

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870335

研究課題名(和文)キラルホスフィンライブラリーを活用した新規第四級ホスホニウム塩触媒の創製

研究課題名(英文)Development of Novel Quaternary Phosphonium Salt Catalysts by the Use of Chiral Phosphine Library

研究代表者

白川 誠司 (SHIRAKAWA, Seiji)

長崎大学・水産・環境科学総合研究科(環境)・准教授

研究者番号：60459865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：不斉相間移動反応は実用的反応系として注目を集め、本反応系のための様々なキラル第四級アンモニウム塩触媒が開発されてきた。一方、キラル第四級ホスホニウム塩を触媒とした不斉合成反応の例は非常に限られており、その開発が強く望まれていた。そこで本研究では、新規キラルホスホニウム塩触媒の開発に取り組んだ。この際、様々な構造を有するキラル触媒ライブラリーを効率的に構築するため、市販のキラルホスフィン化合物を前駆体として利用した。これにより、効率的な触媒探索が可能になり、本法を利用する事で高立体選択的反応を実現する新規ホスホニウム塩触媒の開発を達成することができた。

研究成果の概要(英文)：During last two decades, a variety of chiral quaternary ammonium salts have been developed as reliable catalysts for asymmetric phase-transfer reactions. On the other hand, only a few examples of chiral quaternary phosphonium salts have been reported, and hence the development of new effective chiral quaternary phosphonium salts is an important challenge in organocatalytic chemistry. Our approach for the discovery of effective chiral quaternary phosphonium salts relies on the use of commercially available chiral phosphine compounds as catalyst precursors. This approach allows facile construction of a catalyst library of chiral quaternary phosphonium salts. The optimized catalyst has successfully been applied to highly enantioselective conjugate additions under base-free neutral phase-transfer conditions with low catalyst loading. Based on the catalyst design, we have also developed new bifunctional phosphonium salts for highly enantioselective phase-transfer reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：第四級ホスホニウム塩、不斉合成、有機分子触媒、相間移動触媒、精密有機合成、環境調和型反応、グリーンケミストリー、触媒ライブラリー

1. 研究開始当初の背景

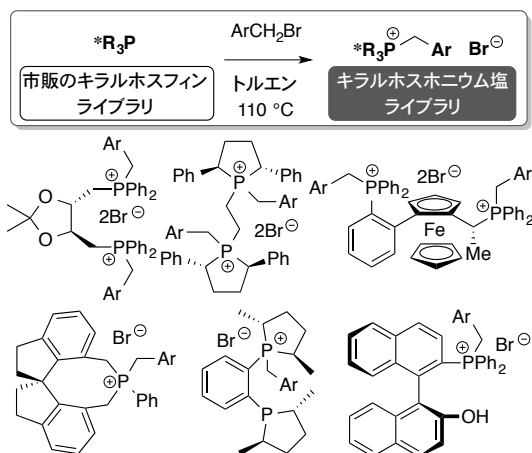
不斉相間移動反応は、水溶液中、温和な条件下で実施可能な工業化に適した反応系として注目を集め、本反応系のための様々なキラル第四級アンモニウム塩触媒が開発されてきた。一方、キラル第四級ホスホニウム塩を相間移動触媒とした不斉合成反応の例は非常に限られており、その研究開発が強く望まれていた。

