

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月3日現在

機関番号：34316

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22750097

研究課題名（和文） 不斉鈴木-宮浦反応を高効率に実現する 系不斉分子触媒の開発研究

研究課題名（英文） Development of the catalyst featured by chemically π -space for asymmetric Suzuki-Miyaura reaction

研究代表者

岩澤 哲郎 (IWASAWA TETSUO)

龍谷大学・理工学部・准教授

研究者番号：80452655

研究成果の概要（和文）：本研究では芳香族塩化物を使う不斉鈴木 宮浦反応を短時間（8時間以内）で高い触媒回転数（1000回以上）をともなって実現する触媒系の創出を目指して、化学空間を有する不斉ホスホナイト化合物の合成を行った。結果、数種の新規なホスホナイト分子の合成に成功し、反応時間およそ4時間のうちに触媒回転数750回、75%収率、鏡像体過剰率76%の成績で軸不斉ピアリールをつくることに成功した。一方で、化学空間の反応場が狭小であるという問題点及びさらなる高機能化不斉触媒の創製に向けた課題を見出すに至った。

研究成果の概要（英文）：Development of a catalyst that promotes reaction time and catalyst turnover in asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions was conducted in this research. The novel hexaarylbenzene-based phosphonite ligands which have chiral BINOL moieties were successfully synthesized: one of them has achieved to cross-couple 2-chloro-3-methoxybenzaldehyde with *ortho*-tolylboronic acid in TON 750 for 4 h, giving 75% and 76% ee. On the other hand, the elaboration was found in the reactions of sterically hindered substrates and the further development of phosphonite ligands.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉クロスカップリング、軸不斉ピアリール、不斉触媒、不斉ホスホナイト化合物

1. 研究開始当初の背景

鈴木-宮浦クロスカップリング反応（以下、鈴木-宮浦反応）は sp^2 炭素 - sp^2 炭素結合を形成する際に最も汎用される触媒反応の一つである。特に、基質として芳香族塩化物を適用できるという報告が行われて以降、有機化学の諸分野において広く認知されるようになった。しかしながら、鈴木-宮浦反応の

「触媒的不斉化」による軸不斉ピアリール類の合成と供給は、未だ非常に困難な課題として知られる（図1）。この課題が魅力的である理由は、軸不斉を持つ光学活性ピアリールが合成化学、医薬品化学、材料化学、超分子化学、等々の各分野において極めて重要な機能を持つからである。仮に触媒的な不斉鈴木 宮浦反応が実用的なレベルで達成され、軸不斉

ビアリールを安価で大量、そして安全かつ高品質に供給することができれば、諸分野に対する波及効果と意義は絶大である。したがって、軸不斉ビアリール類の産業的製造プロセス開発研究はイノベーション事業に直結する価値を持つ。

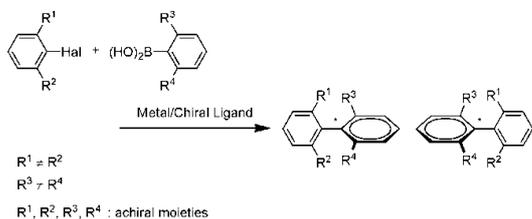


図1 「不斉触媒のみに不斉源を求めた」鈴木宮浦反応による軸不斉ビアリールの合成

初めての触媒的な不斉鈴木宮浦反応に関する報告は、2000年Cambridgeらによって行われた。彼らはフェロセン骨格を持つキラルな二座アミノホスフィンを用い、ヨウ化ナフチルを出発原料に設定することで、最高85% eeを記録した。しかし、収率は50%に留まり反応時間6日を要している。同年、Buchwaldらはピナフルチル骨格を持つキラルなアミノホスフィン配位子を用いて鈴木宮浦反応の触媒的不斉化に成功している。芳香族塩化物を用い、1反応例だけではあるが、83%収率、72% ee、TON 21で目的化合物を得ている。最近の最も優れた成果として、2008年にLassalettaら、2009年にUozumiらによって報告された例がある。Lassalettaらは新規なC₂対称ビスヒドラゾン配位子を用いた触媒系を開発し、10種の軸不斉ビアリールを90% ee前後の高い不斉収率を持って与えた(図2)。また、Uozumiらは光学活性なイミダゾインドール-ホスフィン配位子をPS-PEGに担持させた不均一系触媒を開発し、水中における鈴木宮浦反応の不斉化に成功している(図3)。しかしながら、Lassalettaらは5 mol%の触媒量でおよそ7日もの反応時間を要し、Uozumiらは10 mol%もの触媒量を要して24時間の反応時間をかけている。

我々はこの「触媒量の多さと長い反応時間」に問題意識を持ち、この点の改良を目指した。そのためには、第一に高い触媒回転数を達成する活性種を生み出し、触媒寿命を延ばした配位子の開発が必須となる、と考えた。即ち、配位不飽和活性種の安定的な創出を可能とする不斉配位子の開発である。

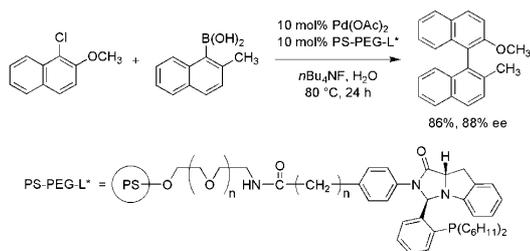
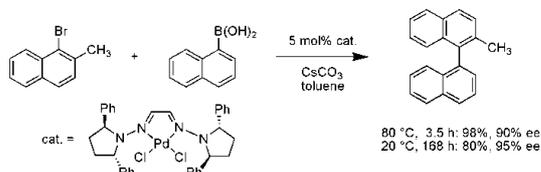


図2 (前カラム下段) Lassalettaらによる報告(*J. Am. Chem. Soc.* 2008)

図3 Uozumiらによる報告(*Angew. Chem., Int. Ed.* 2009)

2. 研究の目的

これら背景を踏まえて、本研究では不斉鈴木宮浦反応を「短時間内に >99%収率、>99% ee、触媒回転数 1000 以上」で実現する分子触媒の創出を目的とした。研究の焦点を不斉配位子の独自開発に据え、「系分子構造」と「キラルな単座リン分子構造」の二点を融合した分子の設計・合成を行うことにした。目的達成に向けた段階的な目標として、第一に「系分子構造と単座不斉分子構造を併せた新規分子の合成」を行い、第二にそれら新規配位子の性能調査を試験する。第三段階として、これら調査結果をもとにしたさらなる不斉触媒系の改良を目指した。

3. 研究の方法

我々はヘキサアリールベンゼン環を有する新規リン配位子を用いた鈴木宮浦反応において、目的とするオルト3置換ビアリールが高収率で得られることを過去に見出している(図4)。

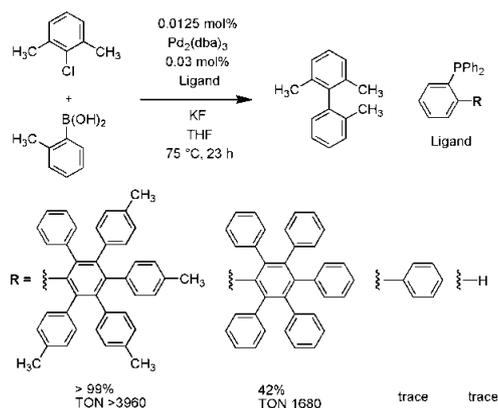


図4 オルト3置換ビアリール合成における他のリン配位子との比較

これらを踏まえ、我々はヘキサアリールベンゼンにキラルビルディングブロックであるバイノールを取り付けた新規な4種類のホスホナイト化合物(1, 2, 3, 4)をつかって不斉鈴木-宮浦反応に取り組むことにした(図5)。これら新規不斉ホスホナイト配位子を用いてクロスカップリングにおける化学収率、不斉収率、触媒回転数、反応時間、基質一般性を第一に調べて問題点と限界を把握し、更なる配位子の性能向上を目指す手法をとることにした。

