

令和元年6月17日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13956

研究課題名(和文) ユビキタスな軸不斉ホスフィノビアリール類の革新的合成法の開発

研究課題名(英文) Development of novel ubiquitous methods for the synthesis of axially chiral phosphinobiaryls

研究代表者

神川 憲 (Kamikawa, Ken)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40316021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：軸不斉を有するホスフィノビアリールは、不斉触媒反応の配位子としてこれまで数多くの触媒的不斉合成に活用されてきた重要な化合物群である。我々は、プロキラルなホスフィノビアリールに対して、アミノ酸不斉配位子を用いることにより、エナンチオトピックな2つC-H結合を区別してアルケニル化を行い、最高で87%eeにて対応する軸不斉ホスフィノビアリールを合成することに成功した。さらに、得られたホスフィノビアリールにおけるジエチルホスファイト基をアリールグリニャール試薬により、アリールを立体選択的に導入することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果の学術的意義としては、近年発展が目覚ましいC-H結合活性化を活用した軸不斉ビアリール化合物の触媒的不斉合成に成功した点である。これまでに報告されている軸不斉化合物の触媒的不斉合成の多くは、ハロゲン、および擬ハロゲンによって事前に活性化された基質を用いて行われる場合がほとんどであったのに対して、活性化されていないC-H結合を直接官能基化しながら軸不斉ビアリールを触媒的不斉合成により合成した点において大いに意義がある。また、その結果、得られる軸不斉ホスフィノビアリールは、工業的にも重要な化合物であり、社会的にも意義が認められる。

研究成果の概要(英文)：Axially chiral phosphinobiaryls are one of the most important chiral scaffolds for many transition metal-catalyzed asymmetric reactions and a great number of chiral phosphinobiaryls has been designed/synthesized during the last thirty decades. A catalytic enantioselective approach for the synthesis of axially chiral phosphinobearyls is the most attractive protocol and several groups have reported their attempts to access chiral phosphinobiaryls. Herein, we have succeeded the first example of the asymmetric synthesis of axially chiral phosphinobiaryls by C-H olefination reaction utilizing a prochiral substrate with a phosphine oxide as a directing group.

研究分野：有機合成化学

キーワード：軸不斉 ホスフィン ビアリール

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

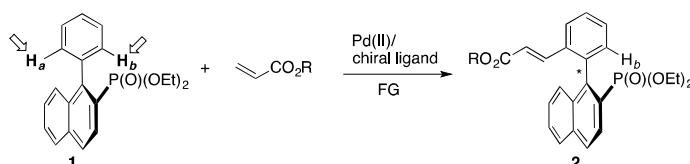
医農薬および機能性材料分野における光学活性有機化合物の高い需要を背景に、光学活性体を効率よく合成する技術「キラルテクノロジー」は、今では産業に欠かせないものとなっている。その「キラルテクノロジー」を支える触媒的エナンチオ選択的反応の開発は、現代の有機合成化学において最も重要な研究課題の1つである。このような背景のもと、軸不斉ビアリールホスフィン化合物は、極めて魅力的な不斉環境を構築することができるため、これまでに数多くの軸不斉ホスフィノビアリール化合物が開発され、触媒的不斉合成の配位子として利用されてきた。しかしながら、それらの合成法において、BINAP や MOP のように、光学活性なピナフトールを出発原料に用いることができる配位子を除くと、その他多くの軸不斉ホスフィノビアリール化合物は、光学分割などによって調製しているのが現状である。従って、触媒的不斉合成を活用することで目的とする分子を合成することができれば、軸不斉ホスフィノビアリール化合物の最も効率のよい合成法となる。一方、遷移金属触媒を用いた C-H 結合官能基は、基質の予備的な活性化を必要としないため近年目覚ましい発展を遂げている。これまでに、直截的な C-H 結合官能基化によって軸不斉ビアリールを合成した例が数例知られているものの、軸不斉ホスフィノビアリール類を合成した例は研究を開始した当時は知られていなかった。

