

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06242

研究課題名(和文)ホスホニウムベタインを用いたデザイン型マルチ機能触媒の設計開発

研究課題名(英文)Design and development of multifunctional phosphonium betaine catalysts

研究代表者

戸田 泰徳(TODA, Yasunori)

信州大学・学術研究院工学系・助教

研究者番号：60758978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：テトラアリアルホスホニウム塩をホスホニウムベタイン前駆体として、第二級アルコールの存在下における第一級アルコールの選択的アシル化反応を検討した。触媒存在下、酸無水物をアシル化剤に用いたところ、反応が円滑に進行し、第一級アルコールが選択的にアシル化されることを見出した。また、テトラアリアルホスホニウム塩触媒を用いる二酸化炭素固定化反応を試みた。種々検討した結果、触媒存在下ではエポキシドと常圧の二酸化炭素との反応が進行し、目的の環状カーボネートが収率良く得られた。

研究成果の概要(英文)：Primary alcohol-selective acylation of primary-secondary mixed diols was investigated by using tetraarylphosphonium salts as a precursor of phosphonium betaines. It has been found that the selective acylation with the use of acid anhydrides proceeds smoothly in the presence of catalysts. In addition, carbon dioxide fixation catalyzed by tetraarylphosphonium salts was also examined. As a result of screening, the reaction of epoxides with carbon dioxide under atmospheric pressure enabled to afford desired cyclic carbonates in good yields.

研究分野：合成化学

キーワード：有機分子触媒

1. 研究開始当初の背景

(1) 環境調和型プロセスの観点から、分子変換反応の高効率化ならびに高選択性の獲得は有機合成化学者に課せられた命題の一つである。特に機能性を高めた新規触媒の設計開発は、有機反応を精密に制御する上で有力な方法論である。このような背景の下、2000 年前後から高度にデザインされた有機小分子“有機分子触媒”を利用する触媒的不斉反応が遷移金属触媒と生体触媒に次ぐ第三の触媒として注目されている。この有機分子触媒は水・空気に対して安定であるため取扱いが容易であり、反応条件も穏和であることが多い。また、有機合成化学における触媒の中心であった金属触媒を使用しないこともあり、有機分子触媒は飛躍的な成長を遂げ、近年では最も活発に研究されている分野の一つとなっている。

(2) しかし、続々と研究成果が報告されているものの、有機分子触媒には、(a)触媒の多くは多段階合成を要し、触媒合成にコストがかかる、(b)触媒活性(触媒回転率)が低く、高い触媒量を必要とする等の問題点がある。今後、これら問題が解決されれば、有機分子触媒が実用的なレベルに達するであろう。また、遷移金属触媒と比較して、活性化可能な基質が限られ、反応様式のバリエーションに乏しく、基本的にある一つの分子触媒はある特定の反応に対して機能する“一対一対応”の触媒設計となっている。

(3) ベタインは分子全体としては電気的に中性であるが、正電荷と負電荷を同一分子内に持つユニークな分子である。その正電荷と負電荷は隣接しない位置にあり、正電荷を帯びた原子には活性プロトンが結合していない。これまでにアンモニウムベタインについては塩基あるいは求核触媒として機能するという報告例があるものの、ホスホニウムベタイン触媒による反応は皆無である(引用文献)。アンモニウムと比較すると、ホスホニウムは5 価リン原子上に空軌道が存在するため、超原子価相互作用が期待される。ホスホニウム塩をルイス触媒として用いる反応は近年活発に研究されている。

2. 研究の目的

(1) 高機能をもつ次世代型有機分子触媒の設計および開発、それを用いた高度分子変換の実現を目的とする。一つの分子触媒が複数の機構で様々な基質を活性化できれば、反応様式のバリエーションが拡充される。この特徴をもつ触媒を“マルチ触媒”と称し、“一対多対応”の触媒を設計する(図1)。

(2) デザイン型マルチ機能触媒の開発をめざしホスホニウムベタインの触媒能の評価を行う。ベタインの負電荷に期待される機能

により、下記に示す二官能性触媒を設計する(図2)。

イオン性求核触媒: ベタインの負電荷を求核サイトとして利用する。アシル化反応や二酸化炭素固定化反応等における触媒能を明らかにする。

イオン性塩基触媒: ベタインの負電荷を塩基サイトとして利用する。炭素-炭素結合形成反応における触媒能を明らかにする。

図1. 次世代型有機分子触媒による高度分子変換

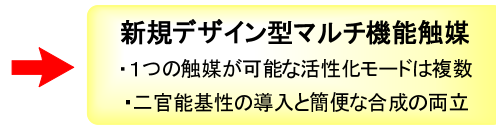
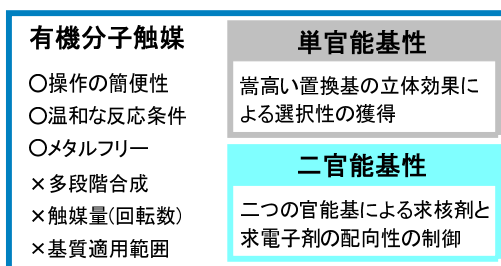
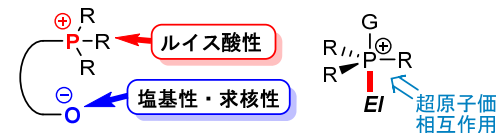


図2. ホスホニウムベタイン触媒の設計開発



3. 研究の方法

(1) アキラルなホスホニウムベタインの合成および触媒能評価: まずホスホニウムベタインの性質を理解する必要があるため、アキラルな(あるいはラセミ体の)ベタインを合成する。合成ならびに立体電子的チューニングの容易さ、不斉触媒化を考慮してフェノール誘導体をアキラルなベタインの母骨格とする。本研究の主目的は一つの分子触媒が複数の機構で様々な基質を活性化することである。したがって、ホスホニウムの分子内塩に相当するベタインだけでなく、分子間塩も含めて幅広く検討し、次の反応を中心にしてその触媒能を調べる。

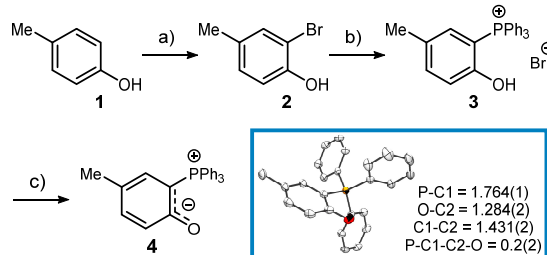
(a)アシル化反応(求核触媒系) (b)二酸化炭素固定化反応(求核触媒系) (c)電子不足二重結合への炭素求核剤の付加反応(塩基触媒系)

(2) アキラルなホスホニウムベタインに期待通りの触媒能が得られた場合、光学活性なベタインの合成に取り組む。不斉触媒が完成次第、不斉反応のスクリーニングに移行する。ピナフトール誘導体の触媒ライブラリーを構築する予定である。アキラルな触媒と同様に、分子間塩の不斉触媒も検討する。

4. 研究成果

(1) アクリルなホスホニウムベタインの合成および触媒能評価: *p*-クレゾール(1)を出発原料として、NBSを用いる *o*位のブロモ化と続く Pd 触媒カップリング反応により、テトラアリアルホスホニウム塩 3 が良好な収率で得られることを見出した。さらに、ホスホニウム塩 3 に水酸化ナトリウムを作用させると、脱 HBr 反応が進行し、ホスホニウムイリド 4 が得られることを明らかにした。

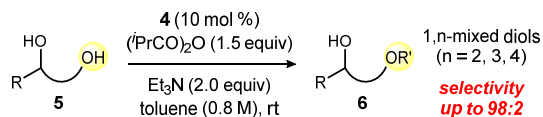
当初 4 は負電荷が酸素原子上に局在化しているホスホニウムベタインであろうと予想していた。しかし、単結晶 X 線結晶構造の解析結果から負電荷がリン原子に直結する炭素原子上まで非局在化していることがわかり、イリド構造を有すると考えるべきであることが明らかとなった(スキーム 1)。



a) PTSA (0.5 equiv), NBS (1.0 equiv): 82%; b) Pd₂(dba)₃ (1 mol%), PPh₃ (1.5 equiv): 92%; c) aq NaOH: 96%

スキーム 1. 触媒合成

アルコールのアシル化反応において合成したイリド 4 の触媒能評価を行った。まず、酸無水物を用いた第二級アルコールの存在下における第一級アルコールの選択的アシル化反応を検討した。その結果、イソ酪酸無水物を使用した場合に良好な選択性でアシル化反応が進行することを見出した。次に、基質一般性の検討を行い、1,2-, 1,3-ならびに 1,4-ジオールに対し第一級アルコールアシル化体が選択的に得られることを明らかにした(スキーム 2)。さらに、NMR 実験による反応機構解析を行い、イリド 4 と酸無水物との反応が非常に速くかつ可逆的に進行することが明らかとなった。また、アシル化反応では一般に補助塩基の使用が必要となるが、本反応系には補助塩基無しの条件も適用できることがわかった。

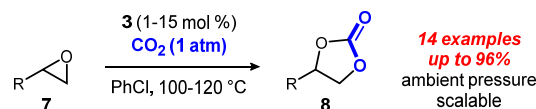


スキーム 2. 第一級アルコール選択的アシル化反応

これまで数多くの有機分子触媒が報告されているが、その多くは電荷を持たない中性分子であり、相間移動触媒以外のイオン性分子触媒は稀である。とりわけホスホニウムイリドを触媒的に利用した例はごく少なく、アシル化反応に関する報告は一切無い。したがって、ホスホニウムイリドの触媒能を明らかにしたことは、極めて新規性が高く、学術的

な観点からインパクトが大きい研究成果である。ジオールの選択的保護は、既に優れた方法論が知られているが、有機分子触媒により酸無水物を用いるアシル化反応において高い選択性を実現した点が評価されるであろう。今後は単純なアルコールのアシル化反応だけでなく、複雑なアルコールやアミンのエステル化やアミド化反応に応用することができれば、さらに合成的に有用な触媒になると考えられる。

最も代表的な二酸化炭素固定化反応の一つとして、エポキシドと二酸化炭素のカップリング反応による環状カーボネート合成が挙げられる。求核触媒系による同反応の例も報告されており、イリド 4 も触媒能を示すのではないかと考えられる。実際にはイリド触媒存在下ではほとんど望みの反応が進行しなかったが、ホスホニウム塩 3 を用いた場合に良好な収率で目的物が得られることを見出した。アリール基上のヒドロキシ基の位置およびホスホニウムの対アニオン等を精査したところ、ホスホニウムのオルト位にヒドロキシ基を有し、対アニオンとして臭化物イオンあるいはヨウ化物イオンをもつ構造が極めて重要であることが明らかとなった。次に、基質一般性を検討した結果、種々の置換エポキシドから対応するカーボネートが得られることを明らかにした。また、光学活性エポキシドを用いた場合には、立体保持の生成物が得られることがわかった。さらに、グラムスケール合成においても、高収率で環状カーボネートを成功した(スキーム 3)。



スキーム 3. 二酸化炭素固定化反応

二酸化炭素固定化反応に関する研究は、近年非常に活発に行われており、年間 100 報以上の論文が報告されている。しかし、既存の方法は高圧(二酸化炭素)条件を要する場合が多いのに対し、本触媒系では常圧下の反応を実現した。金属触媒と比較して、有機分子触媒を用いる反応系は限られていたため、やや高い触媒量を必要とするものの、同触媒系の発展に寄与する研究成果と考えられる。テトラアリアルホスホニウム塩の触媒能に関する研究はほとんど皆無であったため、分子触媒の開発という観点からも新規性が高いといえる(引用文献)。これらの結果に基づき、より高活性な触媒を開発できれば、学术界のみならず産業界に対しても大きなインパクトを与えるであろう。

1,3-ジカルボニル化合物のニトロアルケンへの 1,4-付加反応において、ホスホニウム塩が反応を促進し、中程度の収率で生成物を与えることを見出した。

(2) 不斉触媒として、ピナフトール誘導体のホスホニウム塩の合成を行った。ピナフトールから数工程を経て光学活性なホスホニウム塩を得ることに成功した。二酸化炭素固定化反応や 1,4-付加反応を同触媒存在下検討したが、ほとんど不斉誘起は認められなかった。現在、基本的な触媒の設計開発(母骨格の変更等)から見直す必要があると考えている。

<引用文献>

Daisuke Uraguchi, Kyohei Koshimoto, Takashi Ooi, Chiral Ammonium Betaines: A Bifunctional Organic Base Catalyst for Asymmetric Mannich-Type Reaction of α -Nitrocarboxylates, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 10878-10879, 2008

Thomas Werner, Phosphonium Salt Organocatalysis, *Adv. Synth. Catal.*, 351, 1469-1481, 2009

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1件)

Yasunori Toda, Yutaka Komiyama, Ayaka Kikuchi, Hiroyuki Suga, Tetraarylphosphonium Salt-Catalyzed Carbon Dioxide Fixation at Atmospheric Pressure for the Synthesis of Cyclic Carbonates, *ACS Catal.*, 6, 6906-6910, 2016, 査読有
DOI: 10.1021/acscatal.6b02265

[学会発表](計3件)

坂本智行, 小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸, テトラアリアルホスホニウムベタインをイオン性求核触媒として用いた第一級アルコールの選択的アシル化反応, 日本化学会 第97 春季年会, 2017.3.16, 慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川・横浜)

小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸, テトラアリアルホスホニウム塩触媒の設計と常圧下における二酸化炭素固定化反応への応用, 第47回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2016.11.6, 豊橋技術科学大学(愛知・豊橋)

小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸, ホスホニウム塩触媒を用いた常圧下での二酸化炭素固定化による環状カーボネート合成, 日本化学会 第96 春季年会, 2016.3.24, 同志社大学京田辺キャンパス(京都・京田辺)

[その他]

ホームページ等

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/engineering/chair/chem002/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸田 泰徳 (TODA, Yasunori)
信州大学・学術研究院工学系・助教
研究者番号: 60758978

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし