

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25年 4月 5日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22750082

研究課題名（和文） 炭素-窒素軸不斉を利用した不斉金属触媒の開発

研究課題名（英文） Development of Asymmetric Catalysis by Transition Metal Complexes with C-N Bond Axial Chirality

研究代表者

三野 孝 (MINO TAKASHI)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：40302533

研究成果の概要（和文）：

本研究では、炭素-窒素結合間に有する軸不斉を利用した不斉配位子を合成し、これらを用いた不斉金属触媒を開発することを目的として研究を行った。その結果、インドール型炭素-窒素軸不斉配位子および鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉配位子の開発に成功した。本配位子を用いたパラジウム触媒によるマロン酸誘導体の不斉アリル位アルキル化反応について検討したところ、いずれも高い不斉収率で目的物が得られた。さらに、これらの配位子を用い、インドール誘導体の不斉アリル位アルキル化反応について検討を行ったところ、インドール型炭素-窒素軸不斉配位子を用いた場合に、高い不斉収率で対応する目的物が得られることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

We report here the synthesis of C-N bond atropisomers of *N*-indole type phosphine ligand and acyclic amines. We also report their application as the chiral ligands for such catalytic asymmetric reactions as a palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of malonate. And more, we report the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of indoles with 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate using C-N bond axially chiral phosphine ligands in good yields with moderate to high enantioselectivities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：不斉配位子、有機化学、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

本研究を実施するまでは、軸不斉を有する不斉配位子は BINAP などに代表されるように炭素-炭素結合間に有する軸不斉を利用した不斉配位子がほとんどであった。炭素-窒素結合間に有する軸不斉を利用した不斉配

子は、イミド窒素由来の化合物 (Ken D. Shimizu ら, *TL*, **2001**, *42*, 7185)、アミド窒素由来の化合物 (Xuedong Dai ら, *TL*, **1999**, *40*, 1245)、本研究者が開発したインドリン型炭素-窒素軸不斉配位子 (*J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7346) の3例のみであり、これま

で、ほとんど体系的に研究されてはいなかった。

2. 研究の目的

上記研究背景を踏まえ、既に関連したインドリン型炭素-窒素軸不斉配位子の類似体であるインドール型炭素-窒素軸不斉配位子、これまで成功例のない鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉化合物の合成並びに不斉配位子としての利用を目的として研究を行った。さらに、これらの配位子を用いた新しい触媒的不斉反応の開発を行うことを目的とした。具体的には次の5つの課題を達成することを目的とした。

(1) インドール型炭素-窒素軸不斉配位子の開発及びその不斉配位子を用いたパラジウム触媒による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

(2) アダマンチル基を有する鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉配位子の開発及びその不斉配位子を用いたパラジウム触媒による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

(3) 炭素-窒素軸不斉配位子を用いたパラジウム触媒によるアリルエステルの不斉還元反応

(4) 炭素-窒素軸不斉配位子を用いたパラジウム触媒によるインドール誘導体の不斉アリル位アルキル化反応

(5) *t*-ブチル基を有する鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉配位子の開発及びその不斉配位子を用いたパラジウム触媒による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

3. 研究の方法

以下に示す方針に従い検討を行った。

目的(1)については、本研究開始時には、反応条件の検討は終了していたので、基質一般性、特に環状アリルエステルについて検討した。目的(2)については、配位子の合成は確立していたので、光学分割法の確立、触媒的不斉反応へと展開し、機能の評価を行った。目的(3)については、目的(1)で開発した炭素-窒素軸不斉配位子等と用いたパラジウム触媒によるギ酸をプロトン源とするアリルエステルの不斉還元反応を、モデル基質として

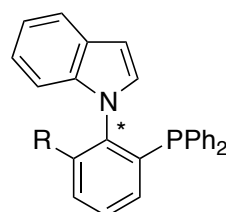
2-(naphthalen-1-yl)but-3-en-2-yl acetate を用いて、反応条件の最適化について検討した。目的(4)については、目的(1)および(2)で開発した炭素-窒素軸不斉配位子等と用いたパラジウム触媒によるインドール誘導体の不斉アリル位アルキル化反応を、モデル基質として indole と 1,3-diphenyl allyl acetate を用いて検討し、反応条件の最適を行い、さらに基質一般性について明らかにした。最後に目的(5)については、配位子の合