2. 研究の目的

本研究課題では、不斉配位子の基本骨格であるホスフィノビアリールに焦点をあて、様々な不斉配位子に誘導が可能なユビキタスな軸不斉ホスフィノビアリール前駆体を触媒的不斉 C-H 結合活性化反応によって合成することを目的としている。さらに、得られた光学活性ホスフィノビアリールを共通の原料として、様々な軸不斉配位子を合成する。本研究課題で提案するアプローチは「不斉触媒配位子を触媒的不斉合成する」という多重不斉反応により、オーバーオールとして原子効率の高い有機合成上極めて効率的な不斉増殖手法を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

本研究課題ではホスホン酸ジエチル基を配向基にもつビアリール **1** を合成し、パラジウム(II)錯体触媒、および不斉配位子の存在下でメソ体 **1** の不斉非対称化操作を行う。エナンチオトピックな水素 H_a および H_b のうち、どちらか一方の C-H 結合をキラルパラジウム触媒が識別して、アルケニル化を行うことができれば、不斉非対称化により軸不斉を有するホスフィノビアリール誘導体を合成することができる。さらに、得られた軸不斉ホスフィノビアリールのホスホン酸ジエチル基をアリール基に置換することができれば、軸不斉配位子として活用できる化合物への変換が可能となる。このような計画に基づき、メソ体 **1** に対して C-H 結合不斉非対称化の検討を行った。



4. 研究成果

まず、パラジウム触媒 C-H アルケニル化反応における最適な反応条件を探索するために、アキラルなグリシンを配位子に用いて反応を行った。さまざまな反応条件を検討した結果、*n*-butyl acrylate (1.2 eq)、Pd(OAc)₂ (10 mol %)、AgOAc (5.0 eq)、AdCO₂H (0.1 eq) 用いた場合に 57% にて合成することができた。次に、この最適化した反応条件を用いて、不斉配位子を用いたパラジウム触媒不斉 C-H 結合活性化の検討を行った (Table 1)。

まず、*N*-アセチルアミノ酸を配位子として検討した (entries 1-6)。これらの不斉配位子の中で、Ac-Ala-OH、および Boc-Val-OH は、それぞれ 25% ee、および 24% ee の不斉収率を示した。しかしながら、収率はいずれも低い結果となった (entries 4 and 5)。一方、アミノ基の保護基を Ac から Fmoc に変えたところ、エナンチオ選択性は 63-66% ee にまで改善された (entries 7-9)。これらの結果からアミノ基上の立体的な高さは立体選択性を向上させるために必要であることが分かった。この結果に基づき、さらにアミノ基上の保護基を Boc 基に変えて検討した。そこで、Boc-Ile-OH を不斉配位子として用いたところ、中程度のエナンチオ選択性 (66% ee) が観測されたが、収率は依然低く 13% にとどまった (entry 10)。一方、Boc-Leu-OH、Boc-Ala-OH および Boc-Phe-OH のような他の Boc 保護アミノ酸を用いた場合には反応が進行せず、原料を回収した (entries 11-13)。また、Boc-Val-OH を不斉配位子に用いた場合にはエナンチオ選択性は 70% ee まで向上したものの、生成物の収率は依然低い結果となった (entry 14)。興味深いことに、エナンチオ選択性は AdCO₂H の添加によって大いに改善されることが分かった (entry 15)。

さらに、反応温度を昇温することによりエナンチオ選択性と収率はともに 87% ee、24% までそれぞれ改善することができた(entry 16)。Boc-Val-OH が有望な配位子の 1 つであることが分かったので、Val-OH を母核に有する保護アミノ酸で検討を行ったが、Boc-Val-OH の結果を上回ることができなかった(entries 17-20)。

