

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14674

研究課題名（和文）キラルビスハロニウム塩の開発を基盤とするハロゲン結合触媒の高活性化と多機能化

研究課題名（英文）Development of chiral bis(halonium) salts as highly active and functionalized halogen-bonding catalyst

研究代表者

吉田 泰志 (Yoshida, Yasushi)

千葉大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：10773963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は高活性なハロゲン結合触媒としてキラルビスハロニウム塩を開発し、応用することによりその評価を行うことを目的として行った。まず、目的とするキラルビスハロニウム塩としてヨウ素原子を有するキラルビスヨードニウム塩を選択し、その合成を行った。BINAM (1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine) を出発原料として用い、数段階の変換を行うことで目的分子の合成に成功した。得られた本塩を、従来の触媒系では立体選択性の発現が困難であった、かさ高い求核剤を用いる不斉Mannich反応に適用することで、対応する生成物を高い立体選択性（最高99% ee）で得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発されたキラルビスハロニウム塩触媒は、従来の触媒では困難であったかさ高い求核剤を用いるMannich反応に適用することで、高い立体選択性で対応する生成物の合成を可能とした。本成果は不斉触媒分野だけでなく、近年応用が期待されているハロゲン結合の応用としても興味深く、また本反応で得られた生成物群はキラルアミンという医薬品分子によく見られる骨格を有しているため、今後はその薬理活性分子としての応用にも期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research, the chiral bis(halonium) salts were synthesized and evaluated as highly active halogen-bonding catalyst. The chiral bis(iodonium) salt was selected as model bis(halonium) salt, and prepared from commercial BINAM (1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine) in several steps. The obtained salt was applied as chiral catalyst in Mannich reaction with bulky nucleophiles, which was in difficulty for getting high stereoselectivity with previous catalytic system. Our developed chiral catalyst worked well in this challenging reaction and the corresponding products were afforded in high stereoselectivities (up to 99% ee).

研究分野：触媒的不斉合成

キーワード：触媒的不斉合成 ハロゲン結合 キラルハロニウム塩 Mannich反応

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ハロゲン結合は、電子不足なハロゲン原子と Lewis 塩基との間に形成される非共有結合性相互作用である。ハロゲン結合には、「Soft な Lewis 酸性」や「直線方向への高い方向依存性」といった特徴があり、これまで化学分野において広く用いられて来た水素結合と相補的であるとして近年注目されており、有機合成においてもその特異な反応性を利用した種々の反応が開発されている。しかしながら、ハロゲン結合の不斉触媒分野における応用例は限られており、中でも Lewis 酸触媒としての応用例は Huber らが報告している 33% ee で生成物を与える例が最も高い立体選択性であり、さらなる研究が求められていた。

研究代表者は近年、キラルハロニウム塩の形成するハロゲン結合にいち早く着目し、これまでに超原子価臭素化合物であるキラルブロモニウム塩の開発とその不斉触媒としての応用を行っている (*Chem. Commun.* **2021**, 57, 2519; *ACS Catal.*, **2021**, 11, 13028)。これまでに得られている成果として、vinyllogous-Mannich 反応に触媒として用いることで、生成物を最高 96% ee で得ることが出来ているなど、キラルハロニウム塩は有用な触媒として機能することが見出されていた。その一方、本触媒を用いて他反応への適用範囲を調査したところ、aza-Diels-Alder 反応や向山-Mannich 反応においてはほとんど活性を示さない場合や、立体選択性が著しく低下する場合があることが判明した。そのため、高い不斉導入効率を有する本骨格を応用した触媒を開発し不活性な基質を活性化することによる新規反応を開発する目的において、触媒活性を高めることと多機能化は必要不可欠であった。

### 2. 研究の目的

上記のような背景下、本研究代表者は分子内に 2 か所のハロニウム塩部位を有する「キラルビスハロニウム塩」を開発し応用することで新規不斉触媒反応の開発が可能であると考え、以下の 2 点を目的として研究を展開した。