成法および光学分割法の確立、触媒的不斉反応へと展開し、機能の評価を行った。

4. 研究成果

本研究では、炭素-窒素結合間に有する軸不斉を利用した不斉配位子を合成し、これらを用いた不斉金属触媒を開発することを目的として研究を行うことにより、いくつかの興味深い成果を得ることができた。

目的(1)：本研究では、既に確立していたインドリン型炭素-窒素軸不斉配位子の合成法を利用し、キラル HPLC による分割だけでなく、R = CF₃ の化合物については、対応するキラルなインドリン型炭素-窒素軸不斉配位子からの誘導法も確立し、絶対構造の決定にも成功した。

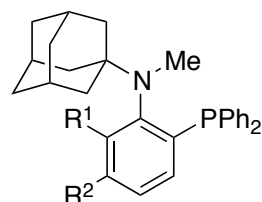


インドール型炭素-窒素軸不斉配位子

さらに、分割したキラルなインドール型炭素-窒素軸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を検討したところ、マロン酸誘導体と 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate との組み合わせの反応においては最高 99% ee の不斉収率で対応する目的物が得られた。また、その絶対構造は、同じ立体を有するインドリン型不斉配位子を用いた場合と逆転するという興味深い結果を得ることができた。

その一方で、2-cyclohexenyl acetate のような環状アリルエステル類との反応は、残念ながらほとんど進行しなかった。

目的(2)：本研究では、これまでに全く報告されていない鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉を持つ化合物の合成に成功した。



a: R¹ = OMe, R² = H

b: R¹ = Me, R² = H

c: R¹-R² = -(CH₂)₄-

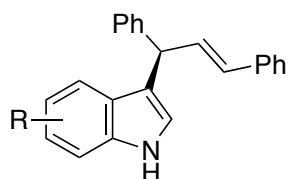
アダマンチル基を有する
炭素-窒素軸不斉配位子

アダマンチル基を有する鎖状三級アミンの

ラセミ体から、ジアステレオマー法を用いた光学分割に成功し、また単結晶 X 線構造解析を行うことにより、絶対構造の決定を行った。さらに、本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を検討したところ、マロン酸誘導体と 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate との組み合わせの反応において、高い不斉収率で目的物が得られた。また置換基 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$ である化合物は、偶然にもキラル結晶を形成することが明らかとなり、不斉源を用いない光学分割にも成功した。

目的(3)：本研究では、目的(1)で開発した置換基 $R = \text{CF}_3$ の不斉配位子を用いてパラジウム触媒によるギ酸をプロトン源とするアリルエステルの不斉還元反応を、モデル基質として 2-(naphthalen-1-yl)but-3-en-2-yl acetate を用いて検討したが、目的物の不斉収率は最高 44% ee に留まり、残念ながら高い不斉収率を達成することはできなかった。

目的(4)：本研究では、目的(1)で開発した置換基 $R = \text{CF}_3$ の不斉配位子、目的(2)で開発した置換基 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$ の不斉配位子、本研究者が既に開発したインドリン型炭素-窒素軸不斉配位子などを用いてパラジウム触媒によるインドール誘導体の不斉アリル位アルキル化反応を検討した。その結果、目的(1)で開発した置換基 $R = \text{CF}_3$ の不斉配位子が最も効果的に作用することを見出し、indole と 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate との組み合わせにおいて、最高 80% ee の不斉収率で生成物 ($R = \text{H}$) が得られた。さらに、この配位子を用い、様々なインドール誘導体の不斉アリル位アルキル化反応について検討を行ったところ、最高 90% ee の不斉収率で対応する目的物を得ることに成功した。

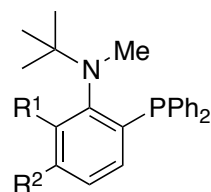


合成したインドール誘導体

本反応の報告例は少なく、今回 5 種類の光学活性な新規インドール化合物の合成に成功した。

目的(5)：本研究では、アダマンチル基を有する鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉配位子を改良し、アダマンチル基の代わりに *t*-ブチル基が置換された鎖状三級アミン型炭素-窒素軸不斉配位子の合成を検討した。その結果、置換基 $R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{H}$ の不斉配位子の合成を行うことはできなかったが、置換

