螺旋空間を利用した新規不斉リン配位子の開発と不斉触媒反応への応用

白井一晃

Development of New Chiral Phosphine Ligands with Helical Environments
and Their Application in Asymmetric Catalytic Reactions

Kazuteru Usui

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University;
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan.*

(Received June 27, 2017)

The design and development of new chiral ligands to enable precise stereocontrol in a wide variety of reactions is one of the most important branches of organic synthesis. To date, the development of hybrid ligands containing both σ -donating and π -donating groups has attracted considerable attention, with unprecedented reactivities and stereoselectivities being observed. Therefore to develop efficient hybrid chiral ligands with novel structural motifs, we envisage that helicene would be a suitable π -donor efficiently to construct a helical environment around a metal center. In this context, we herein describe our recent efforts to develop a series of novel chiral [5] helicene-derived phosphine ligands (**L1**, with a 7,8-dihydro [5] helicene core structure, and **L2**, with a fully aromatic [5] helicene core structure). The prepared ligands, and in particular **L1**, were found highly effective in the asymmetric allylation of 1,3-diphenylallyl acetate with indoles and etherification with alcohols. Furthermore, in the asymmetric Suzuki-Miyaura coupling reaction, **L2** exhibited excellent enantioselectivities. Finally, density functional theory studies were employed to propose a model that accounts for the origin of such high enantioselectivity in these reactions.

Key words—helicene; helix; phosphine ligand; asymmetric allylation; Suzuki-Miyaura cross-coupling

1. はじめに

触媒的不斉合成法は、効率よく光学異性体をつくり分ける無駄の少ない合理的な技術であり、これまでに BINAP に代表されるようなヘテロ原子を配位点とする様々な不斉配位子の利用が一般的であった。^{1,2)} これら従来型の不斉配位子に加えて、近年は金属との π 錯体の形成が可能なアルケンやアレーンを配位部位として含む不斉配位子が注目されている。³⁻⁶⁾ なかでも、2つの配位点に異なる電子的性質 (σ 電子供与性と π 電子供与性) を有するハイブリッド型配位子を用いた遷移金属触媒において、従来にない反応性や立体選択性が発現することが見い出されている。⁷⁻¹⁵⁾ このような背景の下、筆者らは、堅牢な螺旋 π 共役構造と特異な電子環境を兼ね備えるヘリセン分子に着目し、これを不斉素子と

した新たなハイブリッド型不斉配位子の開発を着想した。ヘリセンは、複数の芳香環がオルト位で縮環した多環式芳香族化合物群の総称であり、キラル機能性材料を始めとして不斉配位子・触媒としての幅広い応用が期待されている。¹⁶⁻²³⁾ それゆえに、既に多くの合成例が報告されているが、適切な位置に特定の官能基を導入できる精密合成法の開発は、ヘリセンの機能創出の面で重要な課題である。

筆者は、2009年度より、ヘリセン分子の螺旋キラリティーを利用した多角的な応用研究を目指し、これまでに塩化白金触媒を用いたアルキンの環化異性化反応によって、螺旋構造内部1位に官能基を有する[5]ヘリセン(螺旋構造内部置換型[5]ヘリセン)の構築とそれらの諸物性を明らかにしてきた。^{24,25)} 螺旋構造内部に官能基を有するヘリセン類はキラル配位子や不斉有機分子触媒の基本構造として注目されており、螺旋構造内部置換型[5]ヘリセンを効率的に合成できる手法を開発できたことは、これを基盤とした新たな配位子設計・合成を進める上で大きな突破口となった。

九州大学大学院薬学研究院 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

e-mail: usui@phar.kyushu-u.ac.jp

本総説は、平成28年度日本薬学会九州支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. Timeline Representing the Development of Various Chiral Helicene-based Phosphorous Ligands That Are Suitable for Use in Asymmetric Catalytic Reactions

本総説では、上記方法を鍵工程とした [5]ヘリセン型ホスフィン配位子の設計・合成、単結晶 X 線構造解析及び諸物性を概説し、得られた配位子の不斉パラジウム触媒反応への利用について紹介する。

2. [5]ヘリセン型ホスフィン配位子の設計と合成

2-1. ヘリセン型リン配位子の背景と設計概念

ヘリセンを不斉リン配位子として利用した例は、Reetz らによる先駆的な研究を含め、数々の不斉配位子が報告されている (Fig. 1).²⁶⁻²⁹⁾ この間、Takenaka らは、メソエポキシドの触媒的不斉開環反応において 1-アザヘリセン *N*-オキシド触媒が優れた立体選択性を与えることを明らかにし、螺旋構造内部空間を反応場とする分子設計の重要なマイルストーンとなった。³⁰⁾ その後、Starý ら、Marinetti ら、及び Tsujiyama らによっても螺旋構造内縁側にホスファイト基、ホスホール環、及びホスフィナイト基をそれぞれ有するキラルリン配位子が、各種不斉遷移金属触媒反応において有効であることが示されている。³¹⁻³³⁾ このように螺旋構造内縁部に配位点を有する数々の分子が報告されているが、螺旋中心軸に最も近い 1 位にリン原子を導入した配位子はいまだ合成されていなかった。

このような背景から、筆者は、従来にない論理的かつコンパクトな配位子として、[5]ヘリセンの螺旋構造内部 1 位に配位性官能基であるホスフィノ基を有するキラル配位子を設計した [Fig. 2(a)]. これまで開発されてきた配位子の多くは右巻き (*P*) と左巻き (*M*) の相互変換 (ラセミ化過程) に対し、高い反転障壁を有する縮合環数 (6 以上) の多

Fig. 2. Design of [5]Helicenyldiphosphine Ligands Based on Metal-arene Interactions

いヘリセン骨格を用いていることが特徴として挙げられる。一方、本配位子は、1 位に直結するホスフィノ基と末端に位置する芳香環との立体障害によって立体反転が制約されるため、[6]ヘリセンと同程度のラセミ化耐性を有することが見込まれる。^{24,34)} さらに、ホスフィンに加えて、ヘリセンの π 共役面も金属に対する配位点として機能することが予想され、リン-炭素単結合軸の自由回転の制限のみならず中心金属の電子構造と不斉環境を高度に

臼井一晃

九州大学大学院薬学研究院・助教 博士 (薬学)。北海道出身。2008 年九州大学大学院薬学府創薬科学専攻博士課程修了 (末宗 洋教授)。2008 年米国スタンフォード大学化学科博士研究員 (Eric T. Kool 教授)。2009 年 4 月より現職。2016 年日本薬学会九州支部学術奨励賞受賞。専門は有機化学。

Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of [5]Helicenylphosphine Ligands

制御できる配位子としての機能が期待できる。

具体的には, “7,8-ジヒドロ[5]ヘリセン型ホスフィン配位子 **L1**” 及び “[5]ヘリセン型ホスフィン配位子 **L2**” を設計した [Fig. 2(b)]. これら配位子は, 中心金属に配位した基質の配座自由度や電子構造が異なることが想起されるため, 目的とする反応に応じてこれら配位子を使い分けることができるものと考えた。

2-2. [5]ヘリセン型ホスフィン配位子の合成

ホスフィン配位子 **L1** 及び **L2** の構造的類似性に着目し, 7,8-ジヒドロ[5]ヘリセン **3** を共通中間体とする合成計画を立てた (Scheme 1)。すなわち, 1位にホスフィンオキシドを有する **3** を共通中間体とし, これを光学分割した後, ホスフィンオキシド部を還元処理することで光学活性なホスフィンに導けると考えた。また, **3** は 1-ブロモジヒドロ[5]ヘリセン **4** の臭素原子を足掛かりとした直接的な官能基変換により合成できると想定した。分子全体に大きな歪みがある **4** をいかに構築するかが鍵となるが, アルデヒド **6** から変換可能なアルキン **5** の塩化白金 (PtCl₂) 触媒による環化異性化反応によって合成することを計画した。

前述の合成戦略に基づき, 配位子の合成を検討した (Scheme 2)。まず, 市販のナフタレンと無水コハク酸との Friedel-Crafts アシル化反応により β 置換体 **7** を合成した。これを Wolff-Kishner 還元することで得られた **8** を, メタンスルホン酸中加熱することで環状ケトン体 **9** に変換し, さらに Vilsmeier-

Haack 反応によってクロロホルミル体 **10** に導いた。得られた **10** と 2-ブロモフェニルボロン酸 **11** のリガンドフリーなクロスカップリング反応では, 高化学選択的に反応が進行し, 期待した以上の収率で **6** を得ることができた。パラジウム触媒クロスカップリング反応における酸化的付加の化学選択性は炭素-ハロゲン (C-X) 結合の結合解離エネルギー (bond dissociation energy; BDE) に大きく依存する。³⁵⁾ 密度汎関数理論 (DFT) 計算により炭素-ハロゲン結合の BDE を計算した結果, **10** の C-Cl 結合の BDE ($\Delta H = 78.9$ kcal/mol) は **11** の C-Br 結合のそれよりも 1.5 kcal/mol ほど低く見積もられた。これは C-Cl 結合に対して 0 価パラジウムが選択的に酸化的付加し易い電子状態にあることを示唆しており, 隣接するホルミル基の電子吸引性効果によるものと考えられる。³⁶⁾

続いて, **6** を Ohira-Bestmann 試薬によりアルキン **5** に変換後, PtCl₂ 触媒による環化異性化反応条件に付すことで B 環部を構築し, ジヒドロ[5]ヘリセン構造を有する *rac*-**4** (ラセミ体) を得た。ついで, *sec*-BuLi とクロロジフェニルホスフィンを順次作用させた後に, 過酸化水素で処理することで所望の共通中間体 *rac*-**3a** を合成した。

Keglevich らによるホスホレン 1-オキシド体の分別結晶化法を基に,³⁷⁾ 様々な光学分割剤や分割条件を変えて *rac*-**3a** の分別結晶化を検討した。その結果, アセトニトリル中, 光学分割剤として spiro-TADDOL 誘導体 (–)-**12** を用いることで光学純度

Scheme 2. Synthesis of Chiral Phosphines **L1** and **L2**

の高い (*P*)-**3a** (>99% ee) を調製することができた。最後に、光学活性 (*P*)-**L1** は (*P*)-**3a** をトリクロロシランとトリエチルホスファイトを用いた還元条件に付すことで導いた。一方、(*P*)-**L2** は (*P*)-**3a** の DDQ による酸化的芳香族化と続く (*P*)-**3b** の還元により合成することに成功した。³⁸⁾

配位子の絶対配置は、円二色性 (CD) スペクトルを測定することで決定した。Fig. 3 に CD スペクトルの測定結果を示す。ジヒドロ[5]ヘリセン構造を持つ配位子 **L1** では、(*P*)-(+)体が 260 nm 付近に正の極大を、220 nm 付近に負の極大を示した。[5]ヘリセン構造を有する配位子 **L2** においては、

Fig. 3. Experimental and Calculated CD Spectra

(a) CD spectra of (*P*)-**L1** (black solid line), (*M*)-**L1** (black dashed line), (*P*)-**L2** (gray solid line), and (*M*)-**L2** (gray dashed line) in acetonitrile (1.0×10^{-5} M). (b) Calculated (CAM-B3LYP/6-31+G**//B97-D/6-31G*) CD spectra of (*P*)-**L1** (black solid line) and (*P*)-**L2** (gray solid line).

(*P*)-(+)体が 325 nm 付近に正の極大を、280 nm 付近に負の極大を示した。さらに時間依存密度汎関数理論 (Time-Dependent DFT) 計算により CD スペクトルの理論的予測を行ったところ、実測値とよい一致を示した。

2-3. 配位子のルイス塩基性評価 ホスフィン配位子 **L1** 及び **L2** について、電子供与性を評価した。ホスフィンの電子供与性を測定するための方法の 1 つに ^{31}P - ^{77}Se のカップリング定数 ($^1J_{\text{P-Se}}$ 値) を比較する方法が挙げられる。Taylor らは、リン原子上の孤立電子対の s 性が強くなり電気陰性度が高くなるにつれて (Bent 則)、言い換えるとルイス塩基性が低いほど $^1J_{\text{P-Se}}$ 値が相対的に大きくなることを提唱した。³⁹⁾ **L1** 及び **L2** に対応するホスフィンセレンド錯体を調製後、 $^1J_{\text{P-Se}}$ 値を ^{31}P NMR で測定した結果、**L1** は $^1J_{\text{P-Se}} = 749$ Hz (δP (v) 37.0 ppm), **L2** では $^1J_{\text{P-Se}} = 771$ Hz (δP (v) 37.9 ppm) を示したことから、リン原子上の電子密度が **L2** の方が低いことが明らかとなった。このことから、一般的な遷移金属触媒反応でみられる金属の酸化状態変化を伴

Fig. 4. X-ray Crystal Structures and Their Helical Pitch Values

(a) X-ray structures of **L1** and **L2**; the hydrogen atoms are omitted for clarity. (b) The helical pitch diameter of the ligands calculated using the 3D coordinates of the inner carbon atoms (C^{14} , C^{14a} , C^{14b} , C^{14c} , C^{14d} , and C^1). The left and right diagrams show the view along the helical axis and the side view of a (*P*)-helicene, respectively.

う過程のうち、**L1**は**L2**よりも酸化的付加に有利で、**L2**は**L1**よりも還元的脱離の過程に有利であると考えられる。

2-4. 配位子及び0価パラジウム錯体の単結晶X線構造解析と理論的考察 配位子 *rac*-**L1** 及び *rac*-**L2** を用いて CH_2Cl_2 -hexane 混合溶液から再結晶することで単結晶試料が得られた。単結晶X線構造解析を行ったところ、それぞれ空間群 *P*-1 に属する結晶であった [Fig. 4(a)]。続いて、ヘリセンの螺旋骨格内縁部に位置する炭素原子座標についてフィッティングを行い、螺旋のピッチ長を定量的に見積もった。その結果、予想通り **L1** (3.54–3.50 Å) の方が **L2** (3.39–3.34 Å) よりもピッチ長が伸びた螺旋構造を形成していることが明らかとなった [Fig. 4(b)]。この差は、触媒反応において、螺旋軸周りの基質の空間的な配置に影響を与えることが予想される。

続いて、パラジウムとの錯体構造中での配位子の立体配座と、リン-パラジウム-アレーン相互作用を検証するため、*rac*-**L1** を用いて0価パラジウム錯体の構造解析を試みた。*rac*-**L1** と $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot$

CHCl_3 を THF 中、50°C で加熱後、カラムクロマトグラフィーによる精製、続くアセトンからの再結晶によりパラジウムに対して **L1** とジベンジリデンアセトン (dba) が 1 : 1 で配位した0価パラジウム錯体 **13** の単結晶を得ることに成功した。構造解析の結果、期待通りパラジウムは、リン原子のみならず、ヘリセン骨格中の核間炭素 C^{8a} , C^{14b} と η^2 型で配位していることが明らかとなった [Fig. 5(a)]。 C^{8a} - C^{14b} 結合距離はメタルフリーのものよりも長くなっており [Fig. 4(a) vs. 5(a)]、この変化は Dewar-Chatt-Duncanson モデルに従ってパラジウムから C^{8a} - C^{14b} 結合の π^* 軌道への電荷移動が配位結合に含まれていることを示唆している。そこで、自然結合軌道 (natural bond orbital; NBO) 解析によりパラジウムと C^{8a} - C^{14b} 間の軌道相互作用による二次の摂動エネルギーを見積もった結果、パラジウムの d 軌道から C^{8a} - C^{14b} の反結合性軌道への逆供与による値が、 C^{8a} - C^{14b} の結合性軌道からパラジウムの d 軌道への供与の値に比べて大きくなっていることが示された [Fig. 5(b)]。このことから、Pd(0) [**L1**] 及び Pd(0) [**L2**] 錯体ではアレーン部の π 受容

Fig. 5. X-ray Structure and DFT Calculation of Pd(0) [L] Complex

(a) X-ray structure of Pd(dba) [L1] complex **13**; the hydrogen atoms and dba are omitted for clarity. (b) B3LYP/6-311G*/LANL2DZ//B3LYP6-31G*/LANL2DZ calculated second-order perturbation energies ($E^{(2)}$, kcal/mol) between the donor and acceptor NBOs of the Pd(0) [L1] and Pd(0) [L2] complexes.

体としての性格が比較的強い傾向にあると言える。このようなパラジウム-アレーン相互作用は、錯体構造の安定化に寄与していると考えられ、螺旋空間を反応場とする触媒システムへの展開に期待を抱かせた。

3. 不斉触媒反応への適用

3-1. パラジウム触媒不斉アリル位置換反応への適用 筆者らは、前章で合成した配位子 **L1**, **L2** をパラジウム触媒不斉アリル位置換反応に適用し、それぞれの不斉配位子としての機能評価を行った。⁴⁰⁻⁴²⁾ 1,3-ジフェニルアリルアセテート **14** に対して求核剤としてジメチルマロネート、さらにパラジウム触媒として π -アリルパラジウムクロリド二量体 $[PdCl(C_3H_5)]_2$ 、塩基として炭酸セシウム ($CsCO_3$) を用いて、室温下で反応を検討した (Scheme 3)。その結果、どちらの配位子も定量的に目的とする生成物を与え、特に **L1** を用いたとき、高いエナンチオ選択性 (99%, 94% ee) で所望のアリル化生成物 (**R**)-**15** を与えた。

本反応における **L1** の有用性を評価するため、その他の求核種を用い、それらの適用範囲を精査した。まず、各種アルコールを求核種として用いた不斉アリル位エーテル化反応を検討した [Table 1 (a)]。アリルアルコールを求核種とした場合を除いては、良好な化学収率及び高い不斉収率を与えた。続いて、創薬化学的に価値の高いインドールを求核剤とした不斉アリル位置換反応を検討した。これまで、**14** に対してインドールを求核種とした場合、

Scheme 3. The Pd-catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of **14**

Table 1. Pd-catalyzed Asymmetric Allylation of Indoles and Etherification of Alcohols^a

