

機関番号：12501

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790007

研究課題名 (和文) 新規不斉反応場の創出を基盤とする多作用点性触媒分子の開発と応用

研究課題名 (英文) Developments and applications of multifunctional catalytic molecules based on the creation of novel asymmetric reaction space

研究代表者

根本 哲宏 (NEMOTO TETSUHIRO)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：80361450

研究成果の概要 (和文)：本研究の概要は、次の3点に要約できる。(1) 新しい有機合成反応として、Pd 触媒を用いる分子内イプソ-フリーデルクラフツ型アリル位アルキル化反応を開発し、スピロシクロヘキサジエノン化合物の新規合成法を開拓した。(2) 新規2座配位子型ジアミノホスフィンオキシド配位子を開発と応用、及びタングトリンの触媒的不斉合成へと展開。(3) キサンテンジアミン型多作用点性有機分子触媒を開発し、ニトロスチレン誘導体への共役付加を介した不斉4級炭素の高エナンチオ選択的構築法を開発した。

研究成果の概要 (英文)：The present researches can be summarized as follow. (1) We developed a Pd-catalyzed intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols, which provided a new access to spirocyclohexadienones. (2) Novel bidentate-type diamino phosphine oxide preligands were developed and applied to catalytic organic synthesis. In addition, catalytic asymmetric total synthesis of tangutorine was achieved. (3) Novel bifunctional hydrogen bond-donor catalysts based on a 4,5-diaminoxanthene skeleton were developed. These catalysts were applicable to enantioselective conjugate addition of prochiral nucleophiles to nitrostyrenes for constructing an all carbon quaternary stereocenter.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
22 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ジアミノホスフィンオキシド、触媒的不斉合成、有機触媒、スピロ化合物、タングトリン、パラジウム、アリル位置換反応

## 1. 研究開始当初の背景

現在の不斉触媒分野の進展は目覚ましく、不斉水素化反応のような完成の域に達しつつある反応も確かにある。そのような現況の中で、新たに従来の機能、概念を革新する触媒研究を展開するためには何が必要か。申請

者は多作用点での機能制御を可能にする新型の「不斉反応場」の創出が鍵となると考えた。以上の基本方針のもと、特徴的な機能を持つ触媒分子を創出し、有機合成反応へと展開する事を計画した。

## 2. 研究の目的

研究開始時の段階では、本研究課題の具体的な目的として以下の3点を掲げた。

(1) 2級ホスフィンオキシド型高機能性配位子の開発と新規遷移金属触媒反応、触媒的不斉合成への応用。

(2) キサンテンジアミン骨格を基盤とする不斉反応場の構築と生体酵素の機能再現。

(3) ビフェニル骨格を基盤とする触媒機能の独立分離、遠隔共同作用を基盤とする触媒分子の創成。

しかしながら、目的(1)(2)の研究で興味深い知見が多数得られたことから、目的

(3)に該当する研究課題を具体的に検討する所までは達しなかった。本報告書では、上記の目的(1)(2)に該当する研究の成果について概要をまとめる。

## 3. 研究の方法

以下に示す方針に従い検討を行った。

(1) 2級ホスフィンオキシドを基盤とする新規2座配位型分子を創成し、触媒的不斉反応へと展開し、機能を評価。また、開発した触媒的不斉反応を天然物合成へと応用する。

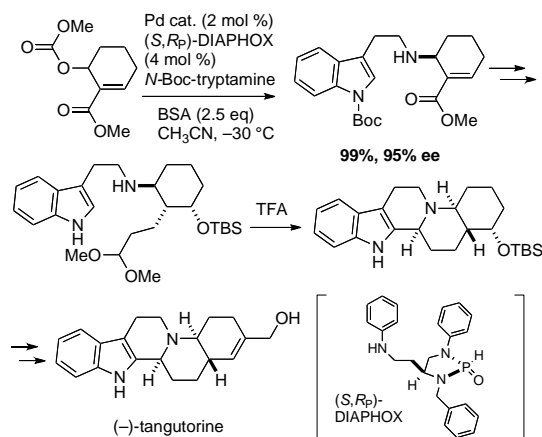
(2) 新規配位子を応用するための新しい有機合成反応系を開拓、確立する。

(3) キサンテンジアミン型、多作用点性有機分子触媒を創成し、不斉反応へと展開する。

## 4. 研究成果

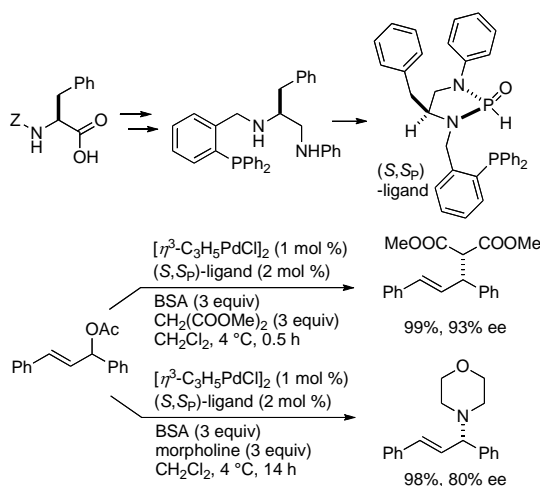
### (1) タングトリンの触媒的不斉合成

タングトリンは近年、ガン細胞毒性が報告された天然物で、ラセミ体として単離された化合物である。本天然物の不斉合成に利用可能な中間体を、Pd-DIAPHOX触媒系を用いるアリル位アミノ化反応を用いることで高エンアンチオ選択的に得た。数工程の変換の後、Pictet-Spengler反応により5環性化合物へと誘導し、官能基変換を行うことで最終的に(-)-tangutorineの不斉全合成に成功した。本合成によりはじめて、エンアンチオマー間の生物活性の相違が明らかとなった。



### (2) 新規2座型ジアミノホスフィンオキシド配位子の開発と応用

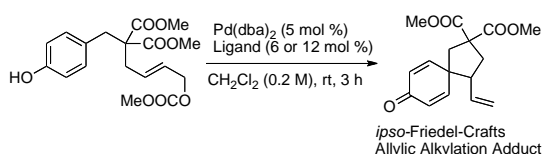
Pd-DIAPHOX触媒系を用いる不斉アリル位置換反応では、従来の検討から2分子の活性配位子とPd金属とからなる錯体が活性種として機能する事が分かっていた。本知見をもとに以下の2座型ジアミノホスフィンオキシドをデザイン、合成しPd触媒を用いるアリル位アルキル化、アミノ化反応に応用した。結果として、高収率、高選択的に目的物を得る事に成功した。



### (3) Pd触媒を用いるフェノール類の分子内 ipso-Friedel-Crafts型アリル位置換反応：スピロシクロヘキサジエノン類の新規合成法の開発

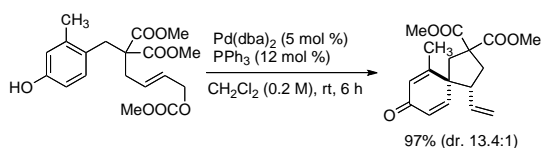
Pd触媒をはじめとした遷移金属触媒を用いるアリル位置換反応において、フェノール類を求核剤に用いた場合、一般に酸素原子から求核攻撃が進行しアリールアリルエーテル誘導体を与える。一方、フェノールの*m*位より適切なスペーサーを経て連結されたアリルカーボネート類は、予想される分子間反応ではなくFriedel-Crafts型の分子内反応が円滑に進行する事を見出した。以上の結果より、*m*-位置換型基質に変えて*p*-位置換型基質を用いた場合には、イプソ位でのFriedel-Crafts反応が進行することにより、スピロシクロヘキサジエノン型の生成物が得られるのではないかと考えた。本予想のもと、以下に示す様な基質に対してPd触媒存在下、種々の配位子を用いて検討を行った結果、単座配位子を用いた場合に良好な収率にて目的物を与えることが分かった。2座配位子に関しては配位狭角が反応性に大きな影響を与えた。これらに加え、溶媒効果の検討も行ったが、溶媒の影響はあまり見られなかった。また、フェノール上に置換基を持つ基質を用いた場合には、高ジアステレオ選択的に目的物が得られている。本反応は、Pd触媒を用いるアリル位置換反応において、フェノール誘導体を炭素求核剤として利用した最

初の例である。本反応は高い基質一般性を持ち、不斉反応にも展開可能であることがわかった。スピロシクロヘキサジエノン類の不斉合成法は確立されておらず、本反応はこれらの化合物を光学活性体として得るための有用な方法論になり得る。

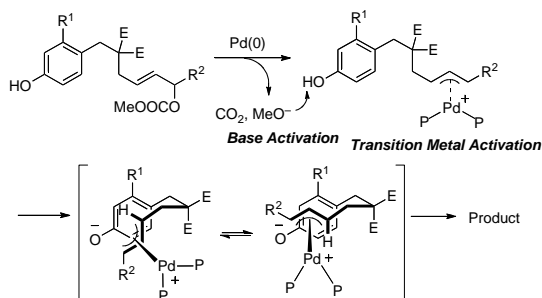


"Ligand: Isolated Yield"

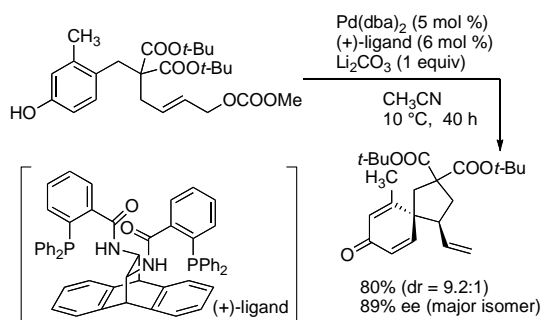
**PPh<sub>3</sub>: 94%**    dppp: trace    P(*o*-tol)<sub>3</sub>: 76%    **P(4-CIPh)<sub>3</sub>: 95%**  
 dppm: 33%    dppb: no reaction    P(2-furyl)<sub>3</sub>: 95%    P(4-MeOPh)<sub>3</sub>: 30%  
 dppe: 16%    dppf: 5%    P(*c*-hex)<sub>3</sub>: trace



本反応においてアニソール誘導体を用いると、*ipso*-Friedel-Crafts 反応を経由した生成物は得られず、専らπ-アリルパラジウム中間体のβ-ヒドリド脱離によるジエン体を与えた。また、酸性度の高いアルコールの添加は反応性を大幅に低下させた。以上の結果は、カーボネート由来の塩基によるフェノキサイドへの変換が本反応を進行させる上で重要な役割を持つ事を示唆しており、(1) Pd 触媒によるアリルユニットの活性化 (2) 塩基によるフェノール部位の求核性の向上の2つが協同的に機能することで特徴的な生成物が得られたと考えられる。



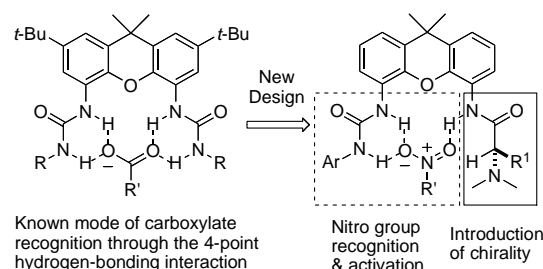
本反応は不斉反応へも展開が可能であり、ANDEN-Trost 型配位子を用いることで最高で 89% ee にて 4 級スピロ中心を持つ化合物の不斉合成に成功している。



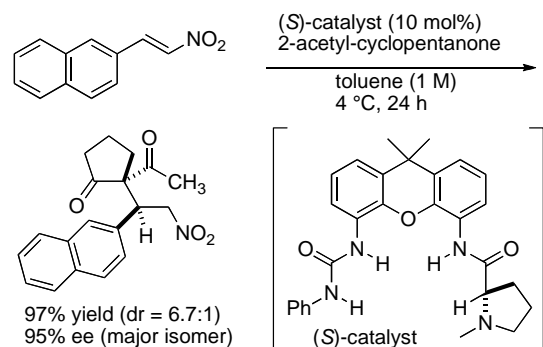
(4) キサンテンジアミン型、多作用点性有機分子触媒を創成と不斉 4 級炭素構築反応への応用

基質認識部位、活性化部位の適切な配置を可能にする基盤骨格の開拓は、新しい有機触媒開発のための重要な足がかりとなりうる。キサンテン骨格は (1) 適度な平面性、剛直性、(2) 置換基導入の容易さ、の 2 点で理想的な基盤骨格と言える。以上の点を踏まえ、キサンテン骨格を基盤とする新規有機触媒の開発を行った。

キサンテンジアミン骨格に対してウレアとアミドを導入すると、近傍に配置された 3 つの水素原子が水素結合アクセプターとして機能し、ニトロ基を持つ化合物と強い水素結合を形成すると予想される。この際、アミノ酸との縮合によりアミド結合を導入すれば、分子骨格に不斉源を導入することも容易であり、多様なキラル有機触媒を合成することが可能となる。本デザインのもと、アミド部位にアミノ酸由来の 3 級アミンを導入したキラル有機触媒を合成し、β-ニトロスチレンに対する不斉共役付加反応を行った。



検討の結果、フェニルウレア型触媒を用いた場合に高反応性が得られる事がわかり、フェニルアラニン由来の不斉源とした場合、ニトロスチレンに対するアセチルアセトンの共役付加反応が 90% ee にて進行することがわかった。さらに、環状ジケトン、ケトエステルをプロキラル求核剤とした 4 級炭素構築型反応の場合には、プロリンを不斉源とした触媒が最適であることがわかり、最高で 95% ee にて目的物を得ることに成功した。



5. 主な発表論文等  
〔雑誌論文〕 (計 6 件)

(1) Synthesis of Novel Bidentate P-Chiral Diaminophosphine Oxide Preligands: Application to Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions. Teusuke Harada, Tetsuhiro Nemoto, Long Jin, and Yasumasa Hamada. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 412-415. (査読有り)

(2) Novel Chiral Hydrogen Bond Donor Catalysts Based on a 4,5-Diaminoxanthene Scaffold: Application to Enantioselective Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes. Tetsuhiro Nemoto, Kazumichi Obuchi, Shinji Tamura, Takashi Fukuyama, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 987-991. (査読有り)

(3) Catalytic Asymmetric Synthesis Using P-Chiral Diaminophosphine Oxide Preligands: DIAPHOX. Tetsuhiro Nemoto, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 667-687. (査読有り)

(4) Novel Method for Synthesizing Spirocyclohexadienones through a Pd-Catalyzed Intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts Allylic Alkylation of Phenols. Tetsuhiro Nemoto, Yuta Ishige, Mariko Yoshida, Yuta Kohno, Mutsumi Kanematsu, and Yasumasa Hamada. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5020-5023. (査読有り)

(5) Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Tangutorine. Tetsuhiro Nemoto, Eri Yamamoto, Robert Franzén, Takashi Fukuyama, Riliga Wu, Toshihiko Fukamachi, Hiroshi Kobayashi, and Yasumasa Hamada. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 872-875. (査読有り)

(6) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of 2,3-Allenyl Acetates Using a Chiral Diaminophosphine Oxide. Tetsuhiro Nemoto, Mutsumi Kanematsu, Shinji Tamura, and Yasumasa Hamada. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1773-1778. (査読有り)

[学会発表] (計 18 件)

(1) 有機触媒を用いる $\gamma$ -ラクタム類の不斉合成 (○横坂卓也、濱嶋祥就、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第 131 年会 (静岡) (2011/3/31)

(2) 分子内 Mannich 反応を利用したデカヒドロキノリンアルカロイド類の不斉合成研究 (○角河和未、河野優太、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第 131 年会 (静岡) (2011/3/29)

(3) Pd-触媒を用いるフェノール類の分子内イプソ-Friedel-Crafts型アリル位置換反応 [2] (○吉田真理子、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第 131 年会 (静岡) (2011/3/29)

(4) Pd-触媒を用いるフェノール類の分子内

イプソ-Friedel-Crafts型アリル位置換反応 [1] (石毛裕太、吉田真理子、河野優太、兼松睦、○根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第 131 年会 (静岡) (2011/3/29)

(5) Novel Method for Synthesizing Spiro[4.5]cyclohexadienones through a Pd-Catalyzed Intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts Allylic Alkylation of Phenols (○Tetsuhiro Nemoto, Mariko Yoshida, Yuta Ishige, Mutsumi Kanematsu, Yuta Kohno, Yasumasa Hamada) 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu, USA) (2010/12/17)

(6) Novel Method for Synthesizing Spiro[4.5]cyclohexadienones through a Pd-Catalyzed Intramolecular *ipso*-Friedel-Crafts Allylic Alkylation of Phenols (○Tetsuhiro Nemoto, Yuta Ishige, Mariko Yoshida, Yuta Kohno, Mutsumi Kanematsu, Yasumasa Hamada) The 5<sup>th</sup> International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Hsinchu, Taiwan) (2010/11/9)

(7) Pd触媒を用いるフェノール類のイプソ-Friedel-Craft型アリル位アルキル化反応:スピロ[4.5]シクロヘキサジエノン類の新規合成法 (○根本哲宏、石毛裕太、吉田真理子、河野優太、兼松睦、濱田康正) 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム (名古屋) (2010/11/2)

(8) 分子内 Mannich 反応を利用したデカヒドロキノリンアルカロイド類の不斉合成研究 (○角河和未、根本哲宏、濱田康正) 第 40 回複素環化学討論会 (仙台) (2010/10/14)

(9) Chiral Diaminophosphine Oxide (DIAPHOX) Preligand in Organic Synthesis: Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Tangutorine (○Tetsuhiro Nemoto, Eri Yamamoto, Robert Franzen, Takashi Fukuyama, Riliga Wu, Toshihiko Fukamachi, Hiroshi Kobayashi, Yasumasa Hamada) 1<sup>st</sup> Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences between College of Pharmacy, Seoul national University and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University (千葉) (2010/8/27)

(10) 4,5-ジアミノキサントン骨格を基盤とするキラル有機触媒の開発 (○小淵和通、田村慎司、福山尚、根本哲宏、濱田康正) 第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (東京農工大) (2010/5/22)

(11) Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Tangutorine (○Tetsuhiro Nemoto, Eri Yamamoto, Robert Franzen, Takashi Fukuyama, Riliga Wu, Toshihiko Fukamachi, Hiroshi Kobayashi, Yasumasa Hamada) The 21<sup>st</sup> French-Japanese Symposium on

Medicinal and Fine Chemistry (Kyoto, Japan) (2010/5/10)

(12) エステル共役型キラルシクロヘキセン誘導体へのジアステレオ選択的共役付加反応の開発 (○角河和未、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第 130 年会 (岡山) (2010/3/28)

(13) キサンテン骨格を基盤とするキラル有機触媒の開発と応用 (○小淵和通、田村慎司、福山尚、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会 130 年会 (岡山) (2010/3/28)

(14) Tangutorine の不斉合成 (○根本哲宏、山本絵理、Robert Franzen, 福山尚、Riliga Wu, 深町利彦、小林弘、濱田康正) 日本薬学会第 130 年会 (岡山) (2010/3/28)

(15) デカヒドロキノリンアルカロイド類の不斉全合成研究 (○角河和未、福山尚、根本哲宏、濱田康正) 第 39 回複素環化学討論会 (野田) (2009/10/14)

(16) Chiral Diaminophosphine Oxide (DIAPHOX) Preligand in Organic Synthesis: Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Tangutorine (○ Tetsuhiro Nemoto) 5<sup>th</sup> Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (Chengdu, China) (2009/10/10)

(17) Enantioselective Synthesis of Allenes through Asymmetric Allylic Substitution Using a Pd-Chiral Diaminophosphine Oxide Catalyst System (○Tetsuhiro Nemoto, Mutsumi Kanematsu, Shinji Tamura, Yasumasa Hamada) 第 56 回有機金属化学討論会 (同志社大学) (2009/9/11)

(18) Pd-ジアミノホスフィンオキシド触媒系を用いるアリル位置換反応を利用したアレノ類の不斉合成 (○根本哲宏、兼松睦、田村慎司、濱田康正) 第 95 回有機合成シンポジウム (慶応大学薬学部) (2009/6/11)

[その他]

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/yakka/index.html> (千葉大学大学院薬学研究院 薬化学研究室)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

根本 哲宏 (NEMOTO TETSUHIRO)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：80361450