

平成 29 年 5 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410109

研究課題名(和文) 非ビアリール型軸不斉キラル化合物の創成と触媒的不斉反応へ利用

研究課題名(英文) Synthesis of non-biaryl compounds with axial chirality and their application to asymmetric reactions

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、炭素-窒素結合間に軸不斉を有する非ビアリール型キラル化合物の合成を行った。これまで1-アダマンチル基のような高い置換基を有する化合物において、軸不斉が発現することが知られていたが、本研究において、t-ブチル基や2-アダマンチル基のような置換基においても軸不斉が発現することを見出した。さらに、それらの光学分割にも成功し、パラジウム触媒を用いた触媒的不斉反応の不斉配位子として、利用可能であり、生成物が高いエナンチオ選択性で得られることを明かにした。以上のように、本研究を推進することで、不斉合成の分野の発展に大きく貢献することができた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found the non-biaryl type axially chiral compounds with t-butyl group or 2-adamantyl group instead of 1-adamantyl group. These compounds have stable axial chirality at carbon-nitrogen bond. We successfully obtained the optical active compounds with high enantiomer excesses by the optical resolution of these racemic compounds using chiral HPLC. We also used them as chiral ligands for the catalytic asymmetric reactions such as palladium catalyzed asymmetric allylic alkylations of allylic esters with dialkyl maltase and indoles in good yields with good to high enantioselectivities.

研究分野：有機合成化学

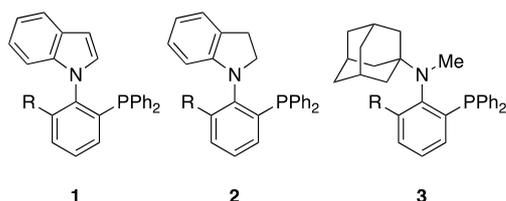
キーワード：不斉反応 不斉配位子 パラジウム触媒 軸不斉 アミノホスフィン

1. 研究開始当初の背景

極微量の不斉源から大量の目的とするキラル化合物を合成することが可能な触媒的不斉合成は、1980年代からの目覚ましい発展により、我々が高度文明を維持するために必要不可欠な手法となった。しかしながら、かの有名なBINAPを配位子として用いても高い立体選択性を得ることが不可能な場合が存在する。従って現在でも新しい不斉配位子の開発は重要である。

一方、炭素-窒素結合間に軸不斉を持つキラル有機分子の合成は一般的に困難である。この理由としては、BINAPのように炭素-炭素結合間に軸不斉を持つ化合物と比較してラセミ化が進行し易いため、その光学活性体としての存在が難しく、その構造設計が重要となるからである。Kamikawaらは面不斉を持つアレーン-クロムカルボニル化合物を利用し、炭素-窒素結合間に軸不斉を持つ*N*-アリーールインドール誘導体の合成を行っている。また、Kitagawaらは、キラルパラジウム触媒による触媒的不斉合成によって、光学活性な*N*-アリーールインドール誘導体を合成している。しかしながらいずれの場合においても、合成に焦点を当てており、合成したキラル有機分子の不斉配位子への利用などの応用については研究が行われていない。

本申請者は近年、炭素-窒素結合間に軸不斉を持つ*N*-アリーールインドール型アミノホスフィン(化合物1)及び*N*-アリーールインドリン型アミノホスフィン(化合物2)を合成し、それらが触媒的不斉反応の不斉配位子として利用できることを明らかにしてきた。また同じ絶対配置を有するそれぞれの化合物を用い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を行うと、反応メカニズムの違いから両エナンチオマーの生成物を作り分けができることを明らかにした。さらに最近、炭素-窒素結合間に軸不斉を持つ鎖状アミンである*N,N*-二置換アニリン型アミノホスフィン(化合物3)の合成を行った。化合物3は、化合物1や化合物2よりも、炭素-窒素結合間の軸不斉のラセミ化が進行しやすいと考えられたが、実際には*N*-アリーールインドリン型アミノホスフィン2よりも安定に存在することが実験により明らかとなり、触媒的不斉反応の不斉配位子として利用可能であることを見出した。



