

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23750104

研究課題名（和文）実用的不斉触媒プロセスを指向した新規炭素-炭素結合生成反応の開発

研究課題名（英文）Development of Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reactions for Application to Industrial Process

研究代表者

相川 光介 (Aikawa Kohsuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：30401532

研究成果の概要（和文）：

「実用的不斉触媒プロセスを指向した新規炭素-炭素結合生成反応の開発」という研究課題名の下、様々な新規炭素-炭素結合生成反応の開発にチャレンジした結果、世界で初めて安定なオキセテンを生成する[2+2]環化付加反応を見出した。この反応は、カチオン性パラジウム触媒存在下、トリフルオロピルベートとアルキン化合物を作用させることにより、光学活性な含CF₃オキセテン化合物が高い化学収率及び光学収率で得られる。様々な官能基を導入したアルキンを用いて検討を行った結果、脂肪族、芳香族、また電子吸引基であるエステル、アルデヒド、CF₃、さらにヨウ素やピナコールボラン、シランを含む基質において問題なく高い化学収率、エナンチオ選択性で対応するオキセテンを得ることができた。

研究成果の概要（英文）：

I have succeeded in highly enantioselective and atom-economical reactions, especially [2 + 2] cycloaddition of diverse array of alkynes with trifluoropyruvate using chiral dicationic BINAP-Pd catalyst to provide the unprecedentedly stable oxetene derivatives. The reaction takes place with good-to-excellent yields and various substituents on the internal alkynes. This catalytic process offers not only the first synthetic method of stable oxetene derivatives but also new entry to oxetenes as a novel chiral trifluoromethyl building block for pharmaceuticals and agrochemicals.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：不斉合成・反応・炭素-炭素結合生成反応

1. 研究開始当初の背景

(1)キラル Lewis 酸触媒を用いる触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応

現代社会において欠かすことのできない医薬品及び機能性材料の供給の大部分は、有機合成の技術によって支えられている。現代の有機合成において、光学活性化合物を選択的に作り分ける均一系金属錯体を用いた触媒的不斉合成の開発が必要不可欠であるこ

とは、2001年にノーベル化学賞を野依、Sharpless、Knowlesらが受賞したことから明白である。しかし、その受賞対象は不斉酸化、還元といった官能基変換反応であり、有機合成の根幹をなす炭素-炭素結合生成反応(CCF)の不斉触媒化は、現代の有機合成技術をもってしてもなお未開拓な領域が数多く存在している。このCCFの開発研究におい

て中心的な役割を担うキラルLewis酸触媒については、それを用いた優れた反応がこれまで数多く報告されてはいるが、基質/触媒(S/C)比は通常20-100程度であり実用的不斉触媒プロセスへの展開とは程遠い。このような学術的背景のもと、我々は高周期遷移金属錯体をキラルLewis酸触媒とするいくつかのCCFの開発に成功しており、触媒的不斉エン反応では実用的プロセスに耐えうる超効率的な不斉合成を実現させた(国際出願番号PCT/JP2007/74290)。これらの反応は無溶媒で効率的に進行し、触媒量0.002 mol%条件下、ほぼ定量的な収率かつ光学的に純粋な生成物を得ることができる。

(2) ビフェニル骨格を有するジホスフィン配位子(BIPHEPs)の不斉触媒反応への応用
一方、これまで我々は、容易に誘導体合成可能なビフェニル骨格を有するジホスフィン配位子(BIPHEPs)の軸不斉制御及び不斉触媒反応への応用について精力的に研究を行ってきた。この配位子はBINAPのようなatropisomericな配位子とは異なり、再結晶などの光学分割を行うことなく光学的に純粋なジカチオンパラジウム触媒へと導くことができる。得られた触媒は、反応系内でラセミ化することなく軸不斉を安定に保持することができる。驚くべきことに、触媒的不斉エン反応において3, 3'位に置換基を有するBIPHEPsの中には光学的に純粋なBINAPを上回る化学収率及び光学収率を与えるものをいくつか見出す事ができた。このような研究結果は、BIPHEPs配位子を様々な不斉触媒反応に適応させることが可能であることを示しており、これまでラセミ配位子やラセミ触媒を光学分割するのに苦労してきた工業的不斉合成プロセスを飛躍的に発展させる可能性を持っている。