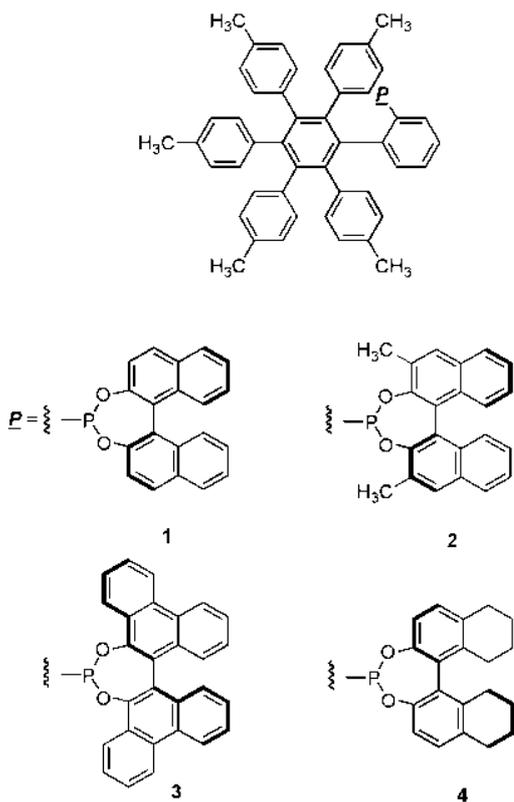


図5 新規不斉ホスホナイト配位子の開発

4. 研究成果

(1) (*R*)-1,1'-ビ-2-ナフトールをキラルビルディングブロックとする配位子の合成を行った(図6)。続いて、(*R*)-3,3'-ジメチル-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジオールをキラルビルディングブロックとする配位子、及び(*S*)-9,10'-バイフェナンスレン-9',10'-ジオールをキラルビルディングブロックとする配位子の合成を同様に行った。その結果、60%, 69%, 70%収率で各々の配位子を得ることができた。これら配位子1, 2, 3はカラムクロマトグラフィーによる精製操作においても安定で、空気下における再結晶操作に対しても安定であり、酸化体になることはなかった。

一方、配位子4の合成を行ったが、種々反応条件を変えても酸化体の生成を抑えるこ

とができなかった。

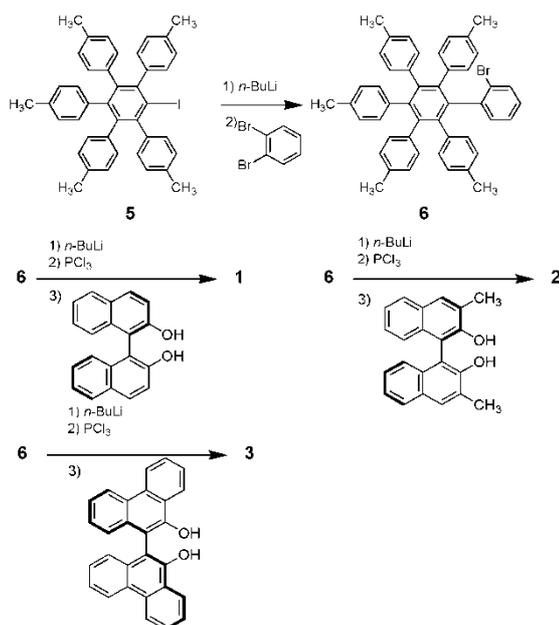


図6 新規ホスホナイト配位子の合成ルート

(2) 配位子1, 2, 3を用い、芳香族塩化物を出発原料とした不斉鈴木-宮浦反応において、それらの性能を比較検討した(Table 1)。

entries 1~4において、溶媒をTHF、塩基をフッ化カリウムに設定して実験を行った。1を用いた場合の不斉収率は52% eeであったが、2を用いた場合には不斉収率が69% eeまで向上し(entry 2)。3を用いた場合には94%の化学収率と、72% eeの不斉収率という結果を与えた(entry 3)。しかし、P/Pdの比を1.2まで下げると、化学収率と不斉収率がともにやや下がってしまうという結果に終わった(entry 4)。