14	<p>Nucleophiles (2-3 equiv) [PdCl(C₃H₅)₂] (0.5 mol %) (<i>M</i>)-L1 (1 mol %) Cs₂CO₃ (2-3 equiv) CH₂Cl₂, r.t.</p>	16 or 17
a) The substrate scope by using <u>alcohols</u> as nucleophiles ^b
16a-e	16a: R = Bn 16b: R = Me 16c: R = Et 16d: R = allyl 16e: R = furfuryl	95% y, 96% ee (S) 80% y, 93% ee (S) 84% y, 90% ee (S) 61% y, 84% ee (S) 92% y, 94% ee (S)
b) The substrate scope by using <u>indoles</u> as nucleophiles ^c
17a-g	17a: R ¹ =R ² =R ³ =H 17b: R ¹ =Me, R ² =R ³ =H 17c: R ¹ =Ph, R ² =R ³ =H 17d: R ² =Me, R ¹ =R ³ =H 17e: R ² =OMe, R ¹ =R ³ =H 17f: R ² =Br, R ¹ =R ³ =H 17g: R ¹ =R ² =H, R ³ =Me	97% y, 99% ee (S) 99% y, 97% ee (S) 99% y, 96% ee (S) 99% y, 96% ee (S) 99% y, 96% ee (S) 99% y, 99% ee (S) 95% y, 96% ee (S)

^a Isolated yields. The ee values were determined by HPLC using a chiral column. The absolute configuration was determined by comparing the specific optical rotations with literature data. ^b Conditions for etherification: **14** (0.15 mmol), alcohol (0.45 mmol), Pd/(M)-**L1**=1.0 (1 mol% Pd), and Cs_2CO_3 (0.45 mmol) in CH_2Cl_2 (0.75 mL). ^c Conditions for allylation: **14** (0.15 mmol), indole (0.3 mmol), Pd/(M)-**L1**=1.0 (1 mol% Pd), and Cs_2CO_3 (0.3 mmol) in CH_2Cl_2 (0.75 mL).

高い化学収率と不斉収率を与える事例はごく限られており、Chan ら、Du らによって見出された非対称構造を有するハイブリッド配位子を用いた反応条件に留まっている。^{10,43)} 配位子 **L1** を用いて各種インドールとの反応を検討した結果、過去に報告されている類似反応に比べて本法が収率、立体選択性ともに著しく優れていることが証明された [Table 1 (b)].³⁸⁾

3-2. 不斉鈴木-宮浦カップリング反応への適用

筆者は、前節で述べた配位子 **L1**, **L2** の有用性をさらに検証する目的で、不斉鈴木-宮浦カップリング (Suzuki-Miyaura cross-coupling; SMC) 反応に展開した。⁴⁴⁾ 螺旋不斉を不斉源とした軸不斉を誘起

Table 2. Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Using (*P*)-**L1** and (*P*)-**L2**^a

Entry	L*	Pd	solvent	time (h)	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	L1	$Pd_2(dba)_3$	THF	48	30	83 (<i>R</i>)
2	L1	$Pd_2(dba)_3$	DCE	48	15	76 (<i>R</i>)
3	L1	$Pd_2(dba)_3$	DMF	48	trace	
4	L1	$Pd_2(dba)_3$	toluene	17	63	81 (<i>R</i>)
5	L1	$Pd(OAc)_2$	toluene	8	87	81 (<i>R</i>)
6	L1	$PdCl_2$	toluene	48	n.d. ^d	
7	L1	$Pd(PPh_3)_4$	toluene	48	trace	
8	L2	$Pd(OAc)_2$	toluene	4	97	95 (<i>R</i>)
9	L2	$Pd_2(dba)_3$	toluene	17	98	94 (<i>R</i>)
10 ^e	L2	$Pd(OAc)_2$	toluene	84	98	96 (<i>R</i>)

^a Conditions: Aryl bromide **18a** (0.1 mmol), arylboronic acid **19a** (0.2 mmol), (*P*)-**L***/Pd=1.2 (2 mol % Pd), and K_3PO_4 (0.3 mmol) in solvent (0.5 mL), 50 °C. ^b Yields were determined by ¹H NMR analysis of the reaction mixture containing the dehalogenated product following purification by column chromatography. ^c Determined by HPLC with a chiral column. ^d No desired coupling product was detected. ^e Reaction carried out at 30 °C.

した例は極めて少なく,⁴⁵⁾ ヘリセンの螺旋 π 空間での軸不斉誘起に興味を持たれる。不斉 SMC 反応によるビアリール誘導体の合成研究の先駆例としては、2000 年にフェロセン配位子を用いた Cammidge らの報告⁴⁶⁾と軸不斉ビナフチル配位子を用いた Buchwald らの報告が挙げられる。⁴⁷⁾ また、Buchwald らは、基質にパラジウムと相互作用するヘテロ原子を導入することでエナンチオ選択性が大幅に改善されることも報告している。^{47,48)} 近年では、Qin らや Tang らによるリン中心性不斉配位子も不斉 SMC 反応における立体選択性の発現に有用であることが示されている。^{49,50)}

筆者らは、ホスホナート基を有する臭化アリール **18a** と *o*-トリルボロン酸 **19a** とのカップリング反応に対して、(*P*)-**L1** を用いて反応条件の最適化を行った (Table 2)。その結果、パラジウム触媒として酢酸パラジウム $Pd(OAc)_2$ 、溶媒としてトルエン、塩基としてリン酸カリウム (K_3PO_4) を用いて、50 °C で反応を行うことで、生成物 **20aa** のエナンチオ選択性は 81% にまで向上した (Entries 1–4 vs. 5)。一方、**L2** を本反応に用いた場合では、収率 97%、95% ee と **L1** と比べ反応性、エナンチオ選択性共に大幅に向上した (Entries 5 vs. 8)。また、**L2** を用いた場合では反応時間の延長を伴うものの 30

Table 3. Substrate Scope of the Pd-catalyzed Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Reaction

℃でも反応が進行し、収率 98%, 96% ee という最もよい結果を与えた (Entries 8 vs. 10).

続いて、50℃の条件を最適化条件として、基質適用範囲を検討した。様々なアリールブロマイド **18a-d** と種々アリールボロン酸 **19a-f** とのカップリング反応を検討した (Table 3). 異なるホスホナート基を有するアリールブロマイド **18a-d** と *o*-トリルボロン酸 **19a** とのカップリングでは、所望の軸不斉体 (**20aa-20da**) を良好な化学収率かつ高い不斉収率で得た。また、最も不斉収率の高かった **18a** と種々アリールボロン酸 **19b-f** との反応を検討した結果、特に C² 位にエチル基を有する **19f** を用いた場合、不斉収率は 99% ee にまで向上した。興味深いことに、前節で述べた不斉アリル位置換反応で観察された結果とは逆に、本反応においてはヘリセン型の **L2** がジヒドロヘリセン型の **L1** よりも収率、エナンチオ選択性ともに高くなる傾向がみられた。³⁸⁾

3-3. 理論計算化学による不斉鈴木-宮浦カップリング反応の立体選択性発現機構の解析 前節の不斉 SMC 反応におけるヘリセンの螺旋キラリティーによる不斉誘起メカニズム並びに配位子の効果について理論的な解釈を得るため、エナンチオ選択性が決定される還元的脱離過程における遷移状態の計算を、DFT 法 (B97-D/6-31G*/LANL2DZ in toluene SMD) により行った。ここで配位子 [(*P*)-**L1**, (*P*)-**L2**] の違いにより立体選択性に顕著な差がみられた **18b** と **19a** の反応 (**20ba** の形成) に着目し、これを計算モデルとした。本反応では、パラジウム触媒に対する **18b** の酸化的付加によって中間体 **IM₁-A-D** が形成する [Fig. 6(a)]. このうちトランス影響の大きなホスフィノ基とアリール基がシスの関係になる 2 つの中間体 **IM₁-A-B** からトランスメタル化を経て、4 種のシス形錯体 (**IM₁-A_{anti}**, **IM₁-A_{syn}**, **IM₁-B_{anti}**, **IM₁-B_{syn}**) が主に形成されると考えた。この仮定のもと、これらの還元的脱離過程における各エナンチオマーへ通じる遷移状態を考慮し、合計 8 種の遷移状態構造の探索を行った。その結果、**L1** を用いた系では 7 種、**L2** を用いた系では 6 種の遷移状態が求められ、中でも **TS₆** と **TS₇** が *S* 体及び *R* 体を与える最も安定な遷移状態になることが示唆された。(*P*)-**L1** を用いた場合では、**TS₆** と **TS₇** のギブズ自由エネルギーの差は 0.9 kcal/mol であり、(*P*)-**L2** を用いた場合では、その差が 2.1

Fig. 6. Transition-state Structures and Activation Energies for the SMC Reactions

(a) Calculated relative Gibbs energy barriers (ΔG_{rel} , kcal/mol) in toluene at 298 K for the transition state structures. (b) Calculated transition state structures of **TS₆** and **TS₇** using (*P*)-**L1** and (*P*)-**L2**.

