

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14221

研究課題名(和文)キラルなケイ素錯体を用いた環境にやさしい不斉合成手法の開発

研究課題名(英文)Eco-friendly enantioselective synthesis using a chiral Si complex

研究代表者

近藤 健 (Kondo, Masaru)

大阪大学・産業科学研究所・助教

研究者番号：10816846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：安価で入手容易なキラル源であるBINOLやキナアルカロイドとケイ素試薬を用いて、環境にやさしいキラルなケイ素錯体および有機分子触媒の合成を行い、不斉反応へと応用した。不斉 Pictet-Spengler反応や不斉ヒドロシリル化や不斉シアノ化など種々の不斉反応に展開した。また、ケイ素のルイス酸性を間接的に利用したクラウンエーテル触媒が不斉反応に有効であることが分かった。研究過程で得られた知見を利用して、入手容易な出発原料を用いる2H-インダゾールやスピロオキシインドール類の効率的合成、アゾクラウンエーテル-BINOL触媒の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケイ素触媒は安定性と反応性の両立が困難であり、これまで不斉触媒としてほとんど応用例が無かったものの、本研究を通して様々な知見が得られたため、学術的意義はある。また、本研究の過程で得られた研究成果である2H-インダゾールやスピロオキシインドール類の効率的合成においては、医薬資源の合成にも成功しており、社会的意義もある。

研究成果の概要(英文)：Chiral Si complexes and organocatalysts were synthesized using easily available chiral BINOL, cinchona alkaloid, and Si reagent to achieve enantioselective reactions. Using these catalysts, enantioselective Pictet-Spengler reaction, hydrosilylation, and cyanation were tested. I found that a chiral crown ether containing Si is effective as a chiral catalyst. During these researches, some works were published (efficient synthesis of 2H-indazoles, practical synthesis of spirooxindoles, and development of azo-crown ether BINOL catalyst).

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 ケイ素 ルイス酸 有機分子触媒 インダゾール スピロオキシインドール クラウンエーテル

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

不斉 Lewis 酸触媒を用いる合成手法は古くから研究されており、多様な不斉反応を達成できるものの、金属錯体を用いるため、環境負荷や毒性、コストに課題を残していた。本研究では、キラルな新規ケイ素錯体の設計・合成を行うことで、金属を用いない新しい Lewis 酸触媒を実現する。キラルケイ素触媒は安定性と触媒活性を両立させることが困難であり、その報告例は限られていた。

### 2. 研究の目的

これまでに申請者の所属する研究室では、触媒中間体として BINOL を含むキラルケイ素錯体の開発に成功している。今回、安価で入手容易なキラル源やケイ素試薬を用いて、キラルケイ素錯体の創製と触媒的不斉合成反応への応用を目的とした。ケイ素は Lewis 酸として機能することが知られており、分子修飾による反応性チューニングも可能であるため、共役付加反応やフリーデルクラフツ反応など様々な反応への応用が期待される。

### 3. 研究の方法

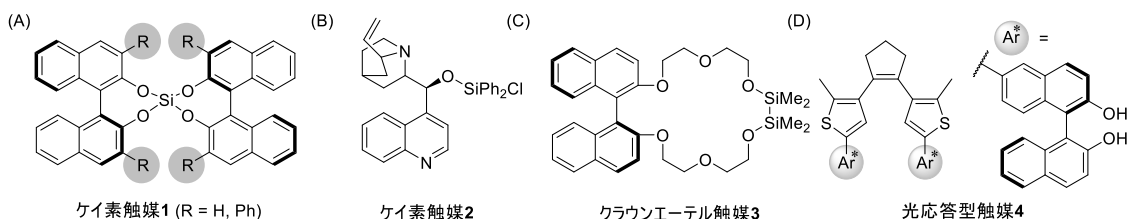
キラル源として BINOL やキナアルカロイドを、ケイ素試薬として四塩化ケイ素を用いて、キラルケイ素触媒を合成した。また、Lewis 酸触媒として種々の触媒的不斉反応へと応用した

### 4. 研究成果

#### (1) ケイ素触媒の合成

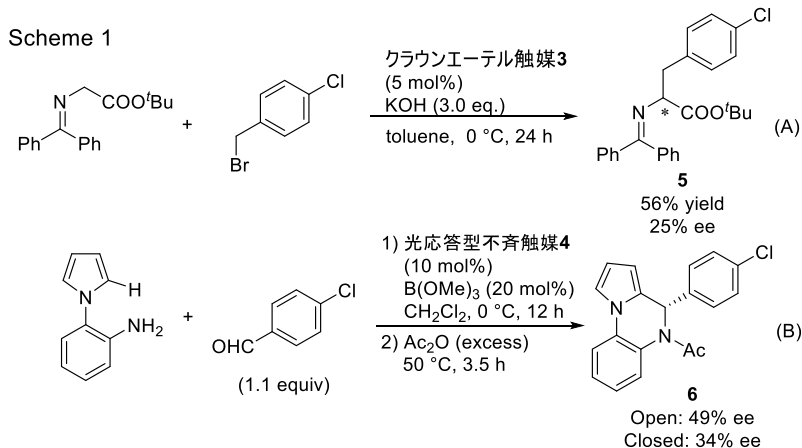
まず、BINOL 由来のケイ素触媒 **1** を THF 中で S 体の BINOL と四塩化ケイ素を混合することで合成した (Figure 1A)。NMR 等の分析装置によって同定することに成功したが、安定性に乏しく室温にて徐々に分解した。また、Lewis 酸—プレンステッド塩基複合型触媒としてキナアルカロイドの OH 部位にケイ素を導入した触媒 **2** を合成した (Figure 1B)。さらにケイ素の Lewis 酸を間接的に利用したクラウンエーテル触媒 **3** の合成も行った (Figure 1C)。触媒 **1** を派生させ、2 分子の BINOL を光応答性分子であるジチエニルエテンで架橋した不斉触媒 **4** も合成した (Figure 1D)。

Figure 1



#### (2) 触媒的不斉反応への応用

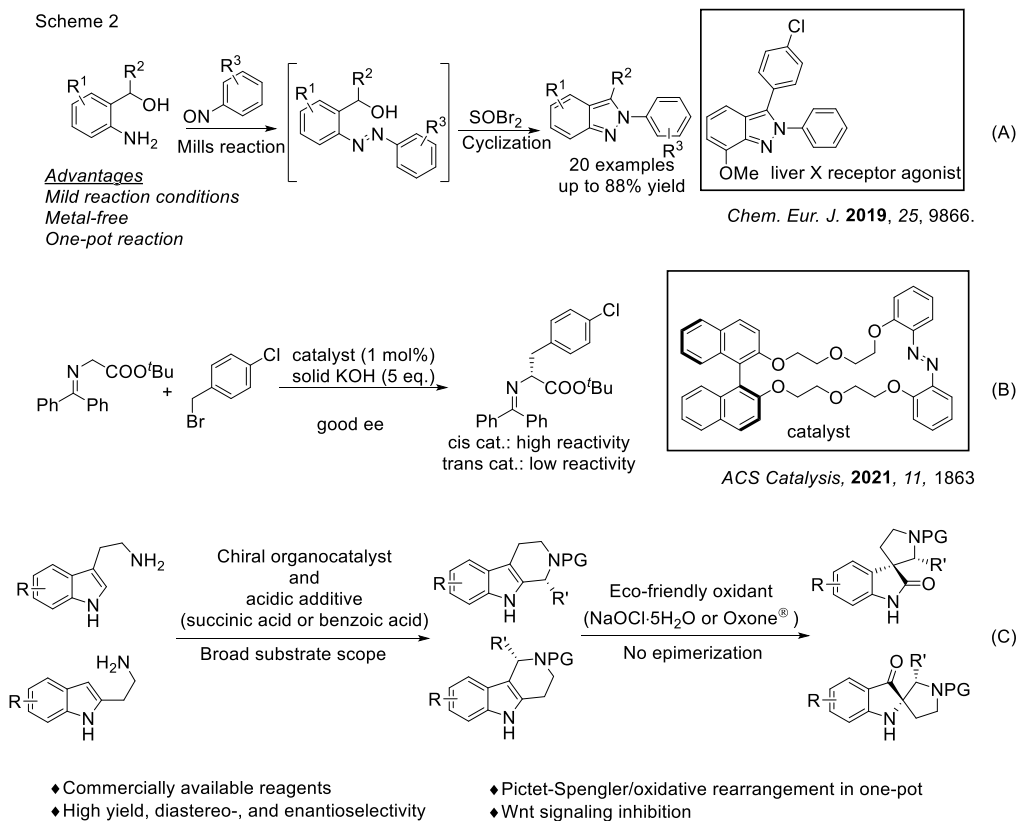
ケイ素触媒 **1** と **2** を利用して不斉 Pictet-Spengler 反応、不斉ヒドロシリル化反応、不斉シアノ化反応など様々な不斉反応へと展開した。収率やエナンチオ選択性に課題を残すものの、反応開発の過程で得られた知見から様々な発見ができた (次項にて詳細を述べる)。クラウンエーテル触媒 **3** をグリシンシッフ塩基の不斉アルキル化反応に用いたところ、56%収率、25% ee で目的生成物 **5** が得られた。現在、収率やエナンチオ選択性の改善を目指し、触媒構造の最適化を行っている (Scheme 1A)。安価で毒性の低いホウ素を Lewis 酸に、光応答型触媒 **4** を不斉配位子に用いて分子内 Pictet-Spengler 反応に適用したところ、生成物 **6** のエナンチオ選択性は、オープン型触媒では 49% ee、クローズ型触媒では 34% ee となり、光によってエナンチオ選択性を制御した (日本化学会第 99 春季年会 講演番号: 315-07; 315-08) (Scheme 1B)。



