

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：63903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05874

研究課題名(和文)ホスフィン酸を活性中心とする新規キラルブレンステッド酸触媒の開発

研究課題名(英文)Development of Chiral Bronsted Acid Catalyst with Phosphinic Acid as Active Center

研究代表者

椴山 儀恵 (MOMIYAMA, Norie)

分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・准教授

研究者番号：80447127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：キラルブレンステッド酸触媒による触媒の不斉合成は、希少金属元素を触媒として用いない環境に調和した分子変換プロセスとして、近年、注目を集めている。しかし、活性中心として機能する酸性官能基に限られ、キラルブレンステッド酸触媒の汎用性は、いまだ十分ではない。そこで、本研究では、新たな酸性官能基としてホスフィン酸を活性中心とする新規キラルブレンステッド酸触媒の設計・開発を目的として、検討を行った。その結果、所望のキラルスフィン酸触媒の合成に成功し、グリオキサール水和物とシロキシエンとのヘテロディールスアルダー反応において、目的とする環化体を中程度のエナンチオ選択性で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

本研究は、触媒分子内のナフチル骨格にホスフィン酸を、フェニルナフチル骨格に環状の酸性官能基を導入することで、1)ホスフィン酸を触媒活性中心として活用、2)リン原子上の中心不斉を活用、3)リン原子上の置換基効果を活用、4)水素結合により制御された動的軸不斉を活用することが可能となり、単一の酸性官能基のみでは得られなかった触媒活性と不斉環境を実現した。その結果、これまでに収率や立体選択性の獲得が困難であった水和物を用いる触媒の不斉反応において、立体選択性を獲得することができた。本研究により、異なる酸性官能基を組み合わせる触媒分子設計の可能性を示唆した点において、学術的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Catalytic asymmetric synthesis using a chiral Bronsted acid catalyst has attracted attention in recent years because it is an environmentally friendly synthetic process without the use of rare metal elements. However, the acidic functional group as the active centers has been still limited; therefore, newly design concept of chiral Bronsted acid is one of important objectives to expand the generality of chiral Bronsted acid catalysis. To this end, we designed and synthesized a new chiral Bronsted acid catalyst with phosphinic acid as an active center of a new acidic functional group. We successfully synthesized the desired chiral phosphinic-phosphoric acid catalyst. Furthermore, we revealed that chiral phosphoric acid-phosphoric acid catalyst was able to facilitate the enantioselective hetero Diels-Alder reaction of glyoxal hydrate with siloxydiene to give the desired cyclized product with moderate enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

キラルプレンステッド酸触媒による触媒的不斉合成は、希少金属元素を触媒として用いない環境調型分子変換プロセスとして注目されている。2004年、秋山・寺田による報告以降、様々なキラルプレンステッド酸触媒が開発され、飛躍的な発展を遂げた。研究代表者はこれまでに、秋山・寺田触媒の高機能化と触媒分子内に2つの酸性官能基を導入するキラルプレンステッド酸触媒の開発に成功している(研究代表者の研究成果: JACS **2005**, *127*, 1080.; JACS **2011**, *133*, 19294.; ACS Catal. **2016**, *6*, 949.; JACS **2016**, *138*, 11353.) しかし、活性中心として機能する酸性官能基に限られており、キラルプレンステッド酸触媒の汎用性は、いまだ十分ではない。汎用性の拡充に向けて、活性中心となる酸性官能基の開拓が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、ホスフィン酸を活性中心とする新規キラルプレンステッド酸触媒の設計・開発により、これまで困難であった触媒的不斉合成の実現を目的として研究を実施した。特に、安定で取り扱い容易な親電子種前駆体を用いる触媒的不斉合成反応において、高収率かつ高立体選択性の獲得を最終目標とした。

3. 研究の方法

独自の「隣接位で酸性官能基を導入する」触媒分子設計にもとづいて、ホスフィン酸を活性中心とする新規キラルプレンステッド酸触媒を開発する。以下3つの研究計画・方法にしたがって、キラルプレンステッド酸触媒の合成と安定で取り扱い容易な親電子種前駆体を用いる触媒的不斉合成反応の検討を行った。

(1) 光学活性 BINOL を出発原料として用い、ホスフィン酸と別の環状酸性官能基とを隣接位で導入する合成手法を確立し、新規キラルホスフィン酸触媒を合成した。

(2) 水和物やアルデヒドを親電子種前駆体として用いる触媒的不斉合成反応を検討し、汎用されているキラルモノリン酸触媒と比較しながら、新規キラルホスフィン酸触媒の不斉触媒機能を明らかにした。

(3) 単結晶 X 線構造解析や誘導体合成により、生成物の絶対立体配置を決定し、立体選択性の発現機構を解明した。

4. 研究成果

研究代表者がこれまでに確立したキラルビスリン酸触媒の開発研究 (JACS **2011**, *133*, 19294.; ACS Catal. **2016**, *6*, 949.) を参考に、触媒分子内にフェニル-ナフチル環状リン酸とナフチルホスフィン酸を有する「キラルホスフィン酸-リン酸触媒」を合成し、初期検討を行った。具体的には、触媒母骨格へのホスフィン酸部位の導入は、BINOL 誘導体とホスフィン酸エステルとの C-P カップリング反応を検討した。Tongi らの報告 (Organometallics **2010**, *29*, 1771.) を参考に、フェニルホスフィン酸エチルエステルを用い、酢酸パラジウム、dppb 配位子存在下、DMSO 溶媒中で反応を行う。さらに、Montchamp らの報告 (OL **2011**, *13*, 3270.) を参考に、配位子 (dppf や Xantphos)、反応溶媒 (トルエンや共溶媒) を検討して、収率を改善した。C-P カップリングに用いる BINOL 誘導体やホスフィン酸エステルは、文献やこれまでに開発した触媒と同様の手法を用いて合成が可能であった。

水和物やアルデヒドを親電子種前駆体として用いる触媒的不斉反応では、キラル触媒は、前駆体の活性化による親電子種の発生、さらに、結合形成に繋がる親電子種の活性化と不斉誘起

に繋がる不斉環境の構築を同時に担う必要がある。いまだ高効率かつ高立体選択的な触媒プロセスは見出されていない。そこで本研究では、水和物やアルデヒドを親電子種前駆体として用いる触媒的不斉反応に焦点を絞り、汎用されているキラルリン酸触媒と比較しながら、合成したキラルホスフィン酸触媒の不斉触媒機能を評価した。

これまでの知見 (ChemComm **2015**, *51*, 16976.) にもとづいて、グリオキサール水和物とジエン類とのヘテロ Diels–Alder 反応を初期の標的反応として選択した。反応溶媒、反応温度、反応時間を検討し、良好な収率かつ高エナンチオ選択性の獲得をめざした。その結果、トルエン溶媒を用いた場合に、中程度のエナンチオ選択性で目的とする環化体が得られた。汎用されているキラルモノリン酸触媒では、目的とする環化生成物が得られなかったことから、ホスフィン酸の導入が、反応の進行に有効であることが示唆された。しかし、種々の反応条件を検討したが、収率は改善せず中程度に留まり、再現性にも課題が残った。また、グリオキサール水和物とアズラクトンとのアルドール型反応では、目的とするアルドール付加体が良好な収率で得られることがわかったが、エナンチオ選択性の向上にはいたらなかった。次に、合成に成功したホスフィン酸–リン酸触媒を、芳香族アルデヒドとアミンを用いる転位反応に適用した。こちらの反応では、汎用されているキラルモノリン酸触媒でも十分に反応が進行し、合成したホスフィン酸–リン酸触媒を用いる点に有意な差を見出すことができなかった。これらの結果から、汎用されているキラルモノリン酸を用い、触媒的不斉転位反応を詳細に検討した。種々の対照実験から、当初の触媒設計指針であった触媒分子内の水素結合を活用する戦略を、触媒作用の基盤となる触媒と反応基質との分子間へと展開することで、良好なエナンチオ選択性の獲得に成功した。また、DFT 計算により反応経路を推定し、得られた生成物の絶対立体配置を決定することで、本転位反応のエナンチオ選択性の発現経路を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件(うち査読付論文 1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 Chanantida Jongwohan, Yasushi Honda, Toshiyasu Suzuki, Takeshi Fujinami, Kiyohiro Adachi, and Norie Momiyama	4. 巻 21
2. 論文標題 Bronsted Acid-Initiated Formal [1,3]-Rearrangement Dictated by Substituted Ene-Aldimines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4991-4995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01533	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2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Jongwohan, C.; Ohtsuka, N.; Honda, Y.; Suzuki, T.; Fujinami, T.; Momiyama, N.
2. 発表標題 Bronsted Acid-Initiated Formal [1,3]-Rearrangement Dictated by -Substituted Ene-Aldimines
3. 学会等名 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding, Nara, December, 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jongwohan, C.; Honda, Y.; Suzuki, T.; Momiyama, N.
2. 発表標題 Bronsted Acid-Initiated Chain Reaction of -Substituted Ene-Aldimines
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会1E6-46、甲南大学、神戸
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Momiyama, N.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 The Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 22
3. 書名 Noncovalent Interactions in Catalysis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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