2. 研究の目的

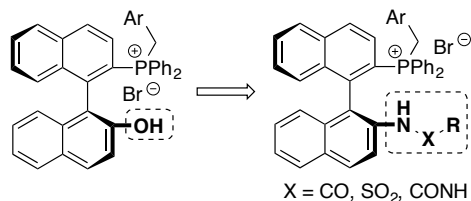
光学活性第四級ホスホニウム塩のキラル相間移動触媒としての利用が非常に限られている理由の一つとして、通常の比較的強い塩基を用いた相間移動条件下では、第四級ホスホニウム塩はリンイリドを形成し、触媒活性を失ってしまうという問題が挙げられる。今回本研究では、この問題を克服する方法として、最近見出した外部塩基の添加を一切必要としない中性条件下で進行する新たな環境調和型不斉相間移動反応系へ第四級ホスホニウム塩触媒を適用し、新規触媒および反応開発を行った。触媒前駆体である光学活性第三級ホスフィン化合物は、他種多様な構造を有する化合物が市販されており、これら市販のホスフィンライブラリを活用し、新規相間移動触媒ライブラリを構築することで、有効に機能する新規触媒の効率的な探索が可能となる。本法を利用し、これまでにない新たな構造および機能を有する触媒を創製するとともに、開発した触媒の特性を活かした、実用的不斉合成反応の開発を目的とし、研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 金属触媒のための不斉配位子として多数市販されている、光学活性ホスフィン化合物ライブラリを触媒前駆体とし、多種多様な構造を有する新規光学活性第四級ホスホニウム塩を合成した。これら第四級ホスホニウム塩の触媒ライブラリを、モデル反応としてのオキシインドール誘導体の不斉共役付加反応に適用し、触媒構造が反応性および選択性発現におよぼす効果について詳細に検討した。

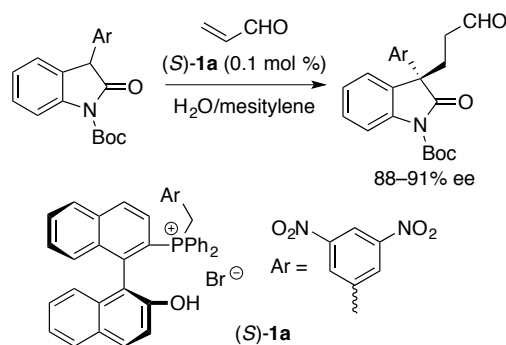


(2) キラル第四級ホスホニウム塩触媒ライブラリの中から見出した有効な触媒骨格の構造を基に、触媒の精密設計を行った。具体的には、基質認識部位として様々な水素結合供与基を触媒骨格内に導入し、その効果について検討するとともに、様々な不斉合成反応への適用についても検討した。



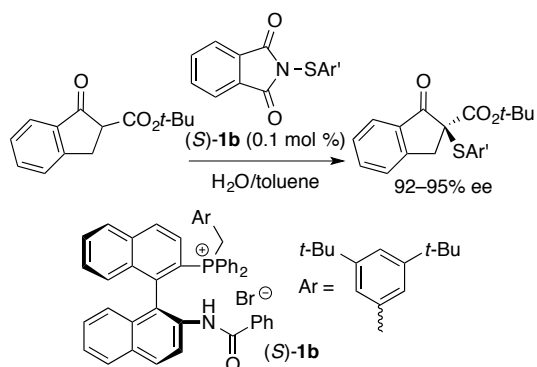
4. 研究成果

(1) 市販の光学活性ホスフィン化合物から、一段階で合成可能なキラル第四級ホスホニウム塩触媒ライブラリの中から、中性相間移動条件下での不斉共役付加反応に有効な触媒(S)-1aを見出すことに成功した。本触媒では、触媒骨格内の水酸基の存在が高エナンチオ選択性を獲得するために必要不可欠であることを明らかにした。特筆すべき点として、本反応では触媒をわずか 0.1 mol %用いるのみで、高収率、高エナンチオ選択的に生成物を得ることができる。