(3) 本研究から派生した研究

ケイ素触媒の1つとして、アゾベンゼン由来の光応答型ケイ素錯体を合成する際に、アゾベンゼン特有の橙色が消失することが分かった。この現象を注意深く考察したところ、蛍光分子や医薬資源として有用な2H-インダゾールが生成していることが分かり、室温、メタルフリー、ワンポットにて進行する2H-インダゾールの合成法として *Chem. Eur. J.*誌に報告した (Scheme 2A)。また、クラウンエーテル触媒 **3** の合成過程で見出したアゾクラウンエーテル-BINOL 触媒が相間移動触媒として光の波長に応じて反応の ON/OFF を切り替えられることを明らかにし、*ACS Catal.*誌に報告した (Scheme 2B)。ケイ素触媒 **1,2** やホウ素触媒 **4** を用いる不斉 Pictet-Spengler 反応の検討の過程で、トリプタミンやイソトリプタミンからスピロオキシインドール類の効率的合成法を見出しており、*Adv. Synth. Catal.*誌に報告した (Scheme 2C)。

Scheme 2



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kondo Masaru, Takizawa Shinobu, Jiang Yuzhao, Sasai Hiroaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Room Temperature, Metal Free, and One Pot Preparation of 2H Indazoles through a Mills Reaction and Cyclization Sequence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 9866 ~ 9869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201902242	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 Kondo Masaru, Wathsala H. D. P., Sako Makoto, Hanatani Yutaro, Ishikawa Kazunori, Hara Satoshi, Takaai Takayuki, Washio Takashi, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 56
2. 論文標題 Exploration of flow reaction conditions using machine-learning for enantioselective organocatalyzed Rauhut-Currier and [3+2] annulation sequence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc08526b	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 Kondo Masaru, Nakamura Kento, Chandu G. Krishnan, Takizawa Shinobu, Abe Tsukasa, Sasai Hiroaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Photoswitchable Chiral Phase Transfer Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 1863 ~ 1867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c00057	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 Kondo Masaru, Matsuyama Naoki, Tin Zar Aye, Irshad Mattan, Sato Tomoyuki, Makita Yoshinori, Ishibashi Masami, Arai Midori, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 363
2. 論文標題 Practical Stereoselective Synthesis of C3 Spirooxindole and C2 Spiropseudoindoxyl Pyrrolidines via Organocatalyzed Pictet Spengler Reaction/Oxidative Rearrangement Sequence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2648 ~ 2663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202001472	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 光応答型不斉相間移動触媒の開発
2. 発表標題 中村顕斗、近藤健、Chandu Krishnan、滝澤忍、笹井宏明
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 近藤健、中村顕斗、若林良知、笹井宏明
2. 発表標題 Development of a Novel Photoisomerizable Organocatalyst
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 中村顕斗、若林良知、近藤健、笹井宏明
2. 発表標題 Development of Photoresponsive Chiral Pyridine-Oxazoline Ligand
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 若林良知、中村顕斗、近藤健、笹井宏明
2. 発表標題 Development of Asymmetric Catalyst Bearing Dithienylethene and Application
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Kondo Masaru, Wathsala H. D. P., Sako Makoto, Hanatani Yutaro, Ishikawa Kazunori, Hara Satoshi, Takaai Takayuki, Washio Takashi, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki
2. 発表標題 Efficient Prediction of Flow Reaction Conditions Using Machine-Learning for Enantioselective Domino Reaction
3. 学会等名 13th International CeBiTec Symposium - Multi-Step Syntheses in Biology & Chemistry, An International Young Investigator Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Kondo Masaru, Takizawa Shinobu, Jiang Yuzhao, Sasai Hiroaki
2. 発表標題 Room-Temperature, Metal-Free and One-Pot Preparation of 2H-indazoles via a Mills Reaction and Cyclization Sequence
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 近藤健、中村颯斗、笹井宏明
2. 発表標題 Development of Novel Photoswitchable Chiral Catalyst
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuda Osamu, Wakabayashi Yoshitomo, Kondo Masaru, Sasai Hiroaki
2. 発表標題 Development of Dithienylethene Based Photoswitchable Chiral Catalyst
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Aye Tin Zar, Matsuyama Naoki, Irshad Mattan, Kondo Masaru, Shinobu Takizawa, Sasai Hiroaki
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles via Pictet-Spengler Reaction and Oxidative Rearrangement
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

産業科学研究所 笹井研究室 学会発表 <a href="https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html">https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html</a> 産業科学研究所 笹井研究室 研究成果 <a href="https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html">https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html</a>
--

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