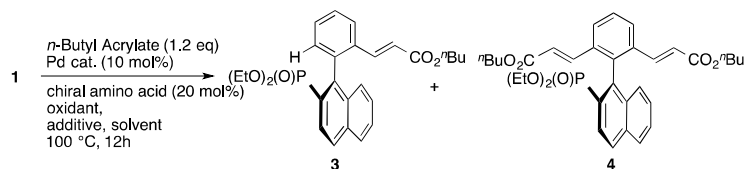
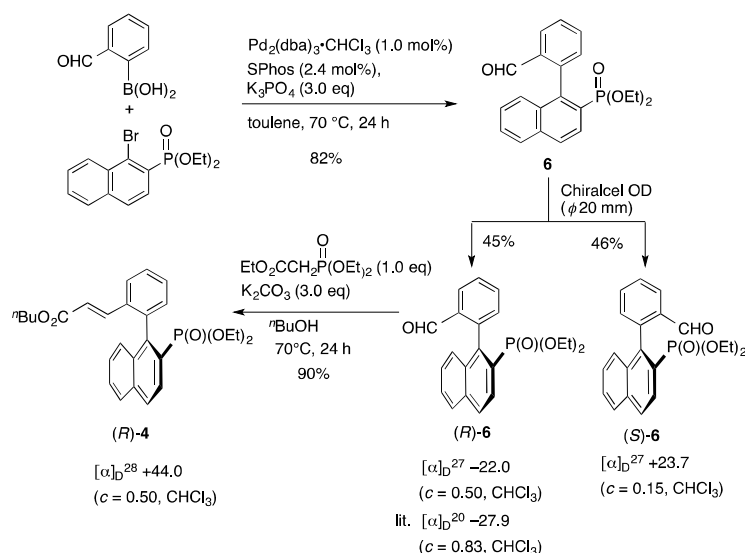


Table 1. Optimization of the Reaction Condition^a

entry	Chiral Amino Acid	temp. (°C)	3 yield (%) ^b	3 ee (%) ^c	4 yield (%) ^b
1	Ac-Ile-OH	100	26	5	
2	Ac-Phe-OH	100	19	0	
3	Ac-Leu-OH	100	34	15	
4	Ac-Ala-OH	100	29	25	
5	Ac-Tyr-OH	100	30	0	
6	Ac-Val-OH	100	11	24	
7	Fmoc-Leu-OH	100	22	62	
8	Fmoc-Phe-OH	100	30	66	
9	Fmoc-Val-OH	100	24	63	
10	Boc-Ile-OH	100	13	66	
11	Boc-Leu-OH	100	trace	–	
12	Boc-Ala-OH	100	trace	–	
13	Boc-Phe-OH	100	trace	–	
14	Boc-Val-OH	100	9	70	
15 ^{d,e}	Boc-Val-OH	100	14	84	
16 ^{d,e}	Boc-Val-OH	120	24	87	7
17	Piv-Val-OH	100	11	14	
18	Cbz-Val-OH	100	19	50	
19	Bz-Val-OH	100	18	4	
20	Men-Val-OH	100	17	63	
21	H-Val-OMe	100	46	66	
22	H-Val-O ^t Bu	100	28	55	

^a All reactions were carried out in the presence of 0.088 mmol of **1** in 1 mL of solvent under air. ^b Isolated yields. ^c Determined by chiral column. ^d 1.8 equiv of *n*-Butyl Acrylate. ^e 0.2 equiv of AdCO₂H.

Scheme 1.



