

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24350045

研究課題名(和文) 基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の創製による高度分子変換

研究課題名(英文) Advanced Molecular Transformations by Development of Chiral Organosuperbase Catalysts

研究代表者

寺田 眞浩 (TERADA, Masahiro)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50217428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：超強塩基として知られているホスファゼンに基質認識能を付与することで基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を目指した。ホスファゼンはその単位構造であるイミノホスホランの連結数を増すごとに塩基性が向上すること、ならびにイミノホスホランユニットを3つ連結したP3ホスファゼンの基本骨格がC2対称性を有する触媒分子の設計に適していることに着目し、不斉P-3ホスファゼン塩基触媒の設計開発を行った。併せてP3骨格の両端のイミノホスホランをグアニジンに置き換えたビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒を新たに設計し、これらのC2対称性を有する超強塩基性有機分子触媒の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：The development of much stronger organobase is highly demanded to overcome intrinsic limitation of applicable pro-nucleophiles which have relatively acidic proton at the alpha-position, such as 1,3-dicarbonyl compounds and nitroalkanes. In general, the basicity of the organobases increases with increasing the resonance stability of their conjugate acids, the protonated form of the organobases. For instance, introduction of phosphazene or guanidine subunit(s) to the iminophosphorane core stabilizes its conjugate acid, aminophosphonium cation, to afford a series of phosphazene organosuperbases. However, the iminophosphorane modified by the additional phosphazene or guanidine subunit has never been applied to develop chiral organosuperbase so far. We hence designed a pseudo C2-symmetric P3-phosphazene and bis(guanidino)iminophosphorane as a novel family of chiral phosphazene organosuperbases and successfully developed these molecules.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 有機分子触媒 水素結合 塩基 触媒 分子認識 物質変換 反応場

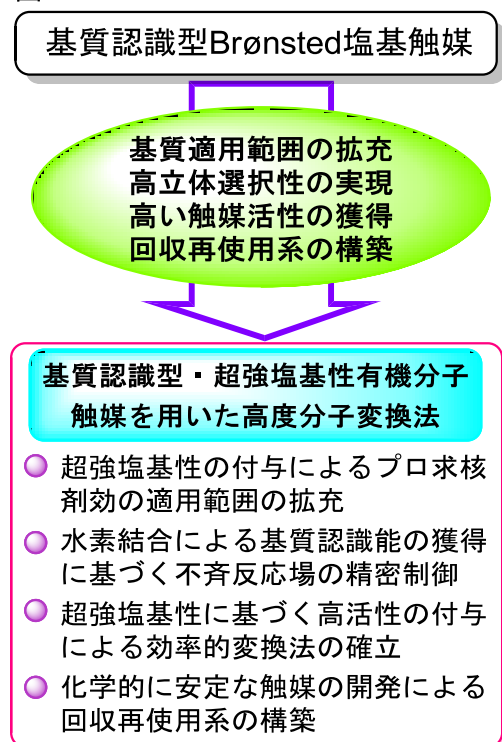
1. 研究開始当初の背景

環境負荷の軽減を目的とした高度分子変換法の開発は、モノづくりの根幹を支える有機合成化学において最重要課題の一つとなっている。Brønsted 塩基は酸性プロトンを有する反応基質の活性化剤として多用されてきたが、多くの場合、強塩基性を備えたアルカリ金属やアルカリ土類金属などの金属塩が主流となってきた。一方、有機塩基は反応剤として有機変換反応に汎用されてはいるものの塩基性が充分でないため対象となる分子変換に限られていた。近年になって、超強塩基性を備えた有機分子が従来の有機塩基では成し得なかった分子変換において特異な反応活性を示すことが明らかにされ、脚光を浴びるようになってきた。しかし、こうした強塩基性金属塩あるいは超強塩基性有機分子による分子変換は、いずれも当量を用いることが前提となっており、触媒としての利用はこれまでほとんど関心が払われてこなかった。