P/Pd = 2の条件下で反応溶媒をトルエン、塩基をフッ化セシウムに変えて、各配位子の性能を比較検討した(entries 5~7)。entry 5では配位子1を採用し、4時間反応させることで目的物を89%収率、54% eeで得ることができた。一方、配位子を2にした場合は、反応時間4時間で出発原料が消失し、93%収率、74% eeという結果を与えた(entry 6)。また、配位子を3に変えて反応を行うと、91%収率、78% eeとなった(entry 7)。反応溶媒がテトラヒドロフラン中、トルエン中どちらにおいても、不斉配位子の置換基を1から2, 2から3へと大きくさせることで不斉収率の有意な向上が明確に認められた。特に、トルエン溶媒中では触媒量0.5 mol%(S/C = 200)の少量で反応時間がわずか4時間であり、Lasaletta および Uozumi らの触媒系よりもこの点においては質的に向上させることができた。

続いて配位子として2と3を用いて、トル

エン溶媒中、フッ化セシウム存在下、軸不斉ピアリール **7** 及び **8** (図 7) の合成を行った。その結果を Table 2 に示す。芳香族塩化物と 2-メトキシフェニルボロン酸を、配位子 **2** を用いてクロスカップリングさせたところ、92%収率、37% ee で目的物を与えた。一方、配位子 **3** を用いた場合は 91%収率、47% ee の成績を与えた (entries 1 and 2)。% ee の値は高くないが、Table 5-1 と同様に配位子 **2** よりも **3** の方が高い不斉収率を与えた。1-ナフチルボロン酸とのクロスカップリング反応に関しては、配位子 **2** を用いた場合は 63%収率、47% ee の結果を与え、配位子 **3** を用いた場合は 55%収率、52% ee の成績を与えた。(entries 3 and 4)

Table 1 The asymmetric cross-coupling reactions of 2-(2-chloro-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane with *ortho*-tolylboronic acid^a



entry	base	liga	P/P	temp	time/	yield/	ee/
		nd	d	/°C ^b	h	%	%
1	KF	1	3	75	22	94	52
2	KF	2	3	75	21	90	69
3	KF	3	3	75	20	94	72
4	KF	2	1.2	75	6	79	65
5	CsF	1	2	90	4	89	54
6	CsF	2	2	90	4	93	74
7	CsF	3	2	90	4	91	78

^aTHF in entries 1-4, and toluene in entries 5-7 were used as a solvent.

^bOil bath temperature.

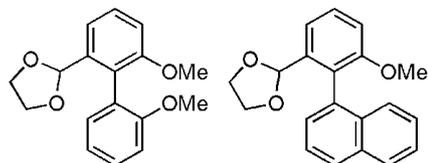


図 7 軸不斉ピアリール **7**, **8** (左が **7**, 右が **8**)

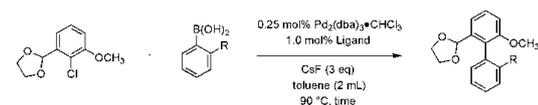
entry 1 及び 2 と同様、不斉収率の値は高くないが、配位子 **2** よりも **3** の方が高い% ee の値を与えた。

芳香族塩化物を 2-クロロ-3-メトキシベンゾニトリルに変えて、配位子 **3** の存在下、1-

ナフチルボロン酸とクロスカップリング反応させたところ、触媒量 0.5 mol%の条件下で反応自体はわずか 3 時間で終了したが、不斉収率は 33% ee に終わった。