光学活性なホスフィノピアリール **4** の絶対立体配置は、文献既知の(R)-**6** から誘導した (R)-**4** と比較することにより決定することができた (Scheme 1)。まず最初に、ラセミ体のホスフィノピアリール **6** を *o*-formylphenylboronic acid と 1-bromo-2-naphthylphosphoric acid diethyl ester との鈴木 宮浦クロスカップリング反応により合成した。Chiralpak OD によりラセミ体のホスフィノピアリール **6** の光学分割を行い、文献既知の(R)-**6** との比

較により、2つのエナンチオマーのうちで(-)体がR体であることを確認した。Horner-Wadsworth-Emmons反応、続くエステル交換反応により(R)-6を(R)-4に変換した。このようにして、(+)-(R)-4を合成したことにより、比旋光度の比較により、先の不斉反応において87% eeで得られた3の絶対立体配置は、Sであることを決定した。また、触媒活性種に関するより詳細な情報を得ることを目的として、不斉配位子の光学純度(ee)と生成物の光学純度(ee)との間にどのような相関が見られるかについて検討を行った。その結果、負の非線形効果が(negative non-linear effect)が観測されたことから、真の触媒活性種は3量体からなることが示唆された。得られた生成物に対して、2当量のフェニルグリニャール試薬を作用させたところ、ジエチルホスファイトの1つのエチルエステル基がフェニル基に置換された生成物を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。このことにより、ホスフィン上にP-キラリティを導入することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

1. Kawashima, K.; Sato, T.; Ogasawara, M.; [Kamikawa, K.](#); Mori, S.
Theoretical Investigations of Rh-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition to Enones using Planar-Chiral Phosphine-Olefin Ligands
J. Comput. Chem. **2019**, 40, 113-118. DOI: 10.1002/jcc.25550. 査読有
2. [Kamikawa, K.](#); Den, H.; Tsurusaki, A.; Nagata, T.; Miura, M.
Synthesis of Substituted Helicenes by Ir-Catalyzed Annulative Coupling of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2018**, 39, 1069-1074. DOI: 10.1246/bcsj.20180081. 査読有
3. Tsurusaki, A.; Ura, R.; [Kamikawa, K.](#)
1,1'-Binaphthyl-substituted Diphosphine: Synthesis, Structures, and Chiral Optical Properties
Dalton Trans. **2018**, 47, 4437-4441. DOI:10.1039/C8DT00441B. 査読有
4. Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Uryu, M.; Ohya, N.; Chang, N.; Ishimoto, H.; Arae, S.; Takahashi, T.; [Kamikawa, K.](#)
Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral (η^5 -Phosphacyclopentadienyl)manganese(I) Complexes and Application in Asymmetric Catalysis
Organometallics. **2017**, 36, 4061-4069. DOI: 10.1021/acs.organo-met.7b00704. 査読有
5. Hosokawa, T.; Takahashi, Y.; Matsushima, T.; Watanabe, S.; Kikkawa, S.; Azumaya, I.; Tsurusaki, A.; [Kamikawa, K.](#)
Synthesis, Structures, and Properties of Hexapole Helicenes: Assembling Six [5]Helicene Substructures into Highly Twisted Aromatic Systems
J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 18512-18521. DOI: 10.1021/jacs.7b07113. 査読有
6. Hoshimoto, Y.; Ashida, K.; Sasaoka, Y.; Kumar, R.; [Kamikawa, K.](#); Verdagner, X.; Riera, A.; Ohashi, M.; Ogoshi, S.
Efficient Synthesis of Polycyclic g-Lactams by Catalytic Carbonylation of Ene-Imines via Nickelacycle Intermediates
Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 8206-8210. DOI: 10.1002/anie.201703187. 査読有
7. Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Liu, Q.; Chang, N.; Yang, X.; Takahashi, T.; [Kamikawa, K.](#)
Kinetic Resolution of Planar-Chiral (η^5 -Bromocyclopentadienyl)manganese(I) Complexes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis
Organometallics, **2017**, 36, 1430-1435. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00125. 査読有
8. [Kamikawa, K.](#); Tseng, Y.-Y.; Jisn, J.-H.; Takahashi, T.; Ogasawara, M.
Planar-Chiral Phosphine-Olefin Ligands Exploiting a (Cyclopentadienyl)manganese (I) Scaffold to Achieve High Enantioselectivity
J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 1545-1553. DOI: 10.1021/jacs.6b11243. 査読有
9. Uwa, K.; Tseng, Y.-Y.; [Kamikawa, K.](#)
Synthesis of N-Aryl Carbazoles by a Palladium-Catalyzed Direct C-H Arylation of 2-N,N-(Diarylamino)phenyl Triflates
Eur. J. Org. Chem. **2017**, 11, 892-895. DOI: 10.1002/ejoc.201601467. 査読有
10. Kinoshita, S.; [Kamikawa, K.](#)
Stereoselective Synthesis of N-Arylindoles and Related Compounds with Axially Chiral N-C Bonds
Tetrahedron Symposium in Print (Special Issue for Axial Chirality) **2016**, 72, 5202-5207. DOI: 10.1016/j.tet.2015.11.053. 査読有

[学会発表](計31件)

1. ヘリセニルトリプチセンの合成と物性

- 川西 紘輝・高橋 裕輔・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-012、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
2. [5]および[7]ヘリセン構造を有する六重ヘリセンに関する合成、および理論化学的考察
細川 朋佳・麻田 俊雄・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-014、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
 3. Synthesis of S-shaped diaza [10] helicene by palladium-catalyzed double dehydrogenative C-H coupling reaction
KAWASHIMA, Takahiro; TAKAHASHI, Yusuke; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, 1PA-016、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
 4. ジベンゾ[b,e]ホスフィンドリジン-4-スルフィドの合成
松本 啓世・津留崎 陽大・神川 憲, 1PA-035、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
 5. ヘリセニルアライン重合によるポリ[5]ヘリセンの合成と物性
高橋 裕輔・津留崎 陽大・神川 憲, 1F3-51、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 20 日、日本大学(千葉)
 6. 軸不斉ピナフチル置換ジホスフェンの光学特性
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, 2G5-04、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
 7. トリス(2,6-ジピニルフェニル)ホスフィンの閉環メタセシス反応
嶋谷 洋輝・津留崎 陽大・神川 憲, 2PC-077、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
 8. Catalytic Asymmetric Synthesis of Planer-Chiral Ferrocenyl Complexes via Rh-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction
ISODA, Takamu; OHYA, Naoki; TSURUSAKI, Akihiro; KAMIKAWA, Ken, 2PC-105、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 21 日、日本大学(千葉)
 9. 面不斉金属錯体を基盤とするホスフィン オレフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 4H2-11、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 23 日、日本大学(千葉)
 10. Ir-Catalyzed Annulative Coupling Reaction of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes to Synthesize Substituted Helicenes, P49
Hiroakira DEN, Tomoya NAGATA, Ken KAMIKAWA, Masahiro MIURA
Joint Symposium of Asia Five Universities
2017/11/09, Osaka Prefecture University
 11. Synthesis and Structures of 1,1'-Binaphthyl-Substituted Diphosphene and its Gold(I) Complex
Rikako Ura, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P52
Joint Symposium of Asia Five Universities
2017/11/09, Osaka Prefecture University
 12. Synthesis and Properties of Hexapole Helicenes with Highly Distorted Structures
Tomoka HOSOKAWA, Yusuke TAKAHASHI, Tomoya MATSUSHIMA, Soichiro WATANABE, Shoko KIKKAWA, Isao AZUMAYA, Akihiro TSURUSAKI, Ken KAMIKAWA, P55
Joint Symposium of Asia Five Universities
2017/11/09, Osaka Prefecture University
 13. 大きなねじれ構造を有する六重ヘリセンの合成、および物性
細川朋佳・高橋裕輔・松島智也・吉川晶子・東屋功・渡邊総一郎・津留崎陽大・神川憲, P1-020、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 14. 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンと錯形成
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, P4-042、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 15. ピアリアルカルボン酸クロリドとアルキンとから置換ヘリセン類を合成するためのイリジウム触媒による環化反応の研究
傳 浩聡、神川 憲、永田 智也、三浦雅博, P9-026、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、タワーホール船堀、2017 年 10 月 17 日
 16. 面不斉ハーフメタロセン配位子を活用した不斉触媒反応
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 1C10、第 120 回触媒討論会、愛媛大学、2017 年 9 月 13 日
 17. ピアリアルカルボン酸クロリドとアルキンとから置換ヘリセン類を合成するためのイリジウム触媒による環化反応の研究
傳 浩聡、永田 智也、神川 憲、三浦雅博, P3-50、第 64 回有機金属化学討論会、東北大学、2017 年 9 月 7 日
 18. 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンとその金(I)錯体の合成と構造
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, P3-99、第 64 回有機金属化学討論会、東北大学、2017 年 9 月 7 日

19. 大きなねじれ構造を有する六重ヘリセンの合成、および物性
細川 朋佳・高橋 裕輔・松島 智也・吉川 晶子・東屋 功・渡邊 総一郎・津留崎 陽大・神川 憲 3A01、第 28 回基礎有機化学討論会、九州大学、2017 年 9 月 7-9 日
20. 面不斉金属錯体を基盤とするホスフィンオレフィン配位子の合成と不斉触媒反応への応用
大矢 直輝・曾 雅怡・津留崎 陽大・神川 憲, 1PB-091、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
21. 1,1'-ピナフチル置換ジホスフェンの合成
浦 里華子・津留崎 陽大・神川 憲, 2PB-057、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
22. [5]ヘリセン誘導体の[2+2+2]環化三量化反応による六重ヘリセンの合成と物性
細川 朋佳・津留崎 陽大・神川 憲, 3F7-59、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
23. 6つの[5]ヘリセン骨格を持つ六重ヘリセンの熱異性化学動
細川 朋佳・津留崎 陽大・神川 憲, 3F7-60、日本化学会第 97 春季年会(2017)、慶應義塾大学、2017 年 3 月 16-19 日
24. 面不斉シクロペンタジエニルマンガンカルボニル錯体を基盤とした第二世代型 P-オレフィン配位子の開発
神川 憲、チェン ヤーイー、小笠原 正道, P2-60、第 63 回有機金属化学討論会、早稲田大学、2016 年 9 月 14-16 日
25. イリジウム触媒を用いるビアリールカルボン酸クロライドとアルキンとの環化反応による置換ヘリセン類の合成
傳 浩聡、永田 智也、神川 憲、三浦 雅博, P3-86、第 63 回有機金属化学討論会、早稲田大学、2016 年 9 月 14-16 日
26. Synthesis of *N*-Arylcarbazoles by Palladium-Catalyzed C-H Acylation Reactions
Koji Uwa, Ya-Yi Tseng, Ken Kamikawa, P6, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
27. Synthesis of Azahelicenes by Palladium-Catalyzed Dehydrogenative C-H Coupling Reactions
Choji Kono, Yuki Matsumoto, Ken Kamikawa, P7, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
28. Design and Synthesis of Small Organic Molecules that Specifically Binds to G-CSF Receptor, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
Takuma Horizono, Yusuke Takahashi, Ikuo Fujii, Ken Kamikawa, P8
29. Synthesis of Binaphthyl-Substituted Diphosphenes
Rikako Ura, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P9, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
30. Synthesis of Substituted Helicenes by Ir-Catalyzed Annulative Coupling of Biarylcarboxylic Acid Chlorides with Alkynes
Hiroakira Den, Ken Kamikawa, Tomoya Nagata, Masahiro Miura, P10, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05
31. Synthesis of Hexapole Helicenes by Palladium-Catalyzed [2+2+2] Cyclization Reactions
Tomoka Hosokawa, Akihiro Tsurusaki, Ken Kamikawa, P11, The 3rd Joint Symposium of NTUT, NTNU, and OPU on Chemistry, Osaka Prefecture University, 2016/09/05

[その他]

ホームページ等

<http://www.c.s.osakafu-u.ac.jp/~kamikawa/index.html>

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。