2. 研究の目的

本研究は、Brønsted 塩基、なかでもこれまで触媒としての利用がほとんどなされていなかった超強塩基性有機分子に着目し、これらの触媒としての機能開拓を図るとともに、不斉認識や分子認識など基質認識能を付与した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を目的としている(図1)。

図 1



本研究の核心である超強塩基性有機分子触媒では触媒分子そのものを安定な共有結合で構築可能なことから分解などの問題を回避でき、回収も比較的容易である。回収再

使用系の構築を含め、高い活性と選択性の獲得など、環境負荷の軽減を図る新規触媒の設計開発は真に有用な高度分子変換が切望されるプロセス化学においてその重要性は高まる一方となっている。本研究は高度分子変換に要求される「先例の無い触媒活性」「高い立体選択性」「回収再利用系の構築」を実現しうる基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発により、分子変換ひいてはプロセス化学にイノベーションをもたらすことを最終的なゴールとしている。

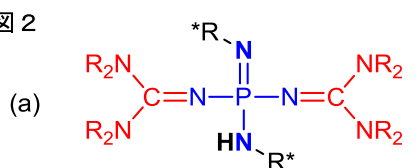
3. 研究の方法

Brønsted 塩基に新たな可能性を追求するには分子設計の抜本的な見直しは不可避の状況となっていた。そこで申請者らは従来研究の問題解決を図るために、超強塩基性有機分子であるホスファゼンに着目した。ホスファゼン塩基は1985年にSchwesingerらより報告された有機超強塩基で(*Chimia* **1985**, *39*, 269)、これまでにその塩基性と構造の関係が詳細に検討されている。単位構造となるP=Nユニット(イミノホスホラン)の数がイミノ基の共役系を介して増えるほど塩基性が增大することが報告されており、これまでにユニット数に応じてP1からP7までのホスファゼンが合成されている(*Liebigs. Ann.* **1996**, 1055)。比較的よく用いられているホスファゼン塩基は、グアニジンよりもわずかに高い塩基性を示すP1-*t*-Buホスファゼンと、アルカリ金属 *t*-BuO⁻ (*t*-BuOM)よりも高い塩基性を示すP4-*t*-Buホスファゼンである。しかし、こうした有機超強塩基の有機合成化学への利用はまだ途についたばかりであり、特に、ホスファゼン塩基に不斉源を導入し、不斉触媒を開発した例はOoiらによるキラルP1ホスファゼンの例が報告されているのみである(*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392)。P1ホスファゼンの塩基性は前述の通り、グアニジンよりもわずかに高いものの、より高い塩基性を示す有機分子の機能化、すなわち基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の開発は全くの未開拓な研究分野となっている。そこで「先例の無い触媒活性」「高い立体選択性」「回収再利用系の構築」の実現を目指し、イミノホスホランユニットを基本骨格とする基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を計画した。本研究では、従来の塩基性有機分子触媒で検討されてきた塩基性の範囲を大きく超える塩基性の範囲を対象としており、これまで活性化が困難であったプロ求核剤を利用した触媒反応系の構築を可能とするのが特徴である。これら「基質認識能を付与した不斉超強塩基性有機分子触媒」の開発研究を通じ、従来のBrønsted塩基反応の価値観を大きく変える革新的なアプローチをもたらすことを目標として研究計画を立てた。

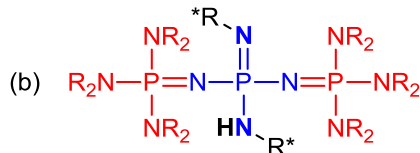
超強塩基性の実現と同時に基質認識機能の獲得も本研究における重要な課題である。

この際、脱プロトン化で生じるアニオン性求核剤と触媒の共役酸を「水素結合」を介して相互作用させることで基質認識能を獲得し、不斉反応場の精密制御を試みる。水素結合を戦略的相互作用とした触媒開発にあたり二つの設計指針を採用する。先ず、超強塩基性ユニットから成る単官能基型 (monofunctional)・超強塩基性有機分子触媒としてビス (グアニジノ) イミノホスホランを基本骨格とする **1** (図 2 a) ならびに P3 ホスファゼンを基本骨格とする **2** (図 2 b) を考案した。いずれの場合も超強塩基性ユニットを効果的に配置した分子設計にしない限り、制御された不斉反応場の構築は覚束ないが、**1, 2** ともに擬 C₂ 対称性を備えており、制御された不斉反応場の構築に有利な分子設計となると考え検討した。

