

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02710

研究課題名(和文)古典的不斉源からの脱却による高エナンチオ選択的触媒反応の実現

研究課題名(英文) Highly enantioselective catalysis enabled by breaking away from classical chiral scaffolds

研究代表者

橋本 卓也 (Hashimoto, Takuya)

千葉大学・大学院理学研究院・特任准教授

研究者番号：20437198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではインダノールを中心とする非古典的なキラルビルディングブロックを利用した各種不斉触媒反応の開発に取り組んだ。その結果、インダノールを導入したキラルヨウ素触媒、キラルセレン触媒、さらにはキラルリン配位子の合成に成功した。さらに合成されたこれら不斉触媒や配位子を用いることで、既存の不斉反応や独自に開発した不斉反応において、これまでにない高エナンチオ選択性を達成できることを見出した。その過程において古典的な不斉配位子ではラセミ体が見られる新反応の創出にも成功しており、今後さらなる研究発展が見込まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

触媒的不斉合成は医薬品をはじめとする光学活性有機化合物を合成する際に必須となる有機合成手法である。しかしながらその中心となる不斉触媒の構造は、アミノ酸やピナフル基のような「古典的なキラルビルディングブロック」を取り入れたものがほとんどであり、効率的に合成できる光学活性有機化合物の多様性を担保できない状況にあった。本研究においてはこれまで不斉触媒に取り入れられなかったことのない「非古典的なキラルビルディングブロック」を導入した新規不斉触媒を創出し、各種反応系に適用することで、この問題の解決を図った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed various catalytic asymmetric transformations using non-classical chiral building blocks, mainly indanols. As a result, we succeeded in synthesizing chiral iodine catalysts, chiral selenium catalysts, and chiral phosphorus ligands with indanols. Furthermore, we found that the synthesized asymmetric catalysts and ligands can achieve unprecedentedly high enantioselectivity in existing asymmetric reactions and originally developed asymmetric reactions.

In the process, we have also succeeded in creating new reactions in which racemic compounds were obtained with classical chiral ligands, and further research development is expected in the future.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉合成

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成では privileged catalysts and ligands と呼ばれる汎用性の高い不斉場をもつ触媒と配位子がある (図1)。しかし一方で、これら分子群の研究室から工業レベルでの成功は、“これら不斉触媒または配位子で高エナンチオ選択性がでないならば不斉化はもはや無理” という触媒的不斉合成の無意識の限界点を作り出している。

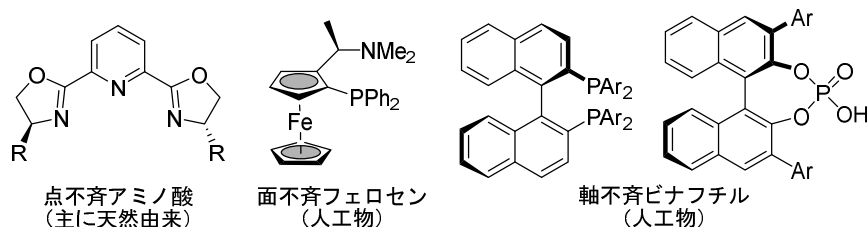


図1. 汎用される不斉配位子・触媒

研究代表はその背景を探るために、2017年にアメリカ化学会誌上で発表された触媒的不斉合成法の全101報について用いられている不斉源を分析した (図2)。その結果研究目的で述べた通り、軸不斉ビナリールとフェロセン類とアミノ酸・アミノアルコールが全体の6割を占めていた。その他もジアミン・市販のキラルホスフィン配位子・シンコナルカロイド・TADDOL など入手容易で古くから用いられてきた不斉源が大半を占めた。この十年で汎用されるようになった不斉源としてはスピロビインダンが唯一といえる。またこれら報告の国別内訳は図右の円グラフの通りで、不斉触媒開発で世界をリードしてきた日本からは全体の10%に留まっており、中国の勢いが顕著である。

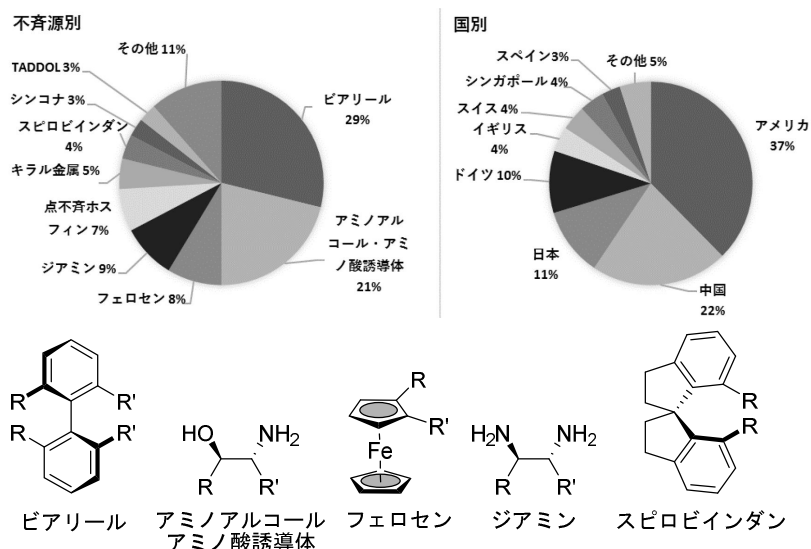


図2. 2017年にJACSに掲載された触媒的不斉合成研究の不斉源と国別割合

2. 研究の目的

図1に示すように現在汎用性があるとされている不斉触媒・配位子の多くが、不斉源として点不斉アミノ酸・面不斉フェロセン・軸不斉ビナリールのいずれかを利用している。これら不斉源は触媒的不斉合成の創成期に確立された古典的なものであるにも関わらず、いまだに新たな不斉触媒反応を開発する際の主たる選択肢である。この事実に対し研究代表は、“古典的不斉場が効かない触媒反応は不斉化困難と認識され、研究が停滞しているのではないか?”、また“次々生まれてくる新しい反応に対応しきれないのでは?”という「問い」を立てた。本研究を通して、独自にデザインされた不斉源を持つ触媒・配位子がこの限界点を越える選択肢となることを、不斉化が困難とされている様々な触媒反応に適用することで証明し、この問いに答えることとした。またそれにより触媒的不斉合成という日本が常に世界をリードしてきた分野で新たな競争力を与え (図1の分子はすべて日本で開発) その世界的優位を保ち続けることを目指した。

3. 研究の方法

本研究の目的は、その「問い」に対する「答え」として“新しい不斉源のデザインと、高エナンチオ選択的反応の実現による汎用性の証明”を行うことであった。鍵となる新たな不斉源としては**図3**に示すようにインダノールを提案した。この分子デザインはこれまでの研究代表らの硫黄ラジカルならびにセレン触媒開発において独自に創造されたものであり、最近ヨウ素触媒への展開まで実現しているものである。このインダノール分子デザインの特徴としては、触媒活性点近傍に置換基が配置(R')、触媒構造の多様化が容易(RからR'')、剛直な不斉環境の三点が挙げられる。

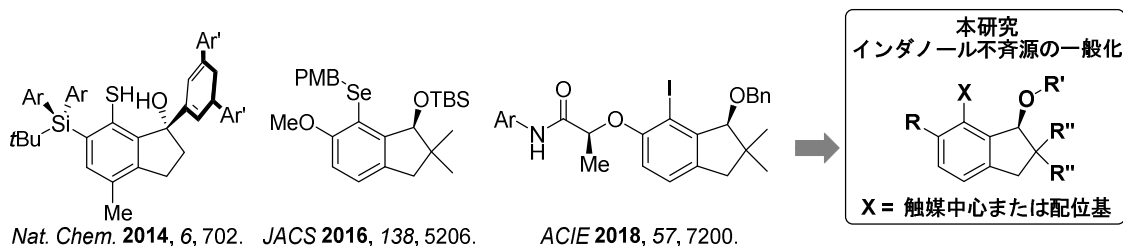


図3．研究代表らが開発したインダノール型不斉触媒

4．研究成果

まずすでに開発済みであったキラルセレン触媒やキラルヨウ素触媒のさらなる発展として、これら触媒の効率的合成手法の開発と、適用反応系の拡張を行った。具体的にはすべての基礎となる光学活性インダノールの効率的合成法開発に取り組み、数十 mmol スケールで実施可能な合成法を確立した。この合成法に基づき、キラルセレン触媒の合成法も見直し、新たなキラルジセレン触媒の創出を達成した (*Synlett* 2019, **図4**)。このキラルジセレン触媒を用いることで、現在までに不斉ラクタム化、分子間アリル位クロロ化・オキシ化・アミノ化を高エナンチオ選択的に実施することに成功しており、今後論文発表していく予定である(一部は学会発表済み)。また光学活性インダノールの大量合成が可能になったことで、キラルヨウ素触媒反応においても飛躍的進歩が見られた。これまで 30%程度のエナンチオ選択性しか実現されてこなかったアニリド類の脱芳香族ヒドロキシル化において、この非古典的不斉場を利用したキラルヨウ素触媒を最適化することで、最大 95% ee と優れた選択性が達成された (*Asian J. Org. Chem.* 2021)。これら成果によりインダノールの非古典的不斉反応場としての有効性を実証することに成功した。