基 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$ の不斉配位子、置換基 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$ の不斉配位子および置換基 $R^1, R^2 = -(\text{CH})_4-$ の不斉配位子のラセミ体合成に成功した。次にジアステレオマー法を用いた光学分割を試みたが、残念ながら完全分割には至らなかった。しかしながらナフタレン骨格を有する置換基 $R^1, R^2 = -(\text{CH})_4-$ の化合物についてはキラル HPLC による光学分割を行ったところ、光学活性体として得ることに成功した。またこの化合物は、炭素-窒素結合間に軸不斉を有し、光学活性体の軸不斉は、室温において安定であることも明らかになった。さらにパラジウム触媒による dimethyl malonate の 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate への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ところ、80% ee の不斉収率で目的物が得られることを見出し不斉配位子として利用可能であるという知見を得た。



- a:** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$
b: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$
c: $R^1 - R^2 = -(\text{CH})_4-$

t-ブチル基を有する
炭素-窒素軸不斉配位子

以上のように、アミノホスフィン部位を基本骨格とし、インドリンからインドール、さらに *N*-アダマンチル-*N*-メチルアミンと *N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミンへと炭素-窒素結合軸の部位を体系的に変化させた不斉配位子の開発に成功した。

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 3 件)

- ① Takashi Mino, Miho Ishikawa, Kenji Nishikawa, Kazuya Wakui, Masami Sakamoto, Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of indoles by C-N bond axially chiral phosphine ligands, *Tetrahedron: Asymm.*, 審査有, Vol. 24, **2013**, 印刷中. DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.03.008
- ② Takashi Mino, Haruka Yamada, Shingo Komatsu, Mizuki Kasai, Masami Sakamoto, and Tsutomu Fujita, Atropisomerism at C-N Bonds of Acyclic Amines: Synthesis and

Application to Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations, *Eur. J. Org. Chem.*, 審査有、2011、4540-4542. DOI: 10.1002/ejoc.201100769

- ③ Takashi Mino, Shingo Komatsu, Kazuya Wakui, Haruka Yamada, Hiroaki Saotome, Masami Sakamoto, and Tsutomu Fujita, *N*-Aryl indole-derived C-N bond axially chiral phosphine ligands: Synthesis and application in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron: Asymm.*, 審査有, Vol. 21, 2010, 711-718. DOI: 10.1016/j.tetasy.2010.03.039

[学会発表] (計9件)

- ① 三野 孝・浅川 源・山田 遥・坂本 昌巳、軸不斉キラルアミノホスフィンの合成とパラジウム触媒を用いた不斉アリル位アルキル化反応への応用、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、立命館大学(滋賀)
- ② 三野 孝・石川 美穂・西川 健士・坂本 昌巳、インドール骨格を有するC-N軸不斉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反応、日本化学会第93春季年会、2013年3月22日、立命館大学(滋賀)
- ③ 三野 孝、軸不斉化合物の合成と触媒的不斉反応への利用、第1回千葉大学キラリティーネットワーク研究会講演会、2013年3月5日、千葉大学(千葉)
- ④ 三野 孝・石川美穂・西川健士・笠井瑞起・坂本昌巳・藤田 力、C-N軸不斉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反応への応用、日本化学会第92春季年会、2012年3月27日、慶応大学(神奈川)
- ⑤ Takashi Mino, Haruka Yamada, Shingo Komatsu, Mizuki Kasai, Masami Sakamoto, and Tsutomu Fujita, Acyclic chiral amines: Synthesis and application to palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, 242nd ACS National Meeting & Exposition, 2011年8月31日、デンバー(米国)
- ⑥ Takashi Mino, Haruka Yamada, Kazuya Wakui, Masami Sakamoto, and Tsutomu Fujita, Design of chiral ligands with axially chiral C-N bonds for palladium catalyzed asymmetric reaction, 2010 環太平洋国際化学会議、2010年12月17日、ホノルル(米国)
- ⑦ Takashi Mino, Haruka Yamada, Shingo

Komatsu, Kazuya Wakui, Masami Sakamoto, and Tsutomu Fujita, *N*-Aryl Indole-Derived Chiral Phosphines for Palladium Catalyzed Asymmetric Reactions, 5rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2010年11月9日、新竹(台湾)

- ⑧ 三野 孝、炭素-窒素軸不斉を有するアミノホスフィンの合成と不斉配位子としての利用、2010年度若手研究者のためのセミナー、2010年9月25日、千葉大学(千葉)
- ⑨ 山田 遥・三野 孝・小松 伸吾・涌井 和也・坂本 昌巳・藤田 力、*N*-アリーールインドール骨格を有するキラルホスフィン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、第57回有機金属化学討論会、2010年9月16日、中央大学(東京)

[その他]

ホームページ等

http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三野 孝 (MINO TAKASHI)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 40302533

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし