

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14483

研究課題名(和文)水素結合ドナー・ホスホニウム塩複合型有機分子触媒の設計開発

研究課題名(英文) Design and development of hydrogen bond donor/phosphonium salt bifunctional 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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：まず、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒によるエポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応についての反応機構解析を行い、ホスホニウム塩の置換基効果を明らかにした。また、ホスホニウムイリドと金属塩から調製した錯体を触媒として用いた場合にも同反応が円滑に進行することを明らかにした。次に、エポキシドとイソシアネートの[3+2]反応を検討し、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒存在下、対応するオキサゾリジノンが収率良く得られることを見出した。一方、グリシドールを用いた場合には位置選択性が異なり、4-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境調和型物質合成プロセス開発の観点から、分子変換における効率の向上と選択性の獲得が求められており、化学反応を精密に制御し、高度な分子変換を実現する新規触媒の開発は重要な研究課題である。本研究では、反応を精密制御できる高活性な有機分子触媒として、新規テトラアリアルホスホニウム塩触媒を開発し、これを用いる多様な分子変換技術の開発を行った。研究期間内に検討した反応は、工業的あるいは医薬品合成などにおいて重要な生成物を与え、新規触媒の開発という学術的な観点だけでなく社会における合成化学的な観点からも大変意義深い。

研究成果の概要(英文)：First, the mechanism of bifunctional tetraarylphosphonium salts-catalyzed [3+2] reactions of epoxides and carbon dioxide was investigated, revealing the substituent effect of the phosphonium salt catalysts. It was also found that the [3+2] reactions proceeded efficiently by a combined use of phosphonium ylides and metal salts as a catalyst. Next, the [3+2] reactions of epoxides with isocyanates were performed in the presence of a tetraarylphosphonium salt catalyst, where the corresponding oxazolidinones were obtained in good yields. In contrast, switched regioselectivity was observed in the case of glycidol, affording 4-hydroxymethyl oxazolidinones.

研究分野：合成化学

キーワード：有機分子触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 環境調和型物質合成プロセス開発の観点から、分子変換における効率の向上と選択性の獲得が達成すべき課題の一つである。特に、化学反応を精密に制御し、高度な分子変換を実現する新規触媒の開発が極めて重要である。このような背景の下、有機元素のみから構成された分子触媒、すなわち“有機分子触媒”が金属触媒と生体触媒に次ぐ第三の触媒として注目を集め、様々な分子変換を可能にしている。有機分子触媒には、取扱いが容易、反応条件が比較的穏和、希少な金属や有毒な金属を使用しない等のメリットがある。これが研究競争に拍車をかけ、この十数年の間に確固たる地位が築き上げられた。

(2) しかし、続々と研究成果が報告されているにもかかわらず、実践的な物質合成プロセスを実現できていない。有機分子触媒の多くは緻密な設計に基づく多段階合成を要する上、触媒活性が低く、活性化可能な基質の制約が大きく、反応のバリエーションに乏しい。これらの問題は有機分子触媒が基礎研究から応用研究へと発展する過程の大きな障害になっている。したがって、工業化を視野に入れた次世代型触媒の設計開発には、「簡便な触媒合成」と「緻密な触媒設計」の双方を両立させることが必要である。また、現在主流の有機分子触媒は有機酸(リン酸・スルホン酸等)や有機塩基(アミン・グアニジン等)を活性化部位としており、次世代型触媒の開発には、これらとは本質的に異なる官能基を導入し、従来と異なる活性化様式の開拓ならびに触媒のバリエーションの拡充が必須である。

2. 研究の目的

(1) ホスホニウム塩は有機合成において汎用される。リン原子上の置換基がすべてアリアル基で置換されたテトラアリアルホスホニウム塩は、アリアルハライドとトリアリアルホスフィン原料とする Pd 触媒カップリング反応により簡便に合成できることが知られている(引用文献)。この合成法では、アリアル基上の置換基導入による立体および電子的なチューニングが可能であるため、テトラアリアルホスホニウム塩はデザイン型触媒として魅力的な分子である。

(2) 本研究では、反応を精密制御できる高活性な有機分子触媒の開発を目的として、新規テトラアリアルホスホニウム塩触媒系による多様な分子変換技術の確立をめざす。また、新規有機分子触媒の機能開拓ならびに触媒作用の解明とともに、医薬品などの有用物質合成を視野に入れた高効率・高選択的反応を開発する。

3. 研究の方法

これまでに我々は、アリアル基のオルト位にヒドロキシ基を導入した二官能性テトラアリアルホスホニウム塩がエポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応を極めて効果的に促進することを報告している(引用文献)。そこで、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒系によるヘテロ小員環の環拡大反応を中心に、さらなる触媒反応の開発を行った。具体的には、エポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応、エポキシドとイソシアネートの[3+2]反応、エポキシドとトリクロロアセトニトリルの反応について検討した。

4. 研究成果

(1) エポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応について(図1): まずベンチマークである、エポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応を検討した。二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒の置換基効果を調べた結果、リン原子上に電子豊富なアリアル基が置換した場合に触媒活性の向上が認められた。この興味深い置換基効果を明らかにするため、反応機構解析を行った。量論量の触媒を用いた反応や単離した中間体を用いた反応を行い、置換基効果がどの段階に関与しているかを実験的に明らかにした。また、DFT 計算を用いて各段階におけるギブズ自由エネルギー変化を求めることにより、反応のダイアグラムを得た。その結果、電子豊富なアリアル基による反応性の向上は、反応の鍵となる炭酸中間体の形成が促進されることに起因することがわかった。さらに同炭酸中間体の安定化には、O-H...O の古典的な水素結合だけでなく C-H...O や C-H...I といった非古典的相互作用も重要であることが強く示唆された。一方、上記の[3+2]反応において、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩由来のホスホニウムイリドとヨウ化リチウムなどの金属塩から調製した錯体を触媒として用いると、極めて効率的に反応が進行することを見出した。また、適切な条件を選択することにより、1,1-二置換エポキシドや 1,2-二置換エポキシドにまでエポキシドの一般性を拡充することができた。

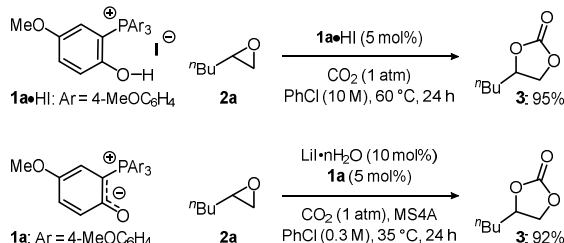


図1 エポキシドと二酸化炭素の[3+2]反応

(2) エポキシドとイソシアネートの[3+2]反応について(図2): 二酸化炭素にかわる反応剤として、その等電子化合物であるイソシアネートを用いる反応を検討した。エポキシドに対し1.2当量のイソシアネートを用い、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒存在下、クロロベンゼン中、100℃で反応を行うと、対応するオキサゾリジノンが収率良く得られることを見出した。過去の報告例では適用が困難であった電子不足な芳香族イソシアネートや脂肪族イソシアネートも使用することができ、薬理活性物質の合成にも応用が期待される。一方、エポキシドとしてグリシドールを用いた場合には位置選択性が異なり、4-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが得られることを明らかにした。同反応においては、テトラフェニルヨード誘導体を用いると高収率で生成物が得られ、ヨウ化物イオンが水素結合アクセプターとして機能することが示唆された。

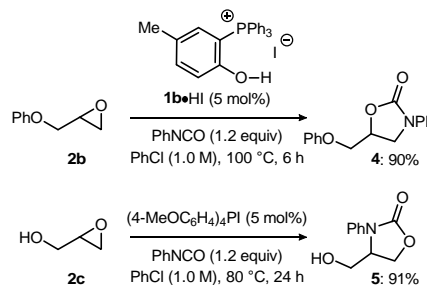


図2 イソシアネートを用いる反応

(3) エポキシドとトリクロロアセトニトリルの反応について: エポキシドとトリクロロアセトニトリルの[3+2]反応を検討した際に、ハロヒドリンが得られることを見出した。これは、トリクロロアセトニトリルの分解により塩化水素が発生し、エポキシドに付加したものと考えられる。そこで、二官能性テトラアリアルホスホニウム塩の存在下、エポキシドとトリクロロアセトニトリルの混合液に青色 LED 照射を行うと、対応するハロヒドリンが得られることを明らかにした。

<引用文献>

David Marcoux, André B. Charette, Palladium-Catalyzed Synthesis of Functionalized Tetraarylphosphonium Salts, *J. Org. Chem.*, 73, 590-593, 2008.

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.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toda Yasunori, Tanaka Shoya, Gomyou Shuto, Kikuchi Ayaka, Suga Hiroyuki	4. 巻 55
2. 論文標題 4-Hydroxymethyl-substituted oxazolidinone synthesis by tetraarylphosphonium salt-catalyzed reactions of glycidols with isocyanates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5761 ~ 5764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9CC01983A	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 Toda Yasunori, Tanaka Katsumi, Matsuda Riki, Suga Hiroyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Visible-light-triggered Catalytic Halohydrin Synthesis from Epoxides and Trichloroacetonitrile by Copper and Iron Salts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1469 ~ 1471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190679	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 Toda Yasunori, Komiyama Yutaka, Esaki Hiroyoshi, Fukushima Kazuaki, Suga Hiroyuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Methoxy Groups Increase Reactivity of Bifunctional Tetraarylphosphonium Salt Catalysts for Carbon Dioxide Fixation: A Mechanistic Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15578 ~ 15589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02581	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 Toda Yasunori, Matsuda Riki, Gomyou Shuto, Suga Hiroyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Use of trichloroacetonitrile as a hydrogen chloride generator for ring-opening reactions of aziridines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 3825 ~ 3829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00602H	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 Yasunori Toda, Tomoyuki Sakamoto, Yutaka Komiyama, Ayaka Kikuchi, Hiroyuki Suga	4. 巻 7
2. 論文標題 A Phosphonium Ylide as an Ionic Nucleophilic Catalyst for Primary Hydroxyl Group Selective Acylation of Diols	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6150 ~ 6154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.7b02281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasunori Toda, Shuto Gomyou, Shoya Tanaka, Yutaka Komiyama, Ayaka Kikuchi, Hiroyuki Suga	4. 巻 19
2. 論文標題 Tetraarylphosphonium Salt-Catalyzed Synthesis of Oxazolidinones from Isocyanates and Epoxides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5786 ~ 5789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b02722	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 橋本耕佑, 森陽子, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 ホスホニウムイリドと金属塩を用いる二酸化炭素固定化反応の開発
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中克, 松田倫宜, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 金属触媒および可視光照射下におけるエポキシドからのハロヒドリン合成
3. 学会等名 第50回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本耕佑, 森陽子, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 ホスホニウムイリドと金属塩を用いる常圧下での二酸化炭素固定化反応
3. 学会等名 第50回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田泰徳
2. 発表標題 二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒の開発
3. 学会等名 平成30年度有機合成化学協会東海支部若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田泰徳, 小見山裕崇, 江寄啓祥, 福島和明, 菅博幸
2. 発表標題 二官能性ホスホニウム塩触媒による二酸化炭素とエポキシドのカップリング反応の反応機構解析
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田倫宜, 五明秀斗, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 トリクロロアセトニトリルを用いる光照射下でのアジリジン開環反応
3. 学会等名 第49回中部化学関係協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田倫宜, 五明秀斗, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 トリクロロアセトニトリルを用いる光照射下でのアジリジン開環反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田泰徳, 田中祥也, 五明秀斗, 菅博幸
2. 発表標題 テトラアリアルホスホニウム塩触媒を用いるグリシドールとイソシアネートからのオキサゾリジノン合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸田泰徳
2. 発表標題 テトラアリアルホスホニウム骨格をベースとした有機分子触媒の開発
3. 学会等名 平成29年度有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 Tetraarylphosphonium Salt-Catalyzed Carbon Dioxide Fixation
3. 学会等名 HALCHEM VIII (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五明秀斗, 田中祥也, 小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 Tetraarylphosphonium Salt-Catalyzed Synthesis of Oxazolidinones from Isocyanates and Epoxides
3. 学会等名 HALCHEM VIII (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小見山裕崇, 江寄啓祥, 福島和明, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒による常圧下での二酸化炭素固定反応
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中祥也, 五明秀斗, 小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒を用いるオキサゾリジノン合成
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小見山裕崇, 江寄啓祥, 福島和明, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 置換基修飾した二官能性テトラアリアルホスホニウム塩触媒による二酸化炭素固定化反応の効率化
3. 学会等名 第48回中部化学関係学教会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂本智行, 小見山裕崇, 戸田泰徳, 菅博幸
2. 発表標題 新規イオン性求核触媒の開発と第一級アルコールの選択的アシル化反応における触媒能評価
3. 学会等名 第48回中部化学関係学教会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸田泰徳, 小見山裕崇, 江崎啓祥, 福島和明, 菅博幸
2. 発表標題 Development and Mechanistic Study of Bifunctional Phosphonium Salt-Catalyzed Coupling Reactions of Carbon Dioxide with Epoxides
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ルイス酸・ハロゲン化物イオン複合型触媒およびルイス酸・ハロゲン化物イオン複合型触媒による二酸化炭素固定化方法	発明者 戸田泰徳, 菅博幸, 橋本耕佑	権利者 信州大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-094967	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 イオン性求核触媒およびこれを用いたアシル化方法	発明者 戸田泰徳, 菅博幸, 坂本智行, 小見山裕崇	権利者 信州大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-161926	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>研究室ホームページ http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/engineering/chair/chem002/index.html 信州大学トピックス(1) https://www.shinshu-u.ac.jp/topics/2018/08/post-70.html 信州大学トピックス(2) https://www.shinshu-u.ac.jp/topics/2018/09/chemical-science-poster-prize.html 信州大学トピックス(3) http://www.shinshu-u.ac.jp/topics/2017/08/acs-editors-choice.html</p>
--

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