図 2



不斉ビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒(**1**)



不斉P3ホスファゼン触媒(**2**)

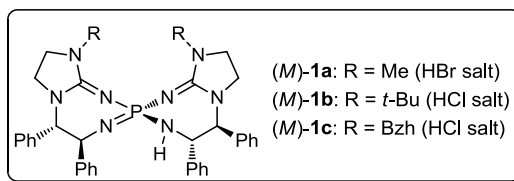
ホスファゼンはその単位構造であるイミノホスホランユニット (P=N 構造) の連結数が増すごとに塩基性が向上する。この化学的特質に着目するとともに、イミノホスホランに効果的な基質認識能を付与するため、その両端にグアニジンもしくはホスファゼンユニットを二つ導入した C₂ 対称性を有する触媒分子群、ならびに水素結合ドナーとなる酸性官能基と超強塩基性官能基とを組み合わせた酸塩基二官能基型の触媒分子群を「基質認識型・超強塩基性有機分子触媒」として設計開発することを計画した。本研究で開発するこれらの超強塩基性有機分子触媒では P2-*t*-Bu~P3-*t*-Bu ホスファゼンと同等の極めて高い塩基性を実現することが可能である。従って、従来の有機分子触媒では活性化が困難であったプロ求核剤を利用した触媒反応系の開発が期待され、これらの設計開発によって「基質認識型・超強塩基性有機分子触媒による効率的かつ選択的な物質変換」という未踏領域の開拓を目指した。

4. 研究成果

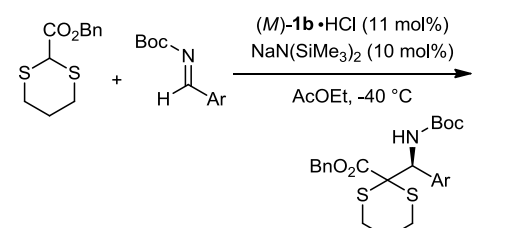
上記の研究計画に従い、スピロ環構造を有するビス (グアニジノ) イミノホスホラン(**1**) の設計開発に成功した。特に、**1** を不斉触媒とする反応開発では、超強塩基性であるがゆえに、従来の有機塩基では活性化が困難であったプロ求核剤から活性種を発生させ、高いエナンチオ選択性で生成物を得ることに成

功した (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11240-11244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4734-4737.) (図 3)。いずれの反応も従来の有機分子触媒では活性化ができなかった系であり、開発した触媒の高いポテンシャルを示している。

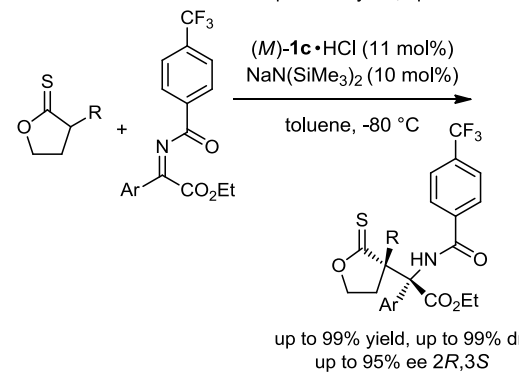
図 3



up to 99% yield, up to 98% ee

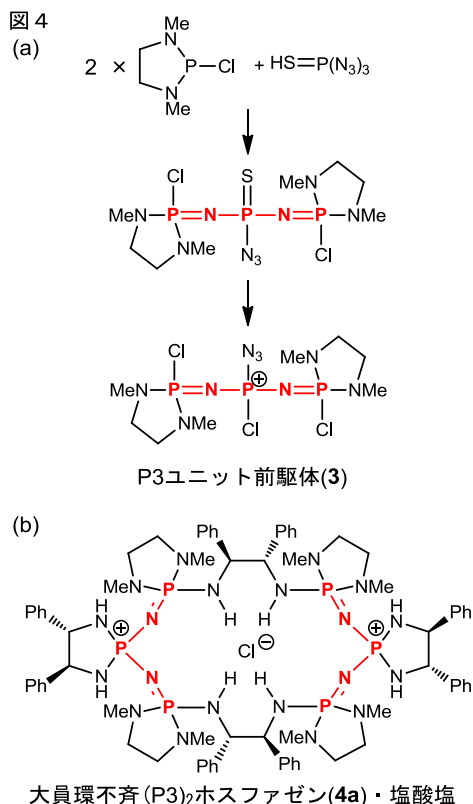


up to 99% yield, up to 99% ee

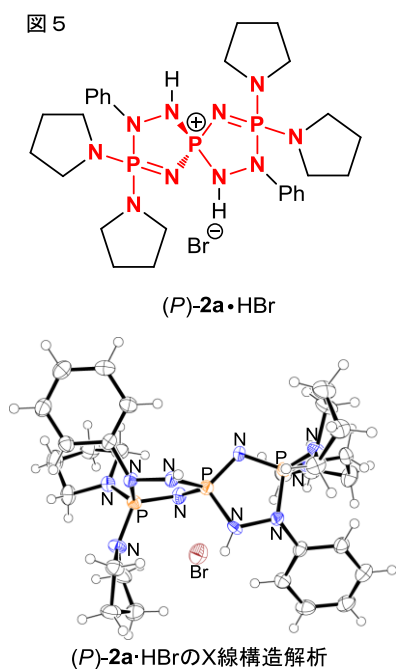


イミノホスホランユニットを3つ連結したスピロ環不斉 P3 ホスファゼン触媒(**2**)の設計開発では、その基本骨格となる P3 ユニットの合成を行った。この際、光学活性アミン類などの置換基導入が容易となるよう、多様な誘導化が可能な P3 ユニット前駆体の合成を検討し、それぞれのリン原子上に置換基を導入することが可能なハロゲン置換 P3 前駆体(**3**)の短段階合成に成功した (図 4 a)。この P3 ホスファゼン前駆体(**3**)を活用した触媒合成を進めるにあたり、光学活性 1,2-ジフェニルエチレンジアミンの導入を試みたところ、P-3 ユニットの二つを含む 18 員環の大員環不斉(P3)₂ ホスファゼン(**4a**)が得られることを見出した (*Heterocycles* **2015**, *90*, 1396) (図 4 b)。**4a** はジカンチオンの塩酸塩として得られるが、その対アニオンである塩素の一つは大員

環内に包接されていることを X 線構造解析により明らかにした。



一方、当初計画したスピロ環不斉 P3 ホスファゼン(2)では P3 ホスファゼンに由来する極めて高い塩基性から、上記のスピロ環不斉ビス(グアニジノ)イミノホスホラン1によって活性化が困難であったプロ求核剤への適用が期待される。これまでスピロ環骨格を有する 2a の合成に成功し(Synlett 2013, 24, 2531)、そのスピロ環構造に基づく螺旋不斉により、分子設計通りに C₂ 対称となっていることを X 線構造解析から確認している(図 5)。



現状の合成法ではラセミ体 2a として得られるが、キラル HPLC によって光学活性体として分離できることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Tadahiro Takeda, Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Construction of Vicinal Quaternary Stereogenic Centers by Enantioselective Direct Mannich-Type Reaction Using a Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2016**, 55, 4734-4737.
DOI: 10.1002/anie.201601352
- ② Azusa Kondoh, Masafumi Oishi, Tadahiro Takeda, Masahiro Terada, Enantioselective Addition of a 2-Alkoxy carbonyl-1,3-dithiane to Imines Catalyzed by a Bis(guanidino)iminophosphorane Organosuperbase, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2015**, 54, 15836-15839.
DOI: 10.1002/anie.201508178
- ③ Azusa Kondoh, Kenta Odaira, Masahiro Terada, Ring Expansion of Epoxides under Brønsted Base Catalysis: Formal [3+2] Cycloaddition of β,γ -Epoxy Esters with Imines Providing 2,4,5-Trisubstituted 1,3-Oxazolidines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, **2015**, 54, 11240-11244.
DOI: 10.1002/anie.201505893
- ④ Azusa Kondoh, Takuma Aoki, Masahiro Terada, Synthesis of Phenanthrene Derivatives by Intramolecular Cyclization Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement Catalyzed by Brønsted Base, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **2015**, 21, 12577-12580.
DOI: 10.1002/chem.201501377
- ⑤ Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Brønsted base-catalyzed α -oxygenation of carbonyl compounds utilizing the [1,2]-phospha-Brook rearrangement, *Org. Chem. Front.*, 査読有, **2015**, 2, 801-805.
DOI: 10.1039/C5QO00108K
- ⑥ Masahiro Terada, Kengo Goto, Takashi Ikehara, Azusa Kondoh, Synthesis of Intermediary P3 Phosphazene Framework and Its Derivatization to Chiral Cationic Macrocycles Including Two P3 Phosphazene Units with Hydrogen Bond Donor Sites, *Heterocycles*, 査読有, **2015**, 90, 1396-1404.
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)98
- ⑦ Tadahiro Takeda, Masahiro Terada, Synthesis of Bulky Aryl Group-Substituted Chiral Bis(guanidino)iminophosphoranes as Uncharged Chiral Organosuperbase Catalysts, *Aust. J. Chem.*, 査読有, **2014**, 67, 1124-1128.
DOI: 10.1071/CH14195.

- ⑧ Masahiro Terada, Kengo Goto, Masafumi Oishi, Tadahiro Takeda, Eunsang Kwon, Azusa Kondoh, Design and Synthesis of Helically Chiral Spirocyclic P3 Phosphazenes and Characterization of Their Onium Salts, *Synlett*, 査読有, **2013**, 24, 2531-2534.
DOI: 10.1055/s-0033-1340058
- ⑨ Tadahiro Takeda, Masahiro Terada, Development of a Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane as an Uncharged Organosuperbase for the Enantioselective Amination of Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **2013**, 135, 15306-15309
DOI: 10.1021/ja408296h

[学会発表] (計 3件)

- ① Masahiro Terada, Enantioselective Transformation of Cationic Intermediates Mediated by Chiral Phosphoric Acid Catalyst, The 39th Naito Conference The Chemistry of Organocatalyst July 6-9, 2015, Sapporo, Japan.
- ② Masahiro Terada, Development of Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane as Uncharged Organosuperbase Catalyst for Enantioselective Transformations, IUPAC World Chemistry Congress 2015 Molecular Synthesis Symposia, Aug 9-14, 2015, Busan, Korea.
- ③ Masahiro Terada, New Aspect of Organosuperbase Catalyst, Perspectives on Synthetic Organic Chemistry, Sep 30, 2015, Singapore

[図書] (計 1件)

- ① 寺田真浩, キラル触媒最前線 2 (有機触媒～キラル触媒の新たな潮流～) CSJ カレントレビュー第13号: キラリティ (キラル化学) —その起源から最新のキラル材料研究まで, 高田十志和, 門出健次, 八島栄次編, 化学同人, 京都, Chap. 10, pp. 119-125 (2013).

[その他]

ホームページ等

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 真浩 (TERADA, Masahiro)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 50217428