上述した2つの研究結果から、種々の誘導体合成を可能とする不斉触媒設計技術を用いて、廃棄物を最小限に抑えたこれまでに類のない超効率的な新規触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応に展開するという本研究への着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、高付加価値な生成物(ファインケミカル)を創造する新規な触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応を開発するとともに、高い触媒回転率(基質/触媒比1,000以上)の

達成を基盤とするこれまでに類のない超効率的な不斉合成技術を開発することにある。この技術開発は世界の最先端を行く日本の医薬品や機能性材料の開発を土台から支える革新的なキラルテクノロジーになり得る。

3. 研究の方法

重要医薬品中間体となり得る光学活性化合物を超効率的に合成するために、これまでの研究対象であったエン反応のみならず有機ケイ素化合物を用いる(ヘテロ)アリール化、イン反応、オキセテン合成反応、アルキンを用いる逆電子要請型Diels-Alder反応など種々の新規触媒的不斉CCFに展開する。これらすべての反応は、反応の前後で失う原子がなく「原子効率」に極めて優れている。さらに、使用するBIPHEPs-Pd錯体の触媒量の目標をS/C=>1000に設定し、BIPHEPs誘導体、基質の詳細な検討は勿論のこと、溶媒や温度等の反応条件は徹底的に検討し、超効率的な触媒的不斉合成法をこれらの反応系で確立する。

4. 研究成果

平成23年度の研究では「反応媒体が不斉触媒反応に与える効果」という視点に重きを置き、Lewis酸強度の調整、不斉配位子の選択、反応基質のスクリーニング等について詳細に検討し、エン反応以外の触媒的不斉CCF反応に応用展開することを目指した。その結果、これまでに前例のない[2+2]環化付加反応、即ちオキセテン生成反応(up to S/C=1000)を見出すことに成功した。この反応は、トリフルオロピルベートとアルキン化合物を作用させることにより、光学活性な含CF₃オキセテン化合物が高い化学収率及び光学収率で得られる。これは、光学活性なオキセテン化合物を合成・単離した世界で初めての例である。様々な官能基を導入したアルキンを用いて検討を行った結果、脂肪族、芳香族、また電子吸引基であるエステル、アルデヒド、CF₃、さらにヨウ素やピナコールボラン、シランを含む基質において問題なく高い化学収率、エナンチオ選択性で対応するオキセテンを得ることができた。さらに有機ケイ素化合物を用いる(ヘテロ)アリール化反応を開発することにも成功した。この反応は極めて高活性であり最高TON23000を達成した。

平成24年度では、世界で初めて不斉カルボ

ニル-イン反応の開発に成功した。この反応はパラジウム触媒存在下、アセチレンとトリフルオロピルベートを反応させることにより高い立体選択性で対応するイン生成物、即ちアレニルアルコールが得られる。現在のところ、低収率な反応であるため今後反応条件等の改善が必要とされる。一方、反応点が遠隔位に存在するイノンの不斉Diels-Alder反応に関する検討も行った。この反応はその不斉誘起の困難さゆえにこれまで数例しか報告例がなく、また既存の報告例すべてが基質適応範囲に問題を抱えていた。検討の結果、嵩高いDTBM-SEGPHOS配位子を有するカチオン性キラルパラジウム触媒を用いた場合に末端がシリル基の場合はもちろん、既存の系では収率に問題のあった末端にアルキル基を有する基質に関しても良好な収率及び選択性で生成物が得られることが分かった。また、この反応において特筆すべき点として、嵩高い配位子を用いた場合と嵩低い配位子を用いた場合において生成物の立体選択性が逆転するという特徴が挙げられる。この挙動に関してDFT計算を用いた分析を行った結果、この立体選択性の反転は嵩高い配位子が遠隔位において十分な立体効果を有しないことが原因で生じたジェンのエナンチオ面選択性の反転に依存している可能性が高いことが強く示唆された。

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6件)

1. Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami “Development of Catalytic Asymmetric Reactions Based on Chirally Flexible (*Tropos*) Ligands” *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* (Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi) **2012**, *70* (1), 45-58, 査読有.
2. Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami “Asymmetric Catalysis based on *Tropos* Ligands” *Chem. Commun.* **2012**, *48* (90), 11050-11069, 査読有.
3. Kohsuke Aikawa, Yoshitaka Miyazaki, Koichi Mikami “Stable Axial Chirality in Metal Complexes Bearing 4,4'-Substituted BIPHEPs: Application to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85* (2), 201-208, 査読有.
4. Kohsuke Aikawa, Yūta Hioki, Natsumi Shimizu, Koichi Mikami “Catalytic Asymmetric Synthesis of Stable Oxetenes via Lewis Acid-promoted [2 + 2] Cycloaddition” *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (50), 20092-20095, 査読有.
5. Koichi Mikami, Kohsuke Aikawa, Junpei Aida “Fragment-Based Reaction Discovery of Non-Ene-Type Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions: Catalytic Asymmetric Oxetane Synthesis by Screening Olefinic Reactants without Allylic Hydrogen” *Synlett* **2011**, (18), 2719-2724.
6. Kohsuke Aikawa, Kazuya Honda, Shunsuke Mimura, Koichi Mikami “Highly enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indole and pyrrole with β,γ -unsaturated α -ketoester catalyzed by chiral dicationic palladium complex” *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (50), 6682-6686.

1. [学会発表] (計9件) 浅井裕也、日置優太、相川光介、三上幸一、カチオン性キラルパラジウム触媒を用いた不斉ヘテロアリール化反応の開発と連続反応への展開、日本化学会第93春季年会、立命館大学 草津キャンパス、2013年3月23日
2. 清水なつみ、日置優太、相川光介、三上幸一、オキセテンの熱的開環反応によるトリフルオロメチル基を有する四置換オレフィンの立体選択的合成とその合成的応用、日本化学会第93春季年会、立命館大学 草津キャンパス、2013年3月22日
3. 相川光介、カチオン性パラジウム錯体を用いた触媒的不斉合成、日本化学会第93春季年会(若い世代の特別講演会)、立命館大学 草津キャンパス、2013年3月22日
4. 清水なつみ、相川光介、三上幸一、アセチレン化合物を求核剤とする触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発、日本

- 化学会第 92 春季年会、慶応義塾大学、2012 年 3 月 25 日
5. 本田和也、相川光介、三上幸一、カチオン性キラルパラジウム触媒を用いた不斉Diels-Alder反応の開発及びその選択性に関する計算化学的分析、日本化学会第 92 春季年会、慶応義塾大学、2012 年 3 月 25 日
 6. 相川光介、ジカチオン性パラジウム触媒を用いた不斉炭素-炭素結合生成反応の開発、有機合成化学協会関東支部 平成 23 年度若手研究者のためのセミナー(依頼講演)、東京農工大学、2011 年 10 月 22 日
 7. 相川光介、日置優太、清水なつみ、三上幸一、触媒的不斉炭素-炭素生成反応による光学活性含CF₃化合物の効率的合成法、第 35 回フッ素化学討論会、2011 年 9 月 27 日
 8. 清水なつみ、相川光介、三上幸一、アセチレン化合物を求核剤とする触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発、第 28

回有機合成セミナー、滝の湯(山形県)、2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日

9. 本田和也、相川光介、三上幸一、カチオン性キラルPd触媒を用いたアルキンを求電子剤とするDiels-Alder反応の開発、第 28 回有機合成セミナー、滝の湯(山形県)、2011 年 8 月 31 日-9 月 2 日

[その他]

ホームページ

<http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相川 光介 (Aikawa Kousuke)

東京工業大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号：30401532

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし