

令和元年6月3日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06961

研究課題名(和文)ポリオール触媒的非対称化を基盤とした光学活性有機リン化合物の合成研究

研究課題名(英文) Development of catalytic asymmetric desymmetrization of polyols for the synthesis of optically active organophosphorus compounds

研究代表者

山本 耕介 (YAMAMOTO, Kosuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教

研究者番号：40785789

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)：本研究では、複数の水酸基を有するポリオール類を対象として、水酸基やアミノ基を有する光学活性有機リン化合物の新規合成法開発を目指した。銅触媒の水酸基活性化戦略に基づき、グリセリン類の不斉ホスフィニル化反応において一定の成果を得た。また、当初の計画とは異なるが、イミノラクトン類の高ジアステレオ選択的な合成法を見出した。電気化学的手法と化学的手法を使い分けることで、同一の基質から異なるジアステレオマーを選択的に得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

水酸基やアミノ基を有する有機リン化合物は生物活性を有するものが多く、重要な化合物群である。本研究によりポリオール類に対する位置及び立体選択的なリン官能基導入法に繋がる基礎的知見を得た。本研究で得られるイミノラクトン誘導体は、容易にラクトン体への変換が可能である。ラクトン類は、天然物中に広範に見られる他、生物活性物質等の合成中間体としても汎用される化合物群である。そのため、本研究により新規ビルディングブロックが提供可能となり、創薬科学や有機合成化学に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research, the development of novel synthetic methods for the synthesis of optically active organophosphorus compounds with hydroxy or amino groups was conducted. Chiral phosphinates with two hydroxy groups were obtained in good yields with moderate enantioselectivities by means of Cu-catalyst with a novel chiral ligand. Diastereodivergent synthesis of N-substituted bromoiminolactones by bromocyclization of -substituted- -allylmalonamides was developed. A variety of bromoiminolactones were obtained under both electrochemical conditions and conventional chemical conditions. Interestingly, these conditions exhibited complementary diastereoselectivity to each other.

研究分野：有機合成化学、創薬科学

キーワード：ポリオール 銅触媒 不斉非対称化 有機リン化合物 不斉配位子 ラクトン 陽極酸化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機リン化合物は、農薬や医薬品また有機合成における配位子など、その有用性は多岐にわたる。なかでも、水酸基やアミノ基を有するリン酸及びホスホン酸類は生物活性を有するものが多く、その新規合成法開発は重要な研究課題である。単純なリン酸や $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸類は、それぞれアルコール及びアルデヒドから容易に合成可能である。同一分子内に複数の水酸基を持つポリオールを基質とした場合、適切な保護基の使用が定法であるが、環境調和性の観点から保護基を用いない高効率な反応系の開発が希求されている。特に、化学的に等価な水酸基を有するポリオールに対し、保護基を用いることなく位置及び立体選択的にリン官能基を導入することは容易ではなく、一般性に優れた簡便な合成法は発展途上にある。

### 2. 研究の目的

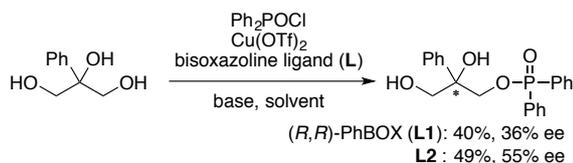
本研究では、当研究室で培ってきた銅触媒による水酸基活性化戦略に立脚し、ポリオール類を基質とした水酸基またはアミノ基を有する光学活性有機リン化合物の合成法開発を目的とする。ポリオール基質として、グリセリン類及び2-アミノ-1,3-プロパンジオール(セリノール)類を用い反応系を確立する。具体的には、グリセリン及びセリノール誘導体の不斉モノホスホリル化反応の開発及び銅/キラル *N*-オキシル触媒を活用した $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸誘導体の直接的不斉合成法の開発を目指す。本手法を活用し、リン脂質の主要骨格であるグリセロリン酸誘導体及びスフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニストである FTY-720-P 誘導体の合成研究へ展開する。

### 3. 研究の方法

ポリオールから光学活性有機リン化合物の簡便合成を達成するために、当研究室で見出した銅触媒によるジオール類の触媒的不斉非対称化法を応用する。不斉配位子として、当研究室で独自に構築した光学活性ビスオキサゾリン系配位子ライブラリーを活用する。また、より効果的な不斉反応場の構築を目的として、光学活性なカウンターアニオンを有する銅錯体を本反応に適用する。

### 4. 研究成果

(1) 反応条件最適化を迅速に遂行するために、反応のモニタリングが容易な基質として置換基を有するグリセリン誘導体を用い、不斉モノホスホリル化反応の検討を行った。ジクロロメタン溶媒中、銅触媒(10 mol%)、不斉配位子(10 mol%)及び炭酸カリウム(2.0 equiv)存在下、グリセリン誘導体に対しクロロリン酸ジフェニルを作用させたところ、中程度の収率及びエナンチオ選択性にて目的物の生成が確認された。本条件を基に、種々の銅触媒、不斉配位子及び塩基のスクリーニングを行ったが、収率及びエナンチオ選択性の大幅な改善は見られなかった。また、反応溶媒については、ジクロロメタンが最適であった。本条件検討の過程において、生成物であるホスホリル化体の安定性に低いことがわかった。分解生成物の各種スペクトル解析から、ホスホリル化体の分子内環化反応が穏和な条件下においても進行することが示唆された。副反応の抑制を目的として様々な条件を検討したものの、副反応を完全に抑制することは困難であった。一方で、本研究過程において、本触媒系がグリセリン類の不斉ホスフィン化反応に有効であることを見出した。すなわち、銅触媒として二価の銅トリフラート、配位子として(*R,R*)-PhBOX を用い、ジクロロメタン中グリセリン誘導体にジフェニルホスフィン酸クロリドを作用させることで、不斉モノホスフィン化生成物を中程度の収率及びエナンチオ選択性で得ることに成功した(Scheme 1)。他の有機リン化合物と同様に、ホスフィン酸エステルも生物活性を有するものが多いことが知られている。すなわち、本不斉ホスフィン化反応を確立することで、有用な光学活性有機リン化合物の創製へと展開可能であると期待される。そのため、グリセリン類の不斉ホスフィン化反応の開発を目的として、新たに反応条件の精査を行った。(*R,R*)-PhBOX を用いて銅触媒を検討したところ、本反応系においては二価の銅トリフラートが最も良好な結果を与えた。続けて、当研究室保有の配位子ライブラリーを活用し、不斉配位子のスクリーニングを行った。その結果、新規配位子 **L2** を用いることで、未だ改善の余地があるものの収率、エナンチオ選択性が向上することを見出した。現段階でいくつかの副生成物を確認しており、これらの構造を解明することで、収率及びエナンチオ選択性の向上に繋がる知見が得られると期待される。



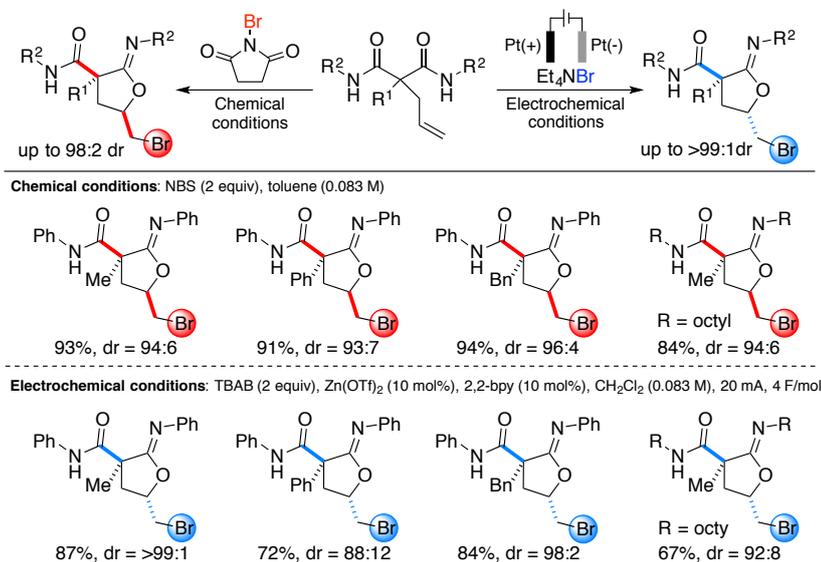
**Scheme 1.** Cu-catalyzed asymmetric desymmetrization of glycerin derivative using diphenylphosphinic chloride

(2) 銅/*N*-オキシル触媒によるセリノール誘導体から $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸誘導体の直接的合成法の開発を検討した。モデル基質として *N*-トシル保護を施した 2-メチル-2-アミノ-1,3-プロパンジオール (*N*-保護セリノール) を用い、まずキラル源を用いない反応条件にて初期検討を行った。二価の銅トリフラート、2,2-ビピリジン配位子及び TEMPO 触媒存在下、酸化剤として分子状酸素を用い、ジソプロピルホスファイトと *N*-保護セリノールとの反応を検討した。種々の溶媒や塩基を検討したものの、酸素酸化のみが進行した生成物が少量確認できるのみであり、目的とする $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸誘導体の生成は確認されなかった。当研究室では、

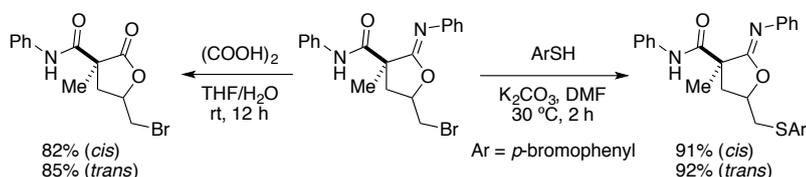
ジオールやアミノアルコールの酸化的速度論的光学分割に対し、電気化学的手法が有効であることを報告している (Onomura, O. et al. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6675.)。電子移動を鍵とする電気化学的手法は、化学量論以上の廃棄物が生じる酸化還元試薬を必要としない環境調和性の高い分子変換法として魅力的な手法である。そこで、 $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸誘導体の合成に対し、電気化学的手法を適用した。白金電極を備えた無隔膜セル中、銅トリフラートと 2,2-ビピリジン配位子存在下、テトラブチルアンモニウムブロミドを支持電解質として用い、20 mA にて定電流電解を行った。種々溶媒を検討したものの、現段階において目的物の生成は確認されていない。今後、トリアルキルホスファイトをリン試薬として用い、所望の生成物が得られるか検討を重ねる予定である。

(3) 本研究の過程で、 $\alpha$ -アリルマロンアミド誘導体のプロモイミノラクトン化反応において、化学的手法と電気化学的手法を使い分けることでジアステレオ選択性が逆転することを見出した (発表論文 1)。すなわち、プロモカチオンソースとして NBS を用いた場合は *cis* 体が主生成物として得られたのに対し、支持電解質由来のプロモアニオンの電解酸化によりプロモカチオンを発生させた場合は *trans* 体が主生成物として得られた (Scheme 2)。本反応は当初の目的とは異なるものの、ラクトン骨格が生物活性物質中に広く見られる骨格である点、ならびに単一の出発物質から二つのジアステレオマーを高選択的に合成可能である点を考慮すると、本反応系の確立は価値あるものであると期待される。そこで、それぞれの反応条件に対し、プロモカチオンソース、溶媒及び添加剤等の最適化を行った。その結果、電気化学的手法においては、プロモカチオンソースとしてテトラブチルアンモニウムブロミド、溶媒としてジクロロメタンを用い、亜鉛トリフラート及び 2,2-ビピリジンに触媒量用いることで、所望のイミノラクトンを高収率、高ジアステレオ選択性にて得ることに成功した (Scheme 2)。化学的手法においては、トルエン溶媒中 NBS をプロモカチオンソースとする条件が最適であった。最適条件下、基質適用範囲を精査した。

マロンアミドの窒素上置換基が芳香環の場合、芳香環上の電子的環境は反応効率に影響を与えなかった。また、アルキル基を有する基質でも本反応は円滑に進行した。マロンアミド  $\alpha$  位の置換基については、単純なアルキル基に加えて、フェニル基やベンジル基等が適用可能であった。得られたイミノラクトンは、酸加水分解により容易に対応するラクトンへと変換可能であった。また、臭素原子を足がかりとした求核剤の導入も可能であった (Scheme 3)。以上のように、多様なイミノラクトン及びラクトン誘導体の簡便な合成法を確立できた。



Scheme 2. Electrochemical and chemical bromoiminolactonization of  $\alpha$ -allylmalonamides



Scheme 3. Transformations of iminolactones

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) Yamamoto, K.; Ishimaru, K.; Mizuta, S.; Minato, D.; Kuriyama, M.; Onomura, O. "Diastereodivergent Synthesis of Bromoiminolactones: Electrochemical and Chemical Bromoiminolactonization of  $\alpha$ -Allylmalonamides" *Synlett* **2019**, *in press*, DOI: 10.1055/s-0037-1611791. [査読有]
- (2) Matsumoto, Y.; Yamamoto, K.; Kuriyama, M.; Nishida, K.; Onomura, O. "Regioselective Addition of Quinoline Derivatives to Carbonyl Compounds via Palladium-Catalyzed Umpolung with Diethylzinc" *Synthesis* **2019**, *51*, 1795-1802. DOI: 10.1055/s-0037-1610682. [査読有]

〔学会発表〕（計 14 件）

- (1) 菊池直登, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物を用いたアミン類の酸化反応, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月 20-23 日.
- (2) 杉山達哉, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, 超原子価ヨウ素化合物の極性転換に基づくキノリン類の 2 位選択的アリアル化反応, 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019 年 3 月 20-23 日.
- (3) 石丸翔太, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, キラル銅触媒を用いたグリセリン類の不斉ホスフィニル化, 第 35 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2018 年 11 月 17-18 日.
- (4) 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, 銅触媒を用いたグリセリン類のエナンチオ選択的酸化反応の開発, 第 35 回日本薬学会九州支部大会, 福岡, 2018 年 11 月 17-18 日.
- (5) 石丸翔太, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, ビスオキサゾリン配位子を用いたグリセリン類の不斉ホスフィニル化, 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム, 熊本, 2018 年 11 月 5-6 日.
- (6) 上原杏梨, 山本耕介, 坂田英武, 栗山正巳, 尾野村治, 触媒的不斉非対称化法を用いた光学活性アジリジンの合成研究, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月 3-5 日.
- (7) 上野瑞貴, 宮本圭輔, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, グリセリンの不斉非対称化及びセラミド合成への応用, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月 3-5 日.
- (8) 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, グリセリン類の高効率的不斉酸化を目指したビスオキサゾリンの構造変換, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月 3-5 日.
- (9) 石丸翔太, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, グリセリン類の不斉ホスフィニル化のための配位子 Bisoxazoline の構造最適化, 第 48 回複素環化学討論会, 長崎, 2018 年 9 月 3-5 日.
- (10) 山本耕介, 上野瑞貴, 宮本圭輔, 栗山正巳, 尾野村治, グリセリンの銅触媒不斉非対称化を鍵反応としたセラミド類の不斉合成研究, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月 25-28 日.
- (11) 石丸翔太, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, Bisoxazoline を用いたグリセリン類の不斉非対称ホスフィニル化, 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月 25-28 日.
- (12) 上野瑞貴, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, キラル銅触媒を用いたグリセリンの不斉変換とセラミド合成への応用, 第 34 回日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2017 年 11 月 25-26 日.
- (13) 菅野又裕, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, ビスオキサゾリン配位子の構造がグリセリン類の不斉酸化に及ぼす影響, 第 34 回日本薬学会九州支部大会, 熊本, 2017 年 11 月 25-26 日.
- (14) 本山直樹, 山本耕介, 栗山正巳, 尾野村治, 酸化的光学分割による二置換アミノ酸合成を指向したキラル銅触媒の構造最適化, 2017 年電気化学秋季大会, 長崎, 2017 年 9 月 10-11 日

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者   なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8 桁）：

(2) 研究協力者   なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。