#### <計画 1> キラルビスハロニウム塩触媒の開発と多機能化

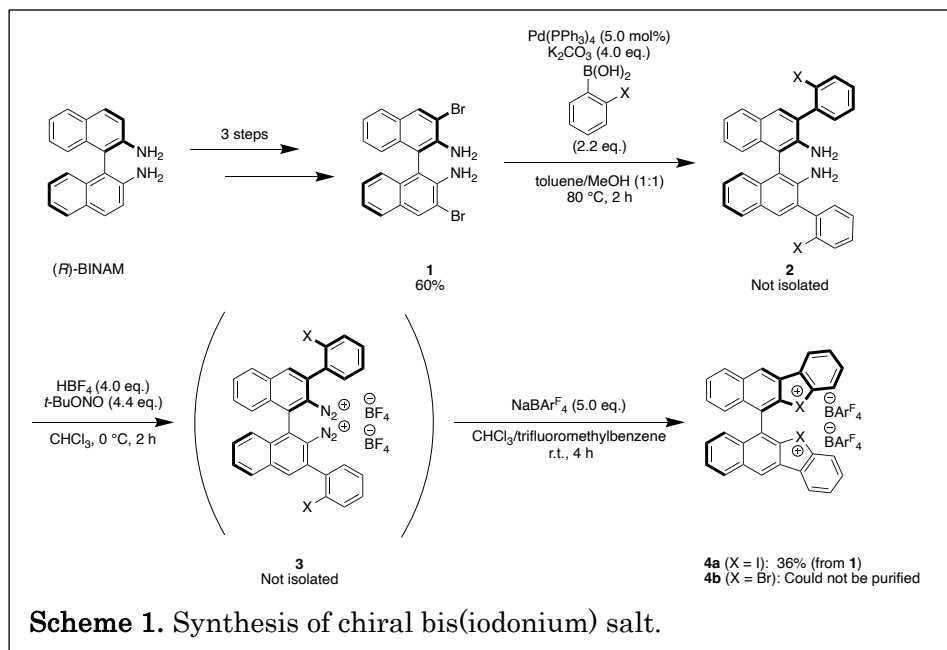
#### <計画 2> キラルビスハロニウム塩触媒を用いる新規不斉反応開発

計画 1 に関しては、分子内に二ヶ所のハロニウム塩部位を有する「キラルビスハロニウム塩」を開発する。本研究では、研究代表者が独自に開発したキラルハロニウム塩を母骨格とし、そこへもう 1 ヶ所のハロニウム塩部位を導入することにより高活性と高不斉導入効率を両立した触媒の開発を行う。計画 2 においては計画 1 で開発した触媒を用いて、その触媒活性の高さや特有のハイブリッド構造により達成可能となる反応開発を行う。

### 3. 研究の方法

出発原料に(R)-BINAM を用いる 5 段階の変換によりキラルビスヨードニウム塩の合成を行った。得られたキラルビスヨードニウム塩を様々な反応へ適用し、従来のハロニウム塩を触媒とする反応や他の種類の触媒を用いる反応へ適用し、その触媒活性の評価を行った。続いて、従来の反応系を有意に上回る触媒活性や生成物の立体選択性の発現が確認されたものにおいて、反応条件や基質の検討を行いその有用性を明らかにした。

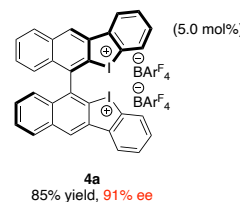
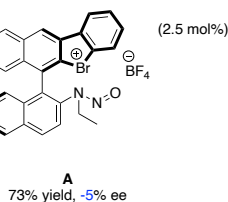
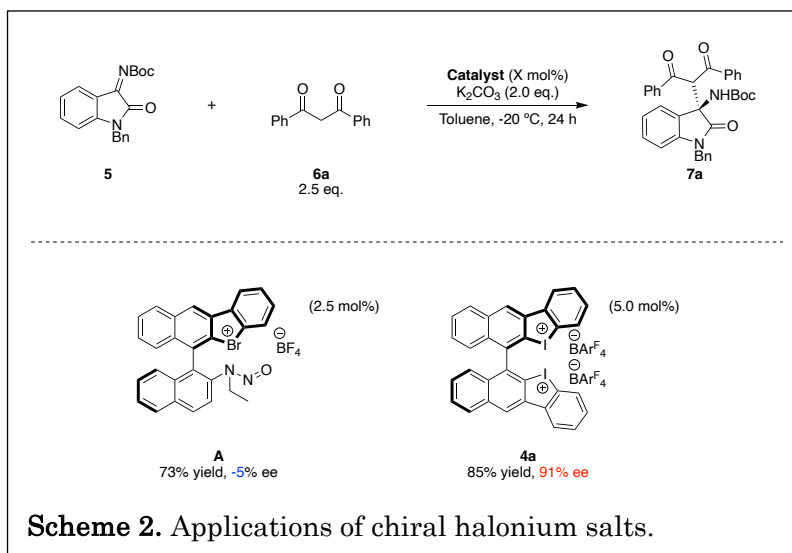
4. 研究成果  
 出発原料に(*R*)-BINAM (1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine) を用いる6段階の変換を行うことで、目的とするキラルビスヨードニウム塩の開発に



成功した (Scheme 1)。その他のハロゲン原子を有する、対応するブロモニウム塩やクロロニウム塩の合成も試みたものの、精製が困難であったため本研究においてはその単離には至らなかった。得られたキラルビスヨードニウム塩を種々の不斉反応へ適用したところ、かさ高い求核剤を用いる不斉 Mannich 反応に適用することで、対応する生成物を高い立体選択性で得ることができた (Scheme 2)。本反応は、従来の不斉触媒系を用いた条件では生成物への高い立体選択性の発現は困難であったもので、近年、本研究代表者が開発したキラルプロモニウム塩やキラルヨードニウム塩を用いた場合でも低い立体選択性の発現にとどまっていた。

続いて反応条件の検討を行ったところ、反応温度を低下させることで生成物の立体選択性が向上することがわかり、また反応溶媒は試みた中ではジクロロメタンが最適であることがわかった。得られた最適条件において求核剤の検討を行ったところ、かさ高い化合物や 1,3-ジケトンが良好な立体選択性で生成物を与えることがわかり、最高 99% ee 以上で対応する生成物を得ることが出来た。また、非対称な 1,3-ジカルボニル化合物を求核剤として用いた場合、ジアステレオ選択性は中程度にとどまったものの、高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。この成果は、応用例の限られていたキラルハロゲン結合触媒の新規な成功例としてだけでなく、他の触媒系を用いた場合に困難であった分子変換を可能にしたという観点からも重要である。また、計算化学を用いることでキラルビスハロニウム塩が生成物の高い立体選択性の発現にどのように関与しているのかを調査した。