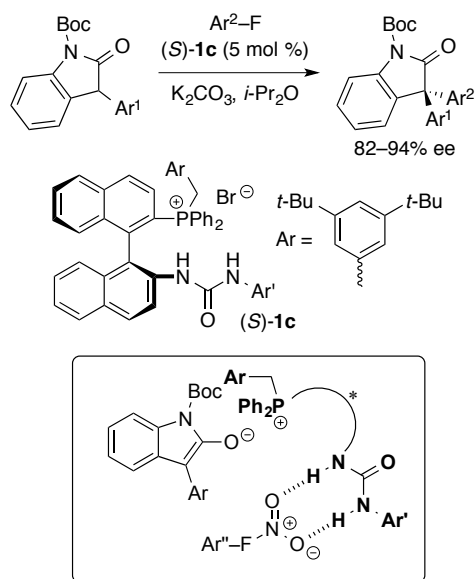


(2) 触媒ライブラリから見出したキラル第四級ホスホニウム塩触媒(S)-1aの構造を基に、触媒のファインチューニングを行い、その他の不斉反応への適用について検討した。触媒(S)-1a骨格内の水素結合供与基としての水酸基の役割に関する考察を基に、その水素結合供与基としてアミド基を導入した新規ホスホニウム塩触媒(S)-1bを調製した。これを中性相間移動条件下でのβ-ケトエステルの不斉スルフェニル化反応に適用したところ、高エナンチオ選択的に生成物を与えることを見出した。また、本反応においても触媒をわずか 0.1 mol %用いるのみで、高収率、高エナンチオ選択的に生成物を得ることができた。さらに、触媒(S)-1bの類似触媒として、スルホンアミド基を有する新規二官能性触媒を創製し、本触媒の不斉触媒能を

検討した。その結果、スルホンアミド型触媒は、不斉クロロ化反応に非常に有効であることも明らかにしている。



(3) ここまでに得た触媒設計の指針を基に、水素結合供与部位としてウレア基を導入した新規第四級ホスホニウム塩触媒を合成した。ウレア型触媒を利用することで、これまで不斉合成反応の例が極めて限られていた、高エナンチオ選択的芳香族求核置換反応を実現することに成功した。また、開発した触媒は中性相間移動反応のみならず、通常の塩基性相間移動条件下にも適用可能であることを明らかにした。



## 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 15 件)

1. S. Shirakawa, T. Tokuda, S. B. J. Kan, K. Maruoka, "Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Desymmetrizations of Cyclopentanones" *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 336-339. (DOI: 10.1039/c4qo00339j) (査読有)

2. S. Shirakawa, K. Yamamoto, K. Maruoka, "Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric SNAr Reaction of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives with Arene Chromium Complexes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 838-840. (DOI: 10.1002/anie.201409065) (査読有)
3. S. Shirakawa, K. Koga, T. Tokuda, K. Yamamoto, K. Maruoka, "Catalytic Asymmetric Synthesis of 3,3'-Diaryloxindoles as Triarylmethanes with a Chiral All-Carbon Quaternary Center: Phase-Transfer-Catalyzed SNAr Reaction" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6220-6223. (DOI: 10.1002/anie.201403046) (査読有)
4. S. Shirakawa, L. Wang, R. He, S. Arimitsu, K. Maruoka, "A Base-Free Neutral Phase-Transfer Reaction System" *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1586-1593. (DOI: 10.1002/asia.201402194) (査読有)
5. S. Shirakawa, K. Maruoka, "Asymmetric Phase-Transfer Reactions under Base-Free Neutral Conditions" *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3833-3839. (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.014>) (査読有)
6. X. Wu, S. Shirakawa, K. Maruoka, "Efficient Asymmetric Synthesis of Spiro-2(3H)-furanones via Phase-Transfer-Catalyzed Alkynylation" *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5388-5392. (DOI: 10.1039/c4ob00969j) (査読有)
7. S. Shirakawa, K. Yamamoto, T. Tokuda, K. Maruoka, "Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Arylation of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives" *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 433-436. (DOI: 10.1002/ajoc.201400004) (査読有)
8. S. Shirakawa, H. Makito, T. Yohidome, K. Maruoka, "Effect of Brønsted acid co-Catalyst in Asymmetric Conjugate Addition of 3-Aryloxindoles to Maleimide under Base-Free Phase-Transfer Conditions" *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7128-7132. (DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.06.017>) (査読有)
9. 白川誠司, "塩基を必要としない中性相間移動反応系の発見と展開" 有機合成化学協会誌 **2014**, *72*, 1374-1383. (DOI: <http://dx.doi.org/10.5059/yukigoseikyokaiishi.72.1374>) (査読有)
10. S. Shirakawa, X. Wu, K. Maruoka,