触媒量を 0.1 mol%にまで減らして不斉クロスカップリングを行った結果を図 8 に示す。不斉配位子 **3** を 0.2 mol%用い、パラジウム源を 0.05 mol%加えて反応を行った (S/C = 1000) ところ、4 時間半で出発原料の消失が確認され、目的とする軸不斉ピアリールが 75%収率、76% ee で得られた。触媒回転数としては 750 になる。Lassaletta 及び Uozumi らの成績と比較すると、不斉収率は劣るが反応時間と触媒量 (触媒回転数) の点においては大きく上回ることが確認された。しかしながら、触媒量を 0.05 mol% (S/C = 2000) まで低減させる終夜反応攪拌後においても 64%収率でしか目的物が認められず、触媒の失活が顕著に表れた。触媒や基質等の加える順番を種々工夫したが、64%収率でしか目的物は認められなかった。

Table 2 Asymmetric Suzuki - Miyaura reaction



entry	arylboronic acid	liga	prod	ti	yield	% ee
		nd	uct	m	ld	%
						h
1	2-methoxyphenylboronic acid	2	7	5	92	37
2	2-methoxyphenylboronic acid	3	7	5	91	47
3 ^a	1-naphthalenylboronic acid	2	8	4	63	47
4 ^a	1-naphthalenylboronic acid	3	8	4	55	52

^aThe recrystallization was operated.

(3) 基質一般性に対する実験を進めた結果、本反応系はアリールボロン酸の嵩高さに非常に鋭敏に対応することがわかった。たとえば、2-クロロ-3-メトキシベンズアルデヒドを芳香族クロライドに用いて、2, 4, 6-トリメチルフェニルホウ酸や 2, 6-ジメチルフェニルホウ酸、2-イソプロピルフェニルホウ酸との反応を行ったが、クロスカ

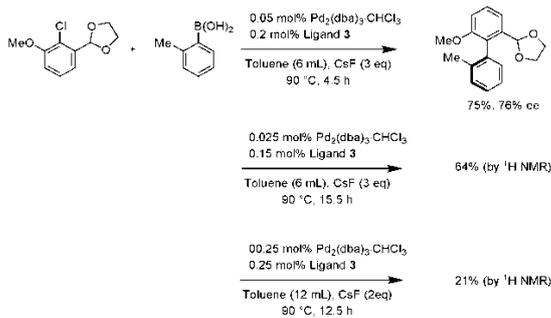


図8 触媒量 0.1 mol% 以下での試験結果

カップリング体は全く得られずほとんど原料回収に終わる結果となった。また、2-(2-chlorophenyl)-2-ethylbutyl 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylcarbamate を合成して、不斉分子内鈴木-宮浦反応による生理活性物質の合成を試みたが、種々反応条件を変えてもクロスカップリング体は全く得られず、TLC (薄層クロマトグラフィー) 上でマルチスポットに終わった。2-メチルフェニルホウ酸を用いた場合は70%以上の不斉収率が出るほかは、大変低い不斉収率に終わりクロスカップリング反応自体が円滑に進行しない結果を鑑みると、不斉ホスホナイト配位子 1, 2, 3 がつくる反応場が基質一般性の観点からは大変狭小な反応場であることが理解される。