2. 研究の目的

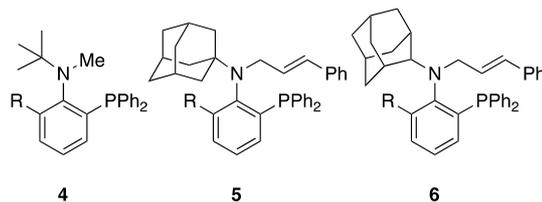
本研究では、*N,N*-二置換アニリン型アミノホスフィン化合物3の類似体である鎖状アミンを合成し、パラジウム触媒などを用いた不斉反応の不斉配位子として利用可能であることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 化合物3の1-アダマンチル基を*t*-ブチル基に変換した化合物4を設計・合成することで、より立体障害の小さい新しい炭素-窒素結合間に軸不斉を持つキラル有機分子を合成し、触媒的不斉反応の不斉配位子として利用を試みた。

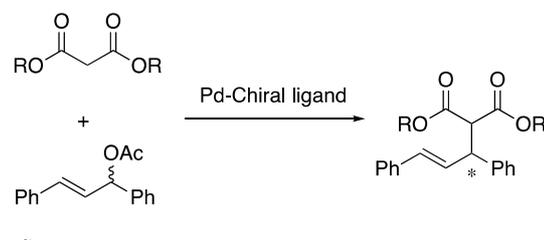
(2) 化合物3のメチル基をシンナミル基に変換した化合物5を設計・合成することで、触媒金属の配位位置を変化させた新しい炭素-窒素結合間に軸不斉を持つキラル有機分子を合成し、触媒的不斉反応の不斉配位子として利用を試みた。

(3) さらに(2)で開発した化合物の1-アダマンチル基を2-アダマンチル基に変換した化合物6を設計・合成することで、より立体障害の小さい新しい炭素-窒素結合間に軸不斉を持つキラル有機分子を合成し、触媒的不斉反応の不斉配位子として利用を試みた。



4. 研究成果

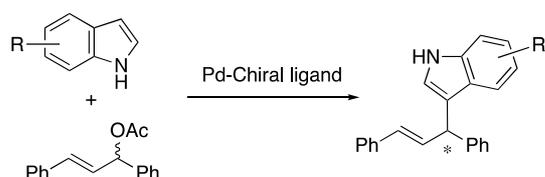
(1) 化合物4の合成を行ったところ、化合物3と比較して炭素-窒素結合間の軸不斉のラセミ化が進行しやすいものの、光学活性体として分割可能であり、またパラジウム触媒によるマロン酸誘導体の不斉アリル位アルキル化反応(式1)を行うと、化合物3の場合よりも触媒活性が高く、使用する触媒量の削減を達成できただけでなく、生成物のエナンチオ選択性も最高95%eeと、不斉誘起能も高い不斉配位子として利用可能であることを明らかにした。



式1

(2) 化合物5の合成を行ったところ、キ

ラル HPLC により容易に光学活性体として分割可能であり、ま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(式2)を行うと、生成物のエナンチオ選択性が最高 98%ee と高い不斉誘起能を有する不斉配位子であることを明らかにした。また、化合物 **3** を用いた場合に得られる生成物のエナンチオマー体が得られることが明らかとなった。この理由は、化合物 **3** の場合には、パラジウムがリンおよび窒素に配位しているのに対し、化合物 **5** の場合はリンおよびシナミル基のオレフィン部位に配位しているためであると考察した。



式 2

(3) 化合物 **6** の合成を行ったところ、化合物 **1 - 5** と比較して炭素-窒素結合間の軸不斉のラセミ化が進行しやすいものの、置換基 R が嵩高い場合には、光学活性体として分割可能であり、ま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(式2)を行うと、不斉配位子として利用可能であることを明らかにした。今後、基質の scope&limitations の検討を行う予定である。

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. Kohei Watanabe, Takashi Mino, Eri Ishikawa, Miyu Okano, Tatsuya Ikematsu, asushi Yoshida, Masami Sakamoto, Kazuki Sato and Kazuhiro Yoshida, Synthesis of o-Allyloxyethynylbenzene Derivatives via Cu-Catalyzed Suzuki-Miyaura-Type Reaction and Their Transformations for Heterocyclic Compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 2359-2368. DOI: 10.1002/ejoc.201700217 審査有
2. Takashi Mino, Kenji Nishikawa, Moeko Asano, Yamato Shima, Toshibumi Ebisawa, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, Chiral N-1-Adamantyl-N-trans-cinnamylaniline Type Ligands: Synthesis and Application to Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Indoles, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 7509-7519. DOI: 10.1039/C6OB01354F 審査有

