム錯体を単離することに成功した。この際、軸不斉の安定性には置換基の電子効果が立体効果と同様に重要であることを明らかとした。さらに光学活性化化合物を超効率的に不斉合成するために、これまでの研究対象であった不斉エン反応のみならず、不斉アリール化反応、不斉アルドール反応、不斉アルケニル化反応など種々の反応をこのパラジウム錯体を触媒に用いて検討した。その結果、それぞれの反応において高い触媒活性並びに高いエナンチオ選択性を達成し、さらに触媒回転数 (TON) が 1,000 を超える触媒反応系を見出した。

(2) 有機ケイ素化合物の物性と有機合成への適用について着目し、カチオン性パラジウム触媒と有機ケイ素化合物を用いた、新規性と実用性を併せ持つ触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発を行った。フラン、ピロール、チオフェンなどのヘテロ環は、今日における医薬品や有機電子材料の開発において欠かせない骨格となっている。また、ヘテロ環はベンゼン環と異なり、容易に開環反応を起こすため、種々の骨格へと変換できる合成中間体としても有用である。しかし、ヘテロ環基質を求核剤とするカルボニル化合物を用いた不斉触媒反応は非常に限られているのが現状であった。2 位に SiMe_3 基を有するフラン及びピロール基質においては極めて反応性は高く、低温下において反応が進行し、高収率でほぼ光学的に純粋な生成物が得られた。またチオフェン基質においても、反応性は低下したものの、目的物が良好な収率で得られた。超効率的な不斉合成反応の開発を目指し触媒量の軽減を試みたところ、0.002 mol% においては、収率が 46% に低下したものの高いエナンチオ選択性は維持した。この触媒回転数は 23,000 に達し、不斉炭素-炭素結合生成反応の中では世界最高レベルである。

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 7 件)

1. Kohsuke Aikawa, Shunsuke Mimura, Yukinobu Numata, Koichi Mikami “Pd-Catalyzed Enantioselective Ene and Aldol Reactions with Isatins, Ketoesters, and Diketones: Reliable Approach to Chiral Tertiary Alcohols” *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (1), 62-65, 査読有.
2. Kohsuke Aikawa, Yūta Hioki, Koichi Mikami “Highly Enantioselective Alkynylation of Trifluoropyruvate with Alkynylsilanes Catalyzed by BINAP-Pd complex: Access to α -Trifluoromethyl-Substituted Tertiary Alcohols” *Org. Lett.* **2010**, *12* (24), 5716-5719, 査読有.
3. Kohsuke Aikawa, Masafumi Kojima, Koichi Mikami “Synergistic Effect: Hydroalkoxylation of Allenes through Combination of Enantiopure BIPHEPs-Au Complexes and Chiral Anions” *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (18), 3131-3135, 査読有.
4. Kohsuke Aikawa, Yūta Hioki, Koichi Mikami “Catalytic Enantioselective Arylation of Glyoxylate with Arylsilanes: Practical Synthesis of Optically Active Mandelic Acid Derivatives” *Chem. Asian J.* **2010**, *5* (11), 2346-2350, 査読有.
5. Kohsuke Aikawa, Yūta Hioki, Koichi Mikami “Highly Enantioselective Alkenylation of Glyoxylate with Vinylsilane Catalyzed by Chiral Dicationic Palladium(II) Complexes” *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (39), 13922-13923, 査読有.
6. Kohsuke Aikawa, Masafumi Kojima, Koichi Mikami “Axial Chirality Control of Gold(biphep) Complexes by Chiral Anions: Application to Asymmetric Catalysis” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (33), 6073-6077, 査読有.
7. Kazuki Wakabayashi, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami “Chirality Control of *Tropos* Diphenylmethane-derived Phosphoramidites by Chiral Dienes: Its Application to Asymmetric Michael Addition” *Heterocycles* **2009**, *77* (2), 927-943, 査読有.

[学会発表] (計 2 2 件)

- [1] 本田和也、相川光介、三上幸一、カチオン性キラルパラジウム触媒を用いた不斉

- 1, 4-付加反応及び Diels-Alder 反応の開発、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [2] 岡本竜也、相川光介、三上幸一、不斉非対称化を基盤とした銅触媒による All-Carbon 不斉 4 級炭素構築反応の開発、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [3] 沼田幸伸、相川光介、三上幸一、BINOL-Ti および BINAP-Pd 触媒を用いた不斉炭素-炭素結合生成反応を基盤とする Phoslactomycin B の合成研究、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [4] 日置優太、相川光介、三上幸一、カチオン性キラルパラジウム触媒を用いたアルキンを求核剤とする不斉炭素-炭素結合生成反応の開発、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [5] 宮崎仁孝、相川光介、三上幸一、動的キラルなパラジウム錯体の軸性キラリティー制御と触媒反応への応用、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [6] 小島雅史、相川光介、三上幸一、動的キラルな金錯体を触媒とするイミンへの不斉付加反応の開発、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [7] 渋谷聡、相川光介、三上幸一、不斉金触媒によるメタセシスを Trigger とする連続的不斉触媒反応の開発、日本化学会第 91 春季年会、神奈川大学横浜キャンパス、2011 年 3 月 26-29 日
- [8] 日置優太、相川光介、三上幸一、カチオン性キラル Pd 錯体を用いたアルキンを求核剤とする不斉触媒反応の開発、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、新潟薬科大学新津キャンパス、2010 年 12 月 4-5 日
- [9] 岡本竜也、相川光介、三上幸一、不斉非対称化を基盤とした銅触媒による All-Carbon 不斉 4 級炭素構築反応の開発、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、新潟薬科大学新津キャンパス、2010 年 12 月 4-5 日
- [10] 沼田幸伸、相川光介、三上幸一、BINOL-Ti および BINAP-Pd 触媒を用いた不斉炭素-炭素結合生成反応を基盤とする Phoslactomycin B の合成研究、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、新潟薬科大学新津キャンパス、2010 年 12 月 4-5 日
- [11] 日置優太、相川光介、三上幸一、Catalytic Asymmetric Alkynyl-

- Alkenyl-, and Arylation by Chiral Cationic Pd Complexes、第 57 回有機金属化学討論会、中央大学、2010 年 9 月 16-18 日
- [12] 小島雅史、相川光介、三上幸一、Synergistic Asymmetric Catalysis by Combination of *Tropos* BIPHEPs-Au Complexes and Chiral Anions、第 57 回有機金属化学討論会、中央大学、2010 年 9 月 16-18 日
- [13] 宮崎仁孝、相川光介、三上幸一、動的キラリな BIPHEP-金属触媒の不斉制御：触媒の不斉炭素-炭素結合生成反応への応用、日本化学会第 4 回関東支部大会、筑波大学、2010 年 8 月 30-31 日
- [14] 渋谷聡、相川光介、三上幸一、不斉金触媒によるメタセシスを Trigger とする連続的不斉触媒反応の開発、第 27 回有機合成化学セミナー、シーサイドホテル舞子ビラ神戸、2010 年 9 月 2-4 日
- [15] 岡本竜也、相川光介、三上幸一、不斉非対称化を基盤とした銅触媒による All-Carbon 不斉 4 級炭素構築反応の開発、第 27 回有機合成化学セミナー、シーサイドホテル舞子ビラ神戸、2010 年 9 月 2-4 日
- [16] 日置優太、相川光介、三上幸一、カチオン性キラリ Pd 触媒を用いた不斉アリール化及びアルケニル化反応の開発、第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（東京農工大シンポジウム）ー広がる有機合成化学の魅力ー、東京農工大学小金井キャンパス、2010 年 5 月 22 日
- [17] 小島雅史、相川光介、三上幸一、動的キラリな金錯体を用いた不斉触媒反応の開発、第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（東京農工大シンポジウム）ー広がる有機合成化学の魅力ー、東京農工大学小金井キャンパス、2010 年 5 月 22 日
- [18] 日置優太、相川光介、三上幸一、カチオン性キラリ Pd 触媒を用いた不斉アリール化及びアルケニル化反応の開発、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、2010 年 3 月 26 日
- [19] 小島雅史、相川光介、三上幸一、動的キラリな金錯体を用いた不斉触媒反応の開発、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、2010 年 3 月 26 日
- [20] 平栗翔、小島雅史、相川光介、三上幸一、ピアズレン骨格を有する新規ジホスフィン配位子の合成と動的キラリティー制御、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、2010 年 3 月 28 日
- [21] 宮崎仁孝、相川光介、三上幸一、

- BIPHEP 誘導体を有する金属錯体の動的キラリティー制御と不斉触媒反応に及ぼす置換基効果、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、2010 年 3 月 26 日
- [22] 沼田幸伸、相川光介、三上幸一、BINOL-Ti および BINAP-Pd 触媒を用いた不斉炭素-炭素結合生成反応を基盤とする Phoslactomycin B の合成研究、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、2010 年 3 月 27 日

〔図書〕（計 1 件）

Koichi Mikami, Kohsuke Aikawa
“Asymmetric Ene-Reactions and Cycloadditions” *Catalytic Asymmetric Synthesis, Third Edition*; Ojima, I., Ed.; WILEY: Hoboken, New Jersey, 2010; Chapter 8D, pp 683-737.

〔その他〕

ホームページ

<http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相川 光介 (AIKAWA KOHSUKE)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：30401532