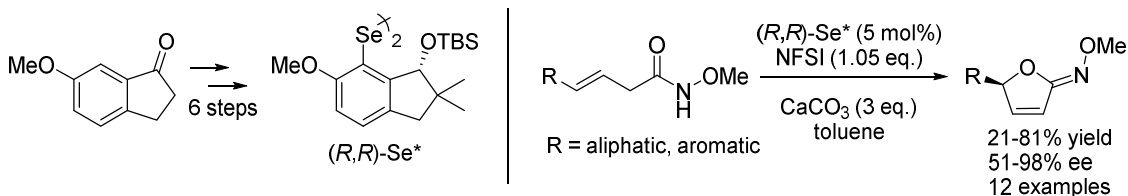


図4．キラルセレン触媒の効率的合成とイミノラクトン化への展開

さらにインダノール上にリンを導入することにより、不斉配位子化することにも取り組んだ。キラル触媒反応に用いた場合においては現状優れたエナンチオ選択性を発現するには至っていないが、このキラルリン化合物を有機触媒として用いた不斉環化反応では極めて優れたエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功している(未発表)。

これらインダノールを非古典的不斉反応場として利用した各種不斉触媒反応開発に成功する一方で、さらに新たな不斉反応開発にも取り組んだ。その一つとして有機ヨウ素触媒によるアルケンの不斉アミノオキシ化反応が達成された。インダノール骨格を導入したキラルヨウ素触媒によって得られたエナンチオ選択性は中程度であったが、石原・Munizらによって開発されたキラルヨウ素触媒を用いることでアルケンの高エナンチオ選択的アミノオキシ化反応としてアメリカ化学会誌に発表するに至った (*J. Am. Chem. Soc.* 2021; *Synthesis* 2021)。

またこの反応開発の一環として、古典的不斉配位子では高エナンチオ選択性が実現できないような新たな遷移金属触媒反応の開発にも取り組んだ。その結果、脂肪鎖アルケンのアミノシアノ化反応が見出され、その成果をアメリカ化学会誌に発表するに至った (*J. Am. Chem. Soc.* 2022)。既存の不斉配位子を用いて本反応の不斉化を試みた際には、低いエナンチオ選択性しか達成できず、今後さらなる非古典的不斉反応場の開発を進めることにより、高エナンチオ選択的にこのアミノシアノ化反応を進行させる触媒系の実現を図っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 0件）

1. 著者名 Wata Chisato, Hashimoto Takuya	4. 巻 143
2. 論文標題 Organiodine-Catalyzed Enantioselective Intermolecular Oxyamination of Alkenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1745 ~ 1751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c11440	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 Wata Chisato, Hashimoto Takuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Organiodine-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Oxyaminations of Alkenes with N-(Fluorosulfonyl)carbamate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610768	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 Shimazaki Yuto, Wata Chisato, Hashimoto Takuya, Maruoka Keiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Enantioselective Hydrative para-De aromatization of Sulfonanilides by an Indanol-based Chiral Organiodine Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Otsuka Yuta, Shimazaki Yuto, Nagaoka Hitoshi, Maruoka Keiji, Hashimoto Takuya	4. 巻 30
2. 論文標題 Scalable Synthesis of a Chiral Selenium α -Acid Catalyst and Its Use in Enantioselective Iminolactonization of α,β -Unsaturated Amides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1679 ~ 1682
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1690109	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 Oe Yuno, Yoshida Ryuhei, Tanaka Airi, Adachi Akiya, Ishibashi Yuichiro, Okazoe Takashi, Aikawa Kohsuke, Hashimoto Takuya	4. 巻 144
2. 論文標題 An <i>N</i> -Fluorinated Imide for Practical Catalytic Imidations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2107 ~ 2113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c13569	査読の有無 無
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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 綿 智理、橋本 卓也
2. 発表標題 キラル有機ヨウ素触媒によるアルケンの分子間不斉アミノオキシ化反応の開発
3. 学会等名 第80回関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綿智理、橋本卓也
2. 発表標題 3価の有機ヨウ素試薬を用いたアルケンの分子間syn-アミノオキシ化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚祐太、橋本卓也
2. 発表標題 セレン触媒によるエナンチオ選択的アリル位アミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://www.chiba-u.jp/general/publicity/press/files/2020/20210127iodine.pdf>

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