kcal/mol と見積もられ、いずれも *R* 体の生成が有利になることが示唆された。これらのエネルギー差は、遷移構造中のサイト A でのトリル基の水素原子と、ホスホナート基の P=O 二重結合の酸素原子との水素結合様式の違いによって説明される [Fig. 6(b)]. すなわち、**TS₇** で水素結合しているトリル基ベンゼン環部の sp² 水素は **TS₆** で水素結合しているメチル基の sp³ 水素より水素結合ドナーとしての働きが強いためであると考えられる。さらに、(*P*)-**L2** を用いた場合、サイト B において基質とヘリセン π 共役面との間で CH/ π 相互作用も確認された。この相互作用は基質の配座固定による立体化学制御に有効に働いている可能性があり、**TS₆**-**TS₇** 間の相対エネルギー値が **L1** よりも大きくなっている要因として考えられる。これらのエネルギー差に基

づくボルツマン分布から予想されるエナンチオマー過剰率は実験事実と合致することからも、本計算方法は極めて反応事象を精密に捉えていると言える[L1 (実験値: 60% ee, 計算値: 62% ee), L2 (実験値: 90% ee, 計算値: 91% ee)]. 以上, 本研究で得られた知見は, 螺旋 π 共役系を反応場とする触媒の新たな設計指針になり得ることが期待される。

4. おわりに

以上のように筆者らは独自の作業仮説に基づいて、ヘリセンの螺旋 π 共役構造を不斉素子とした新規キラル配位子 (L1, L2) の設計・合成に成功した。さらに、パラジウム触媒による不斉アリル位置置換反応及び不斉鈴木-宮浦カップリング反応への展開を通じて、これら配位子が公知の配位子を凌駕する高い不斉誘起能機能を有していることを明らかにした。また、単結晶 X 線構造解析及び理論化学計算によっても、ヘリセンの π 共役面も配位部位として機能することを解明し、中心金属とヘリセン π 共役面との間で生じる相互作用が不斉触媒反応における反応性や立体化学制御に関与している重要な知見を得ることができた。

本成果は螺旋構造を不斉場とする触媒が極めて有効であることを示す proof-of-concept となるものであり、医薬化学的利用価値が高い種々の光学活性誘導体の創薬研究への展開が期待できる。

謝辞 本稿で紹介した研究は、九州大学大学院薬学研究院薬物分子設計学分野にて行われたものであり、終始温かいご指導、ご鞭撻を賜りました末宗洋名誉教授に深謝申し上げます。有益なご議論と協力を下さいました平井 剛教授、九州大学先端物質化学研究所の友岡克彦教授、井川和宣助教に心よりお礼申し上げます。また、本研究成果は共同研究者の献身的な努力によって得られたものであり、山本耕介博士 (現 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科助教)、清水貴士氏を始めとする学生諸氏に心から感謝いたします。最後に本研究は日本学術振興会の科学研究費補助金 [若手研究(B)16K18846]、宇部興産学術振興財団、及び物質・デバイス領域共同研究拠点からの援助により遂行されたものであり、関係諸機関に感謝いたします。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Yoon T. P., Jacobsen E. N., *Science*, **299**, 1691–1693 (2003).
- 2) “Privileged Chiral Ligands and Catalysts,” ed. by Zhou Q.-L., Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 3) Glorius F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **43**, 3364–3366 (2004).
- 4) Johnson J. B., Rovis T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **47**, 840–871 (2008).
- 5) Defieber C., Grützmaier H., Carreira E. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **47**, 4482–4502 (2008).
- 6) Shintani R., Hayashi T., *Aldrichim. Acta*, **42**, 31–38 (2009).
- 7) Maire P., Deblon S., Breher F., Geier J., Böhrer C., Rüegger H., Schöenberg H., Grützmaier H., *Chemistry*, **10**, 4198–4205 (2004).
- 8) Shintani R., Duan W.-L., Nagano T., Okada A., Hayashi T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**, 4611–4614 (2005).
- 9) Liu Z., Du H., *Org. Lett.*, **12**, 3054–3057 (2010).
- 10) Cao Z., Liu Y., Liu Z., Feng X., Zhuang M., Du H., *Org. Lett.*, **13**, 2164–2167 (2011).
- 11) Kočovský P., Vyskočil Š., Císařová I., Sejbál J., Tišlerová I., Smrčina M., Lloyd-Jones G. C., Stephen S. C., Butts C. P., Murray M., Langer V., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7714–7715 (1999).
- 12) Barder T. E., Walker S. D., Martinelli J. R., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4685–4696 (2005).
- 13) Pratap R., Parrish D., Gunda P., Venkataraman D., Lakshman M. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12240–12249 (2009).
- 14) Huang Z., Chen Z., Lim L. H., Quang G. C. P., Hirao H., Zhou J. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **52**, 5807–5812 (2013).
- 15) Pregosin P. S., *Coord. Chem. Rev.*, **252**, 2156–2170 (2008).
- 16) Chen C.-F., Shen Y., “Helicene Chemistry: From Synthesis to Applications,” Springer, Berlin, 2017.
- 17) Shen Y., Chen C.-F., *Chem. Rev.*, **112**, 1463–1535 (2012).
- 18) Gingras M., *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 968–1006

- (2013).
- 19) Gingras M., Félix G., Peresutti R., *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 1007–1050 (2013).
- 20) Gingras M., *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 1051–1095 (2013).
- 21) Bosson J., Gouin J., Lacour J., *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 2824–2840 (2014).
- 22) Aillard P., Voituriez A., Marinetti A., *Dalton Trans.*, **43**, 15263–15278 (2014).
- 23) Narcis M. J., Takenaka N., *Eur. J. Org. Chem.*, 21–34 (2014).
- 24) Yamamoto K., Okazumi M., Suemune H., Usui K., *Org. Lett.*, **15**, 1806–1809 (2013).
- 25) Usui K., Yamamoto K., Shimizu T., Okazumi M., Mei B., Demizu Y., Kurihara M., Suemune H., *J. Org. Chem.*, **80**, 6502–6508 (2015).
- 26) Reetz M. T., Beuttenmüller E. W., Goddard R., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3211–3214 (1997).
- 27) Reetz M. T., Sostmann S., *J. Organomet. Chem.*, **603**, 105–109 (2000).
- 28) Nakano D., Yamaguchi M., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4969–4971 (2003).
- 29) Monteforte M., Cauteruccio S., Maiorana S., Benincori T., Forni A., Raimondi L., Graiff C., Tiripicchio A., Stephenson G. R., Licandro E., *Eur. J. Org. Chem.*, 5649–5658 (2011).
- 30) Takenaka N., Sarangthem R. S., Captain B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 9708–9710 (2008).
- 31) Krausová Z., Sehnal P., Bondzic B. P., Chercheja S., Eilbracht P., Stará I. G., Šaman D., Starý I., *Eur. J. Org. Chem.*, 3849–3857 (2011).
- 32) Yavari K., Aillard P., Zhang Y., Nuter F., Retailleau P., Voituriez A., Marinetti A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **53**, 861–865 (2014).
- 33) Tsujihara T., Inada-Nozaki N., Takehara T., Zhou D.-Y., Suzuki T., Kawano T., *Eur. J. Org. Chem.*, 4948–4952 (2016).
- 34) Scherubl H., Fritzsche U., Mannschreck A., *Chem. Ber.*, **117**, 336–343 (1984).
- 35) Garcia Y., Schoenebeck F., Legault C. Y., Merlic C. A., Houk K. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6632–6639 (2009).
- 36) Hesse S., Kirsch G., *Synthesis*, **5**, 0755–0758 (2001).
- 37) Bagi P., Fekete A., Kállay M., Hessz D., Kubinyi M., Holczbauer T., Czugler M., Fogassy E., Keglevich G., *Chirality*, **26**, 174–182 (2014).
- 38) Yamamoto K., Shimizu T., Igawa K., Tomooka K., Hirai G., Suemune H., Usui K., *Sci. Rep.*, **6**, 36211 (2016).
- 39) Allen D. W., Taylor B. F., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 51–54 (1982).
- 40) Trost B. M., Crawley M. L., *Chem. Rev.*, **103**, 2921–2944 (2003).
- 41) Lu Z., Ma S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **47**, 258–297 (2008).
- 42) Trost B. M., Zhang T., Sieber J. D., *Chem. Sci.*, **1**, 427–440 (2010).
- 43) Cheung H. Y., Yu W.-Y., Lam F. L., Au-Yeung T. T.-L., Zhou Z., Chan T. H., Chan A. S. C., *Org. Lett.*, **9**, 4295–4298 (2007).
- 44) Zhang D., Wang Q., *Coord. Chem. Rev.*, **286**, 1–16 (2015).
- 45) Yamamoto T., Akai Y., Nagata Y., Sugimoto M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **50**, 8844–8847 (2011).
- 46) Cammidge A. N., Crépy K. V. L., *Chem. Commun.*, 1723–1724 (2000).
- 47) Yin J., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12051–12052 (2000).
- 48) Shen X., Jones G. O., Watson D. A., Bhayana B., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11278–11287 (2010).
- 49) Zhou Y., Zhang X., Liang H., Cao Z., Zhao X., He Y., Wang S., Pang J., Zhou Z., Ke Z., Qiu L., *ACS Catal.*, **4**, 1390–1397 (2014).
- 50) Xu G., Fu W., Liu G., Senanayake C. H., Tang W., *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 570–573 (2014).