- “Kinetic Resolution of Axially Chiral 2-Amino-1,1'-Biaryls by Phase-Transfer Catalyzed N-Allylation” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 14200-14203. (DOI: 10.1002/anie.201308237) (査読有)
- S. Shirakawa, T. Tokuda, A. Kasai, K. Maruoka, “Design of Chiral Bifunctional Quaternary Phosphonium Bromide Catalysts Possessing an Amide Moiety” *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3350-3353. (DOI: 10.1021/ol4013926) (査読有)
  - S. Shirakawa, A. Kasai, T. Tokuda, K. Maruoka, “Efficient Approach for the Design of Effective Chiral Quaternary Phosphonium Salts in Asymmetric Conjugate Additions” *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2248-2252. (DOI: 10.1039/c3sc22130j) (査読有)
  - Y. Liu, S. Shirakawa, K. Maruoka, “Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Conjugate Cyanation of Alkylidenemalonates with KCN in the Presence of a Brønsted Acid Additive” *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1230-1233. (DOI: 10.1021/ol400143m) (査読有)
  - S. Shirakawa, K. Maruoka, “Recent Developments in Asymmetric Phase-Transfer Reactions” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *53*, 4312-4348. (DOI: 10.1002/anie.201206835) (査読有)
  - 白川誠司, “塩基を必要としない中性相間移動反応系の発見と展開” 第 31 回有機合成化学セミナー, 休暇村志賀島, 福岡, 2014. 9. 17-19. (招待講演)
  - 白川誠司, “中性相間移動反応のための新規キラル第四級ホスホニウム塩触媒の創製” 第 3 回 JACI/GSC シンポジウム, 東京国際フォーラム, 東京, 2014. 5. 22-23.
  - 白川誠司, “キラル相間移動触媒による軸不斉化合物の触媒的不斉合成” 日本化学会第 94 春季年会 特別企画『進化する有機分子触媒』, 名古屋大学, 愛知, 2014. 3. 27-30. (招待講演)
  - S. Shirakawa, K. Liu, K. Maruoka, “Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Anilides” The 8th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8), Todaiji Temple Cultural Center, Nara, Japan, 2013. 11. 29-12. 1.
  - T. Tokuda, A. Kasai, S. Shirakawa, K. Maruoka, “Design of Chiral Bifunctional Quaternary Phosphonium Bromide Catalysts Possessing Amide Moiety” The 8th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8), Todaiji Temple Cultural Center, Nara, Japan, 2013. 11. 29-12. 1.
  - S. Shirakawa, “Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Anilides” 48<sup>th</sup> EUCHEM Conference on Stereochemistry “Bürgenstock Conference”, Seehotel Waldstätterhof, Brunne, Switzerland, 2013. 4. 28-5. 3.

[学会発表] (計 10 件)

- S. Shirakawa, “Discovery and Evolution of Base-Free Neutral Phase-Transfer Reaction System” 2nd International Symposium on Catalysis Toward Green Sustainable Chemistry (CAT-GSC-2), The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2015. 3. 30. (招待講演)
- S. Shirakawa, “Efficient Approach for the Design of Effective Chiral Quaternary Phosphonium Bromides in Asymmetric Reactions” 2nd International Symposium on Integrated Science for Molecular Chirality in Biology and Chemistry, Hotel Greenpia Minamiaso, Kumamoto, Japan, 2014. 11. 30-12. 1. (招待講演)
- S. Shirakawa, “Development of Chiral Bifunctional Quaternary Phosphonium Bromides for Asymmetric Phase-Transfer Reactions” Advanced Molecular Transformations by Organocatalysts 2nd International Conference, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, 2014. 11. 21-22. (招待講演)

[図書] (計 1 件)

- S. Shirakawa, K. Maruoka, “Chiral Onium salts” In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; P. I. Dalko, ed.; Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2013; Chapter 14, pp 365-381.

[その他]

ホームページ等  
<http://seijishirakawa.wix.com/greenchemistry>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白川 誠司 (SHIRAKAWA, Seiji)  
 長崎大学・水産・環境科学総合研究科 (環境)・准教授  
 研究者番号: 60459865