これに対して我々は、不斉触媒反応場を拡充したホスホナイト配位子の開発に取り組むことにし、骨格としてアンズラセンをもつ不斉ホスホナイトの開発に臨んだ(図9(a))。リン元素の直近にアンズラセンがつくりだす化学空間を配置し、反応場空間として利用することを意図した。ヘキサアリアルベンゼンよりは広い反応場の設計を企図している。合成ルートは図9(b)に示す方法をとった。アンズラセンプロマイドとオルトプロモフェニルホウ酸とを原料にしてクロスカップリングを行い62%収率で臭素化体を入れた。この臭素化体を、DIHを使うヨウ素化反応により位置選択的にアンズラセンの10位をヨウ素化(72%収率)した。これにさらにクロスカップリングを施してフェニル基および4-メトキシフェニル基のそれぞれを導入した。次のステップであるホスホナイト合成は、図9(c)に示すように、ブチリチウムを使う方法をとった。有機リチウム活性種に対して三塩化リンを加えて、その後BINOLを添加する手法を用いた。しかしながら、標的ホスホナイトが容易に酸化されてしまい、のぞみとするホスホナイトの単離が難しいことが判明した。反応場の広がりや反応場への酸素分子の接近とのバランスが難しいことが示唆される、と考えている。

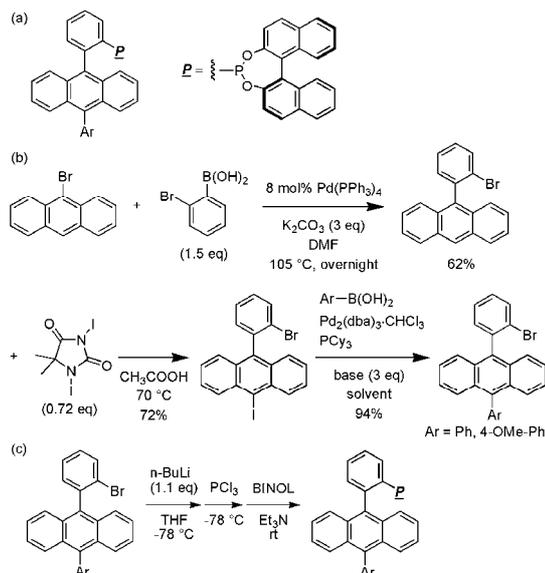


図9 (a) 標的とするホスホナイトの構造 (b) 標的ホスホナイトの前駆体 (c) ホスホナイト合成

今後の展望:

(1) ホスホナイト配位子の反応場を拡充しつつ酸素分子によって酸化されにくい分子設計の構築が肝要であると考え。キャピタンド状に触媒中心を囲い込むようなホスト型の分子設計が重要であると考え。配位不飽和なリン-金属活性種をいかにして広い反応場に隔離させるか、という命題の実現を主眼において考える必要がある。超分子化学的な隔離空間の内側にリン元素をどう配置するかを考えの中心をおくことが一つの手法である。非常に難しいバランスの問題である可能性が高いが、その際にはホスホナイトからの脱却も重要であると考え。

(2) アンズラセン骨格をもつホスホナイト配位子の開発に絞って考えると、10位に置換してあるアリアル基の2位と6位にメチル基以上の大きさの置換基を導入して、二面角をしっかりとつけることが、今後の展望に必要であると考え。リン原子の周囲に比較的広い空間の設定を目指すためには、剛直性の高い置換基の配置と設計に力点を置く。

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1件)

Akihiro H. Sato, Maeda Mine, Mihara Shigenori, Iwasawa, Tetsuo, Asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of aryl chlorides with enhancement of reaction time and catalyst turnover, Tetrahedron Letters, 査読有, 52 巻, 21 号, 2011 年, 2638 - 2641 頁。

〔学会発表〕(計1件)

佐藤明広、岩澤哲郎、Asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl chlorides with enhancement of reaction time and catalyst turnover、日本プロセス化学会、2011年8月12日、京都府京都市(京都国際会議場)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：不斉ホスホナイト化合物、不斉合成触媒、不斉ホスホナイト化合物の製造方法、光学活性を有する有機化合物の製造方法

発明者：岩澤哲郎、佐藤明広、

権利者：岩澤哲郎、佐藤明広、学校法人龍谷大学

種類：特許

番号：特願 2011-003507

出願年月日：平成 23 年 1 月 11 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩澤 哲郎 (IWASAWA TETSUO)

龍谷大学・理工学部・准教授

研究者番号：80452655

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：