

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14631

研究課題名(和文)ホスフィンオキシドのブレンステッド塩基性に立脚した新規触媒機能の開拓

研究課題名(英文)Development of novel catalysis of phosphine oxides

研究代表者

山下 賢二 (Yamashita, Kenji)

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：50851911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ホスフィンオキシドのブレンステッド塩基としての機能に着目し、新規触媒機能の開拓に挑んだ。その結果、キラルビスホスフィンオキシドがルイス/ブレンステッド塩基協奏触媒作用を示すことを見出し、本触媒作用が不斉ハロ環化反応に有効であることを明らかにした。つまり、ビスホスフィンオキシドの2つのホスホリル基のうち、一方がルイス塩基としてハロゲン化剤を活性化し、他方がブレンステッド塩基として基質を活性化することでハロ環化反応が高効率かつ高立体選択的に進行することがわかった。また、今回見出した触媒作用を利用することで、不斉ハロ環化による世界初のパラレル速度論的光学分割にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、キラルビスホスフィンオキシドがルイス/ブレンステッド塩基協奏触媒作用を示すことを見出した。ホスフィンオキシドのブレンステッド塩基としての機能は従来見過ごされてきたが、本機能を活かすことで不斉ハロ環化反応における位置、立体、化学選択性を同時に制御できることがわかった。本成果は、ホスフィンオキシドがキラルブレンステッド塩基触媒として利用できることを示す重要な学術的知見と言える。また、本協奏的触媒作用は様々な不斉ハロゲン化反応に適用できることを示唆する結果が得られており、創薬化学や材料化学など多岐にわたる学術領域に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have found that chiral bisphosphine oxides exhibit Lewis/Bronsted base concerted catalysis, which is effective for asymmetric halocyclization reactions. One of the phosphoryl group in bisphosphine oxide act as a Lewis base, activating the halogenating agent, while the other phosphoryl group acts as a Bronsted base, activating the substrate. This dual activation leads to remarkably efficient and stereoselective halocyclization reactions. By taking advantage of this concerted Lewis/Bronsted base catalysis by chiral bisphosphine oxide, we successfully developed the first parallel kinetic resolutions (PKRs) via halocyclizations.

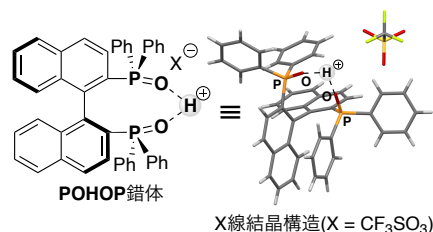
研究分野：有機合成化学

キーワード：ハロ環化 有機分子触媒 不斉合成 ホスフィンオキシド Lewis塩基 ブレンステッド塩基

1. 研究開始当初の背景

医農薬品や液晶材料の原料である光学活性有機化合物を、高効率・低コスト・環境低負荷に得るには触媒的不斉合成法の更なる発展が必要不可欠である。特に、近年のグリーン化学のニーズの高まりを鑑みると、不斉有機分子触媒の開発は急務である。こうした背景のもと、我々の研究グループではキラルなリン化合物を用いた触媒的不斉ハロ環化反応を開発している(*Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2127.)。しかし、本反応における触媒の詳細な作用機序は解明できていなかった。

一方、機構解析を進める過程で、キラルビスホスフィンオキシドがプロトンスポンジのように機能し、プロトン架橋型キラルビホスフィンオキシド錯体(POHOP)を形成することを見出していた。本錯体形成は、ホスフィンオキシドが Brønsted 塩基として機能することを示すものであるが、これまでにホスフィンオキシドをキラル Brønsted 塩基触媒として利用した例はなかった。また、本錯体自体の触媒機能も不明であった。



2. 研究の目的

本研究では、ビスホスフィンオキシドの Brønsted 塩基性に立脚した触媒機能の開拓を行い、不斉有機分子触媒の新たな設計指針を導出するとともに、従来の有機分子触媒では達成できなかった高難度不斉触媒反応を実現することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 不斉ハロ環化反応における POHOP の機能、および真の触媒活性種の同定

先に述べた POHOP が、不斉ハロ環化反応の触媒前駆体として機能することまでは明らかになっていた。しかし、反応を促進するメカニズムや真の触媒活性種の同定には至っていなかった。そこで、NMR 実験やコントロール実験、CryoSpray 質量分析によりそれらを明らかにした。

2) キラルビスホスフィンオキシドの協奏触媒作用を利用した不斉ハロ環化反応の開発

1)で明らかにした触媒機能に基づいて、ハロ環化により生じる軸不斉の制御を行った。具体的には、ビスホスフィンオキシドがアミドの活性化に有効であったことを踏まえて、プロパルギルアミド類のハロ環化反応を検討した。

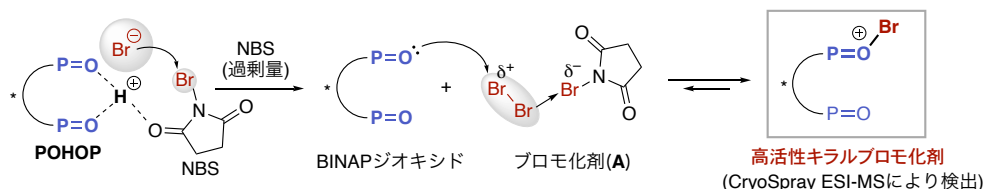
3) POHOP の Brønsted 酸触媒としての機能評価

POHOP はキラルなプロトンをもつことから、本錯体自体がキラル Brønsted 酸触媒として機能すると考えられる。そこで、カルコンとインドールとのフリーデルクラフツアルキル化反応をモデル反応として、その触媒機能を評価した。

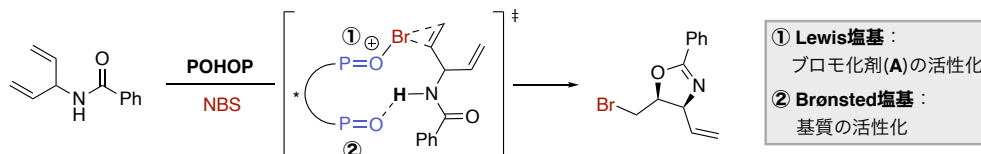
4. 研究成果

1-1) 不斉ハロ環化反応における POHOP の機能、および真の触媒活性種の同定

真の触媒活性種を同定するために、種々のコントロール実験、および NMR 実験を行った。その結果、臭化物イオンを対アニオンとする POHOP は、プロモ化剤である *N*-プロモスクシンイミド(NBS)と反応して BINAP ジオキシドと臭素(Br₂)を生成することがわかった。ここで生じた臭素は、系中に過剰量存在する NBS とハロゲン結合を介して、求電子性の高いプロモ化剤(A)を形成すると考えられる。さらに、BINAP ジオキシドは A と反応し、極めて活性の高いキラルプロモ化剤が生じ、本種が真のプロモ化剤として機能していると考察した。実際、CryoSpray 質量分析により本活性種の分子量に相当する分子イオンピークを観測することができ、上記の仮説の蓋然性を確認することができた。

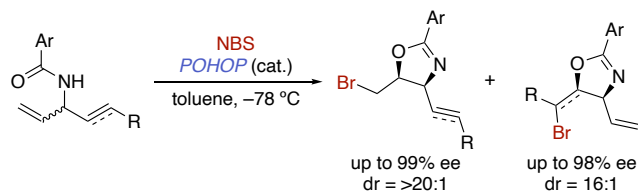


さらに機構解析を進めたところ、BINAP ジオキシドは単に Lewis 塩基としてプロモ化剤を活性化しているだけでなく、Brønsted 塩基として基質も活性化していることがわかった。以上、真の触媒活性種は BINAP ジオキシドであり、Lewis/ Brønsted 塩基協奏触媒作用を示すことで、目的のプロモ環化反応が高効率かつ高立体選択的に進行することが明らかになった。本協奏的触媒作用は、当初想定していた触媒作用とは異なるものであったが、期待を凌駕するものであったため、本触媒作用に基づいて研究計画を進めることにした。



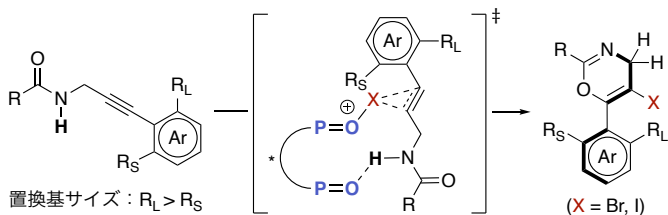
1-2) ブロモ環化によるパラレル速度論的光学分割(PKR)

先に述べたキラルビスホスフィンオキシドの協奏的触媒作用を利用して、ラセミ体アリルアミドのブロモ環化によるPKRを検討した。その結果、触媒によるコンフォメーション制御が鍵となり、2つの異なる環化生成物をそれぞれ高立体選択的に得ることに成功した(*J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3913.)。

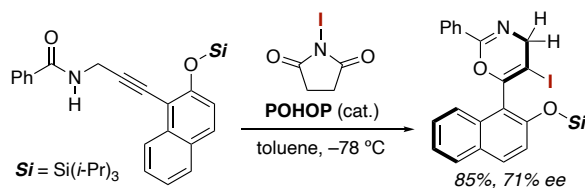


2) キラルビスホスフィンオキシドの協奏触媒作用を利用した不斉ハロ環化反応の開発

キラルビスホスフィンオキシドの協奏触媒作用が、より不斉制御の難しいハロ環化反応にも適用できると期待し、プロパルギルアミド類のハロ環化反応を検討した。一般に、アルケンに対するハロ官能基化では対応するアルケンが得られ不斉は発現しないが、本反応では芳香環-非芳香環から成る特異な軸不斉化合物が得られる。こうした軸不斉化合物は殆ど合成例が無く、本反応が達成できれば軸不斉分子のケミカルスペースの拡大に繋がり、創薬研究の発展に貢献できると考えた。

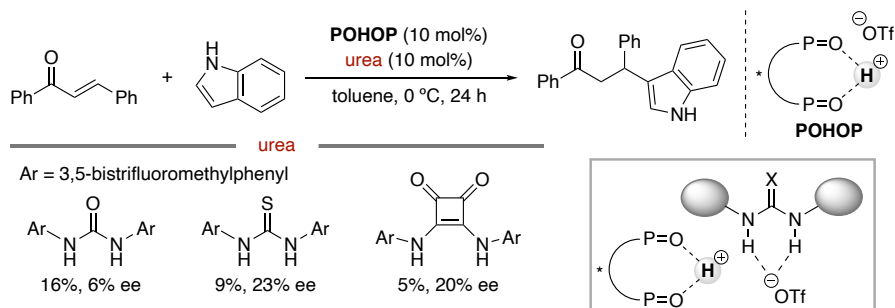


初めに、POHOPを触媒前駆体としてブロモ環化反応を検討した。その結果、目的の軸不斉化合物は得られたが、回転障壁エネルギーが小さく室温下でラセミ化が進行した。一方、ヨード環化反応で得られた生成物は、室温下ではラセミ化を起こさないことがわかった。そこで、ヨード環化における反応条件を種々検討したところ、良好なアトロブ選択性で目的の軸不斉化合物を得ることに成功した。しかし、依然として選択性改善の余地が残されているため、今後も継続的に検討していく予定である。



3) POHOPのBrønsted酸触媒としての機能評価

対アニオンが異なる種々のPOHOPを用いて、カルコンとインドールとのフリーデルクラフツアルキル化反応を検討した。その結果、POHOPがBrønsted酸として機能することを確認することができた。また、対アニオンの違いにより触媒活性やエナンチオ選択性が変化することがわかった。しかし、POHOPの酸性度が低いためか、目的物の収率はいずれも低かった。そこで、酸性度を向上させることを目的にPOHOPの超分子化を検討した。POHOPに適切なウレアを添加すれば、ウレアがPOHOPの対アニオンを捕捉し、プロトンと対アニオンとの静電的相互作用が弱まることで酸性度が向上すると考えた。実際に、POHOPとウレアを混合してNMRを観測したところ、超分子の形成を示唆する結果が得られた。そこで、POHOPにウレア類を添加した条件で同様の反応を検討したところ、添加するウレアによって目的物の収率やエナンチオ選択性に変化が見られた。これは、ウレアの構造により触媒活性や不斉空間が変化することを示す重要な知見であり、今後は多様なウレア類を検討し、その構造活性相関を調べる予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamashita Kenji, Hirokawa Ryo, Ichikawa Mamoru, Hisanaga Tatsunari, Nagao Yoshihiro, Takita Ryo, Watanabe Kohei, Kawato Yuji, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 144
2. 論文標題 Mechanistic Details of Asymmetric Bromocyclization with BINAP Monoxide: Identification of Chiral Proton-Bridged Bisphosphine Oxide Complex and Its Application to Parallel Kinetic Resolution	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 3913 ~ 3924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c11816	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 Yamashita Kenji, Fujiwara Yuki, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 88
2. 論文標題 Amide-Ligand-Promoted Silver-Catalyzed C-H Fluorination via Radical/Polar Crossover	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1865 ~ 1874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02575	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 廣川遼、市川守、久永達成、川戸勇士、滝田良、渡邊康平、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 新規プロトン架橋型ビスホスフィンオキシドの特異な触媒機能を利用した不斉プロモ環化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原優希、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 アミドが促進する銀触媒を用いたC-Hフッ素化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣川遼、市川守、久永達成、川戸勇士、滝田良、渡邊康平、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ホスフィンオキシドの新規触媒作用に基づくプロモ環化反応とパラレル速度論的光学分割
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山右京、廣川遼、小郷尚久、浅井章良、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 二環性ピリミジンのフッ素誘導体化の研究
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Yamashita, Ryo Hirokawa, Mamoru Ichikawa, Tatsunari Hisanaga, Ryo Takita, Kohei Watanabe, Yuji Kawato, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Parallel kinetic resolution via bromocyclization enabled by novel concerted catalysis of chiral bisphosphine oxide
3. 学会等名 AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryo Hirokawa, Mamoru Ichikawa, Tatsunari Hisanaga, Yuji Kawato, Ryo Takita, Kohei Watanabe, Kenji Yamashita, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Parallel kinetic resolution via bromocyclization reaction enabled by Lewis/Bronsted base concerted catalysis of chiral bisphosphine oxide
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川原史也、藤原優希、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ラジカル/カチオン交差反応によるベンジル位C-H結合の官能基化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田平浩祐、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 可視光レドックス触媒を用いるリン酸アミド化合物の位置選択的C-Hアルキル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川原史也、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ラジカル/カチオン交差反応によるC-H結合のアルコキシ化反応
3. 学会等名 第53回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Yamashita, Ryo Hirokawa, Mamoru Ichikawa, Tatsunari Hisanaga, Yuji Kawato, Ryo Takita, Kohei Watanabe, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Enantioselective Bromocyclization Reactions Enabled by Lewis/Bronsted Base Concerted Catalysis of Chiral Bisphosphine Oxide
3. 学会等名 5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON HALOGEN BONDING (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣川遼、市川守、久永達成、川戸勇士、滝田良、渡邊康平、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 キラルビスホスフィンオキシドのLewis/Bronsted塩基協奏触媒作用に基づく不斉プロモ環化反応
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣川遼、市川守、久永達成、川戸勇士、滝田良、渡邊康平、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 キラルビスホスフィンオキシドのLewis/Bronsted塩基協奏触媒作用に基づく不斉プロモ環化反応の開発
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣川遼、市川守、久永達成、川戸勇士、滝田良、渡邊康平、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 キラルビスホスフィンオキシドのLewis/Bronsted塩基協奏触媒作用に基づく不斉プロモ環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川原史也、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 光駆動型ラジカル-極性交差反応によるC-H結合のアルコキシ化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (2023)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学薬学部医薬品創製化学分野
<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/lsocus/index.html>

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------