その結果、2か所のハロニウム塩部位が立体的に反発することで大きな二面角を形成し、そこへかさ高い求核剤が入り込むことで求核剤近傍に良好な不斉環境を構築できていることが示唆された。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshida Yasushi, Ao Tatsuya, Mino Takashi, Sakamoto Masami	4. 巻 28
2. 論文標題 Chiral Bromonium Salt (Hypervalent Bromine(III)) with N-Nitrosamine as a Halogen-Bonding Bifunctional Catalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 384 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28010384	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 Yoshida Yasushi, Aso Naoyuki, Karatsu Takashi, Mino Takashi, Sakamoto Masami	4. 巻 25
2. 論文標題 Intramolecular Azo Coupling Reaction of Binaphthyl Compounds: Synthesis of Pyrazole-Containing Helicene-Like Molecules	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3412 ~ 3416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00974	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 Yoshida Yasushi, Ida Hidetoshi, Mino Takashi, Sakamoto Masami	4. 巻 28
2. 論文標題 Formal [3 + 2] Cycloaddition of $\alpha$ -Imino Esters with Azo Compounds: Facile Construction of Pentasubstituted 1,2,4-Triazoline Skeletons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 4339 ~ 4339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28114339	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29件（うち招待講演 5件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 吉田 泰志
2. 発表標題 キラル超原子価ハロゲン化合物を触媒とする不斉合成
3. 学会等名 2023年度 学生シンポジウム 憧憬から目標へー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田 泰志, 青野 真穂, 田中 舜起, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルハロニウム塩触媒による連続不斉四置換炭素構築
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 舟久保 宏道, 吉田 泰志, 三野 孝, 坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルビスハロニウム塩の開発とそのハロゲン結合触媒としての応用
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青野 真穂, 吉田 泰志, 三野 孝
2. 発表標題 キラルハロニウム塩触媒による連続不斉四置換炭素構築
3. 学会等名 第26回 ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Yoshida, M. Aono, S. Tanaka, T. Mino
2. 発表標題 Chiral Halonium Salt Catalysis for Selective Construction of Contiguous Stereocenter
3. 学会等名 ICCEOCA-16 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 舟久保 宏道、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルビスハロニウム塩の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田中 舜起、青野 真穂、吉田 泰志、三野 孝
2. 発表標題 高い置換基を有するキラルハロニウム塩の開発とその触媒的応用
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小林 志奈野、吉田 泰志、三野 孝
2. 発表標題 チオ尿素部位を有するキラルハロニウム塩触媒の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小幡 晃己、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 スルホンアミド部位を有する新規キラルハロニウム塩触媒の開発とその応用
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会 (2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田 泰志
2. 発表標題 超原子価ハロゲン化合物のハロゲン結合能を利用した不斉触媒の開発
3. 学会等名 2022ハロゲン利用ミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasushi Yoshida, Tappei Fujimura, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Chiral Halonium Salt for Asymmetric Halogen-bonding Catalysis
3. 学会等名 5th International Symposium on Halogen Bonding (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasushi Yoshida, Tappei Fujimura, Takashi Mino, Masami Sakamoto
2. 発表標題 Halogen-bonding Catalysis by Chiral Halonium Salt
3. 学会等名 ICCEOCA-15 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田 泰志
2. 発表標題 キラルハロゲン結合ドナー触媒として 機能する超原子価ハロゲン化合物の開発
3. 学会等名 2022年度若手研究者のためのセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥羽 結斗、三野 孝、神田 雄介、矢木 徹、吉田 泰志、坂本 昌巳
2. 発表標題 中心不斉および軸不斉をもつP, オレフィン型配位子の開発およびPd触媒を用いたアリル位置換反応への応用
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小栗 菜々、三野 孝、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, ピリジン型不斉配位子の開発およびPd触媒を用いたアリル位置換反応への応用
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 麻生 尚之、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 ピナフチル化合物の分子内ジアゾカップリングを鍵とするヘリセン様化合物の高効率合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井田 英寿、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 -イミノエステルの極性転換反応を基盤とする1,2,4-トリアゾリン骨格の簡易構築
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 青 達也、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 ニトロソアミン部位を導入したキラルハロニウム塩触媒の開発と応用
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田中 舜起、吉田 泰志、三野 孝
2. 発表標題 ヒドロキシ基を有するキラルハロニウム塩の開発とその触媒的応用
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青野 真穂、吉田 泰志、三野 孝、坂本 昌巳
2. 発表標題 キラルハロニウム塩触媒を用いたシアノエステルとケチミンの不斉Mannich反応による連続不斉四置換炭素構築
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 神田雄介, 三野 孝, 矢木 徹, 吉田泰志, 坂本昌巳
2. 発表標題 中心不斉及び軸不斉をもつP,オレフィン型不斉配位子の開発およびその利用
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 麻生尚之, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 ビナフチル化合物の分子内ジアゾカップリングを鍵とするヘリセン様化合物の高効率合成
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青達也, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳
2. 発表標題 ニトロソアミン部位を有するキラルハロニウム塩の開発とハロゲン結合触媒としての応用
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高谷香帆, 三野 孝, 古木海翔, 吉田泰志, 坂本昌巳
2. 発表標題 シンナモイル基を有する軸不斉 P,オレフィン型配位子の開発とパラジウム触媒による触媒的不斉反応への応用
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kaho Takaya, Takashi Mino, Kaito Koki, Yasushi Yoshida, and Masami Sakamoto
2. 発表標題 Cinnamoyl Type Chiral P,Olefin Ligands with Axial Chirality for Pd-Catalyzed Asymmetric Reaction
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Kanda, Takashi Mino, Toru Yagi, Yasushi Yoshida, and Masami Sakamoto
2. 発表標題 Synthesis and Application of P,Olefin Type Chiral Ligands with Central and Axial Chirality
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野景太・三野孝・山岡敏樹・吉田泰志・笠嶋義夫・坂本昌巳
2. 発表標題 Pd触媒を用いたN-ブチル-3-アリルインドール誘導体の合成
3. 学会等名 第66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 2022年

1. 発表者名 小幡晃己・吉田泰志・三野孝・坂本昌巳
2. 発表標題 高活性キラルハロニウム塩触媒の開発および応用
3. 学会等名 第66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 2022年

1. 発表者名 小幡晃己・吉田泰志・三野孝・坂本昌巳
2. 発表標題 高活性キラルハロニウム塩触媒の開発
3. 学会等名 第25回ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

精密有機化学研究室 最近の研究業績  
<http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/publication.html>

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