3. Takashi Mino, Kazuki Miura, Hiroyuki Taguchi, Kohei Watanabe, Masami Sakamoto, BICMAP- rhodium(I)-catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to coumarins, *Tetrahedron: Asymm.*, 2015, 26, 1065-1068. DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.08.005 審査有
4. Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, Yoji Hori, Takashi Mino, Masami Sakamoto, BINOL-Al Catalysed Asymmetric Cyclization and Amplification: Preparation of Optically Active Menthol Analogs, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13, 5817-5825. DOI: 10.1039/C5OB00433K 審査有
5. Takashi Mino, Minato Asakawa, Yamato Shima, Haruka Yamada, Fumitoshi Yagishita, Masami Sakamoto, Chiral N-(tert-butyl)-N-methylaniline type ligands: Synthesis and application to palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron*, 2015, 71, 5985-5993. DOI: 0.1016/j.tet.2015.01.027 審査有
6. 三野 孝, 軸性キラルN-アリール環状アミンの開発と応用, *化学工業*, 2015, 66, 116-124 審査無

[学会発表](計12件)

1. 日本化学会第97春季年会, 2017年03月17日, 横浜, 2-アダマンチル基を有する軸不斉アミノホスフィン配位子の合成と利用, 三野 孝・海老澤利文・吉田泰志・坂本昌巳
2. 日本化学会第97春季年会, 2017年03月16日, 横浜, キラルアミンを不斉源とするP,オレフィン型不斉配位子の合成とその利用, 三野 孝・養田純平・海老澤利文・斉藤 博則・田中純矢・吉田泰志・坂本昌巳
3. 第60回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 2016年10月29日, 網走, 複素環化合物合成を指向したo-アリロキシエチニルベンゼン誘導体の変換反応, 渡邊康平・三野 孝・石川絵梨・岡野美優・吉田泰志・坂本昌巳・佐藤一樹・吉田和弘
4. 第63回有機金属化学討論会, 2016年09月16日, 東京, 2-アダマンチル基を有する軸不斉キラルアミノホスフィン配位子の合成とその応用, 海老澤 利文・三野 孝・吉田 泰志・坂本 昌巳
5. Molecular Chirality Asia 2016, 2016年04月21日, 大阪, Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Axially

Chiral Ligands with Cinnamyl Group ,
Takashi Mino, Toshibumi Ebisawa, Moeko
Asano, Yamato Shima, Yasushi Yoshida,
Masami Sakamoto

6. 日本化学会第96春季年会, 2016年03月
24-27日, 京都, 2- アダマンチル基を有す
る軸不斉キラルアミノホスフィン配位子
の合成とその応用, 三野 孝・海老澤 利
文・吉田 泰志・坂本 昌巳
7. 日本化学会第96春季年会, 2016年03月
24-27日, 京都, シンナミル基を有する軸
性キラル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, 三野 孝・島 大和・海老
澤 利文・吉田 泰志・坂本 昌巳
8. 2015環太平洋国際化学会議, 2015年12月
15-20日, ホノルル(米国), Chiral *N*-(tert-
butyl)-*N*-methylaniline type ligands:
Synthesis and application to palladium-
catalyzed asymmetric allylic alkylation ,
Takashi Mino, Minato Asakawa, Yamato
Shima, Masami Sakamoto
9. The 13th International Kyoto Conference on
New Aspects of Organic Chemistry, 2015年
11月09-11日, 京都, Synthesis and
Application of Axially Chiral
Aminophosphines with *t*-Butyl Group ,
Takashi Mino, Minato Asakawa, Yamato
Shima, Masami Sakamoto
10. 日本化学会第95春季年会, 2015年03
月29日, 船橋, シンナミル基を有する軸
性キラル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, 三野 孝・朝野 萌子・海老
澤 利文・西川 健士・坂本 昌巳
11. 第 61 回 有機金属化学討論会,
2014年09月25日, 博多, シンナミル基を
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, 朝野 萌子・三野
孝・西川 健士・八木下 史敏・坂本 昌
巳
12. Symposium on Molecular Chirality
2014, 2014年06月07日, 仙台, *t*-ブチル基
を有する軸不斉キラルアミノホスフィン
の合成とその応用, 三野 孝・浅川 源・
山田 遥・八木下史敏・坂本昌巳

〔その他〕

ホームページ等

[http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonfra
me_top.html](http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html)

6. 研究組織

(1)研究代表者

三野 孝 (TAKASHI MINO)

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

(4)研究協力者

なし