

平成 21 年 5 月 2 日現在

研究種目：若手研究（A）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18689001  
 研究課題名（和文）ジアミノホスフィンオキシド・多段階促進型触媒反応系を用いる革新的含窒素化合物合成  
 研究課題名（英文）Innovative Synthesis of Nitrogen-Containing Organic Compounds Using Diaminophosphine Oxides and Multicatalytic Reaction Processes  
 研究代表者  
 氏名（ローマ字）：根本 哲宏（NEMOTO TETSUHIRO）  
 所属機関・部局・職：千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
 研究者番号：80361450

## 研究成果の概要：

私達の研究グループでは、窒素原子を分子骨格に有する化合物の合成法開発に焦点を絞り、基礎から応用研究まで総括的に検討を行った。独自に開発した触媒分子を応用、または組み合わせることにより、これまでの合成法では得る事が難しかった有機分子や、天然からの供給では分離の困難な化合物を効率的に得る手法を開拓した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
19年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
20年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
年度			
年度			
総計	21,000,000	6,300,000	27,300,000

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：触媒的不斉合成 ジアミノホスフィンオキシド 連続触媒反応 パラジウム イリジウム

## 1. 研究開始当初の背景

進行の一途を辿る高齢化、貧困地域における医薬品の供給不足、産業廃棄物による環境汚染、これらの社会問題の現状を考えた時、医薬品開発、医薬品生産において中核的な役割を担う有機合成化学が示さなければならぬ研究の方向性は、物質生産プロセスの革新的な効率化にあると考えられる。この課題に対する指針の一つに、触媒反応の開発が挙げられる。とりわけ、医薬品やその候補化合物を光学活性体として供給することが望まれる今日の状況を考えた場合、触媒的不斉反応の開発が強力な手段となることは間違い

ない。研究開発当初、本分野は数多くの研究者の精力的な研究により、既にサイエンスのレベルとしては極めて高い所にあった。これらを更に洗練されたレベルへと革新させる為には、新しい概念、機能性化合物の導入による新規戦略の創出が不可欠であると筆者らは考えた。以上の背景のもと、ジアミノホスフィンオキシド配位子、多段階促進型触媒反応系の二つを基盤とする総合的な有機合成化学研究を展開するに至った。

## 2. 研究の目的

研究目的は次の2点に要約する事ができ

る。まず、ジアミノホスフィンオキシド配位子は筆者らが世界に先駆け、その配位子機能を見出した新規機能性化合物である。本発見の後、2級ホスフィンオキシド、及びその類縁体を配位子前駆体として用いる遷移金属触媒反応の開発研究の報告は徐々に増えはじめており、萌芽的な分野を形成しつつある。本分野に関して網羅的な基礎、応用研究を行う事で Leading Chemistry としての地盤を確立する事を第一目標とする。第二に、将来的に世界中で熾烈な研究競争がなされるであろう、多段階促進型触媒反応系をいち早く取り入れ、独創性の高い成果を発信していく事を目標とする。

### 3. 研究の方法

以下の三つの方針に従い検討を行った。

(1) Pd, Ir 触媒を用いるアリル位置換反応へとジアミノホスフィンオキシド配位子を応用し、合成化学的に有用な触媒反応を開発する。それらを天然物の合成へと展開する。

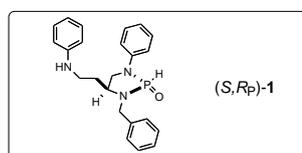
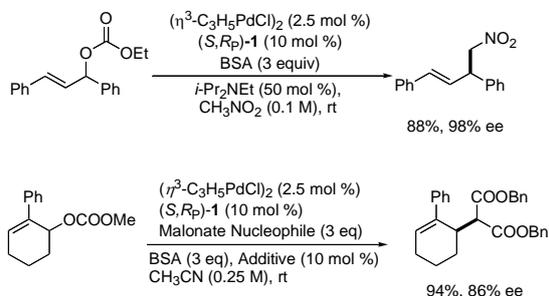
(2) Pd 触媒とその他の触媒を組み合わせた複合触媒系を開拓する。

(3) リン酸アミドの特性を応用した機能性化合物を開発する。

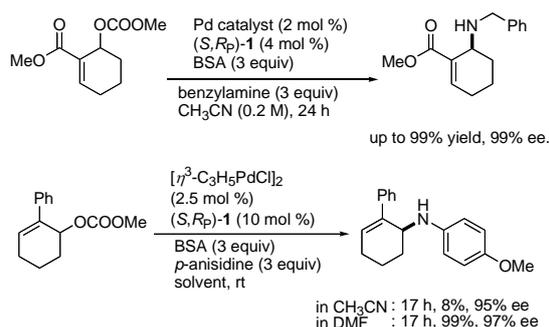
### 4. 研究成果

#### (1) Pd 触媒を用いる不斉反応

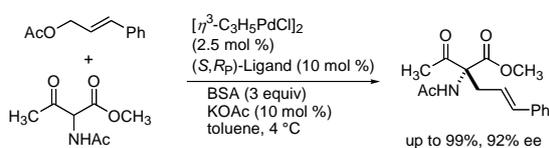
本研究計画のスタート時点でβ-ケトエステル求核剤を用いる4級不斉中心の構築反応の開発に成功していた。それらの結果を踏まえ網羅的な検討を行った。以下に示すように、ニトロメタンを求核剤とするアリル位アルキル化反応、環状基質に対するアリル位アルキル化、アミノ化反応の開発に成功した。特に、エステル共役型の環状アリルカーボネートに対するアリル位アミノ化反応生成物は、分子内アザ-森田-バイリス-ヒルマン反応の生成物と等価であり、本化合物群の汎用性の高い不斉合成法としては初の例である。また、本反応の反応条件を調節することで、芳香族アミンを用いる反応においても良好



な結果を得るに至っている。

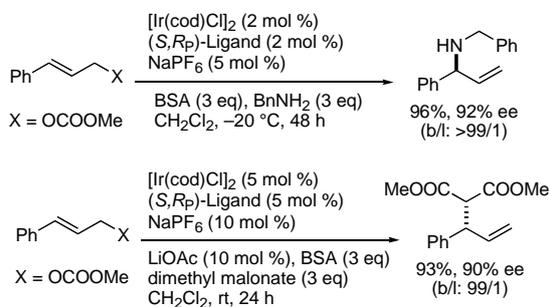


さらに、4級不斉中心構築反応の発展的な展開として、Pd 触媒を用いる4級アミノ酸類の不斉合成にも成功している。



#### (2) Ir 触媒を用いる不斉反応

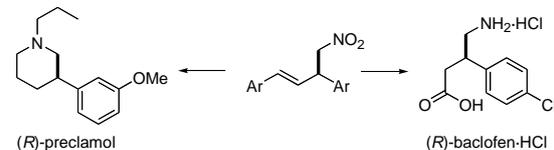
ジアミノホスフィンオキシド類は Ir 触媒を用いるアリル位置換反応にも有効であることがわかった。配位子の構造、添加剤、その他の反応条件を詳細に検討した結果、アミノ化、アルキル化いずれにおいても高収率、高エンタチオ、位置選択的に目的物を得る事



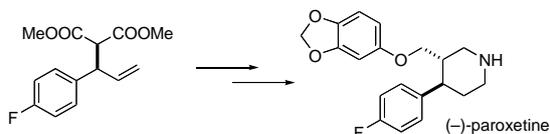
に成功した。

#### (3) 独自の不斉触媒反応を用いた天然物、生物活性化合物の不斉合成

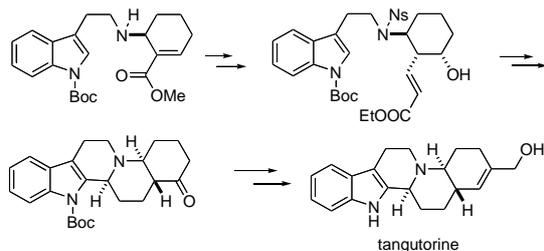
ニトロメタンを求核剤とするアリル位アルキル化反応生成物は窒素原子のβ位に芳香族置換基を持つキラルブロックの有用な合成法となる。本反応を応用することにより、ドーパミン D2 自己受容体アゴニスト: (R)-プレクラモール、GABA<sub>B</sub> 受容体アゴニスト: (R)-バクロフェンの合成に成功した。



また、Ir 触媒を用いるアリル位アルキル化反応を用いた分岐型化合物の不斉合成を応用することにより、抗うつ病薬：(-)-パロキセチンの触媒的不斉合成にも成功している。

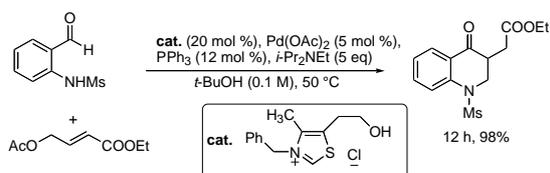


さらに、前述のアザ-森田-ベイリス-ヒルマン反応生成物の不斉合成法を応用することで、タンゴトリンの初の不斉全合成にも成功している。現在、合成工程の最適化検討を行っている段階ではあるものの、天然からはラセミ体としてしか得られない化合物を光学的に純粋な化合物として得る事に成功している。本合成においては、Pd-ジアミノホスフィンオキシド触媒系を用いるアリル位アミノ化反応、Sharpless 不斉エポキシ化反応を組み合わせるにより、連続する不斉中心を制御する事に成功している。現在、その他のデカヒドロキノリン骨格を持つ天然物の不斉全合成も検討している。



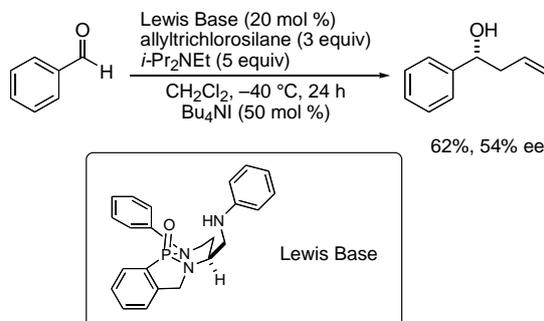
(4) Pd 触媒、チアゾリウム塩触媒を用いる連続触媒系を利用した効率的ヘテロ環構築法の開発

2,3-ジヒドロキノリン4-オン骨格は、合成化学的に有用性の高いフラグメントである。本骨格の効率的な合成を目指し、以下に示すPd 触媒を用いるアリル位アミノ化反応を用いたC-N結合構築、続くチアゾリウム塩触媒を用いたステッター反応を連続的に行う反応条件の探索を行った。種々検討した結果、5mol%のPd(OAc)<sub>2</sub>、12mol%のPPh<sub>3</sub>、20mol%のチアゾリウム塩触媒を共存させた条件下、t-BuOH中50度にて反応をかけることにより、アニリン誘導体、及びアリルアセテートよりワンポット反応にて目的の化合物を高収率にて得る事に成功した。



(5) フェニルホスホナミド誘導体のルイス塩基触媒としての機能

ジアミノホスフィンオキシドの合成、応用研究から派生する形で、下記に示すフェニルホスホン酸誘導体を合成し、ルイス塩基触媒としての機能を検証した。その結果、ベンズアルデヒドの不斉アリル化反応において、最高で54% eeにて目的物を得る事に成功した。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

(1) Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions Using Chiral Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Tetsuhiro Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1213-1228. (査読有り)

(2) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination with Aromatic Amine Nucleophiles Using Chiral Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Tetsuhiro Nemoto, Shinji Tamura, Tatsuro Sakamoto, and Yasumasa Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1751-1759. (査読有り)

(3) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Cycloalkenyl Carbonates Using a Chiral Diaminophosphine Oxide: (S, R<sub>p</sub>)-Ph-DIAPHOX. Long Jin, Tetsuhiro Nemoto, Hiroshi Nakamura, and Yasumasa Hamada *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1106-1113. (査読有り)

(4) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination of Morita-Baylis-Hillman Adduct Derivatives Using Chiral Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Tetsuhiro Nemoto, Takashi Fukuyama, Eri Yamamoto, Shinji Tamura, Tomoaki Fukuda, Takayoshi Matsumoto, Yuichi Akimoto, and Yasumasa Hamada. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 927-930. (査読有り)

(5) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions Using P-Chirogenic Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Tetsuhiro Nemoto, and Yasumasa Hamada. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 150-158. (査読有り)

(6) Ir-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation using Chiral Diaminophosphine Oxides: DIAPHOXs. Formal Enantioselective Synthesis of (-)-Paroxetine. Tetsuhiro Nemoto, Tatsuro Sakamoto, Takashi Fukuyama and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4977-4981. (査読有り)

(7) Pd-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Quaternary  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives Using a Phenylalanine-Derived P-Chirogenic Diaminophosphine Oxide. Tetsuhiro Nemoto, Teisuke Harada, Takayoshi Matsumoto, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6304-6307. (査読有り)

(8) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Cycloalkenyl Carbonates Using a Chiral Diaminophosphine Oxide: (*S*, *R*<sub>p</sub>)-Ph-DIAPHOX. Tetsuhiro Nemoto, Tsukasa Hitomi, Hiroshi Nakamura, Long Jin, Keiichiro Hatano, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1844-1849. (査読有り)

(9) Efficient Synthesis of 3-Substituted 2,3-Dihydroquinolin-4-one Using a One-Pot Sequential Multi-Catalytic Process: Pd-Catalyzed Allylic Amination-Thiazolium Salt-Catalyzed Stetter Reaction Cascade. Tetsuhiro Nemoto, Tomoaki Fukuda, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4365-4368. (査読有り)

(10) Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation with Nitromethane Using a Chiral Diaminophosphine Oxide: (*S*, *R*<sub>p</sub>)-Ph-DIAPHOX. Enantioselective Synthesis of (*R*)-Preclamol and (*R*)-Baclofen. Tetsuhiro Nemoto, Long Jin, Hiroshi Nakamura, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6577-6581. (査読有り)

(11) Ir-Catalyzed Asymmetric Allylic Amination Using Chiral Diaminophosphine Oxides. Tetsuhiro Nemoto, Tatsuro Sakamoto, Takayoshi Matsumoto, and Yasumasa Hamada. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8737-8740. (査読有り)

[学会発表] (計 20 件)

(1) デカヒドロキノリン *trans*-195A 及び 2-*epi* 体の不斉全合成研究 (○角河和未、福山尚、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会129年会 (2009年3月28日) 京都

(2) Tangutorine の不斉全合成 (○山本絵理、福山尚、Robert Franzen、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会129年会 (2009年3月28日) 京都

(3) キサンテン骨格を基盤とする新規キラル有機触媒の開発と応用 (○田村慎司、福山尚、小淵和通、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会129年会 (2009年3月28日) 京都

(4) Pd-DIAPHOX触媒系を用いる光学活性アレン類の不斉合成 (○兼松睦、田村慎司、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会129年会 (2009年3月27日) 京都

(5) 新規キラル2級ホスフィンオキシド配位子の開発と応用 (吉田真理子、金龍、○根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会129年会 (2009年3月26日) 京都

(6) Asymmetric Synthesis of Cyclic Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction Products Using Pd-DIAPHOX Catalyst System (○Tetsuhiro Nemoto, Takashi Fukuyama, Kazumi Kakugawa, Yuko Maruyama, Yasumasa Hamada) The 1<sup>st</sup> International Symposium on Process Chemistry (2008年7月30日) 京都

(7) Asymmetric Synthesis of Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction Products Using Pd-Chiral Diaminophosphine Oxide (DIAPHOX) Catalyst System (○Tetsuhiro Nemoto, Eri Yamamoto, Shinji Tamura, Takashi Fukuyama, Yasumasa Hamada) 17<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis (2008年6月24日) Daejeon, Korea

(8) Pd-DIAPHOX触媒系を利用した芳香族アミンを求核剤とする不斉アリル位アミノ化反応 (○田村慎司、坂本達郎、根本哲宏、濱田康正) 第55回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2008年5月9日) 野田

(9) ジアミノホスフィンオキシド類の配位子機能の開拓を基盤とする不斉遷移金属触媒反応の開発と応用 (○根本哲宏) 日本薬学会第128年会 (2008年3月28日) 横浜

(10) Pd-ジアミノホスフィンオキシド触媒系を用いる含窒素キラル化合物の不斉合成 (○根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第128年会 (2008年3月28日) 横浜

(11) Tangutorine の不斉全合成研究 (○山本絵理、福山尚、Robert Franzen、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第128年会 (2008年3月27日) 横浜

(12) Pd-DIAPHOX触媒系を用いる芳香族アミンを求核剤とする不斉アリル位アミノ化反応 (○田村慎司、坂本達郎、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第128年会 (2008年3月27日) 横浜

(13) デカヒドロキノリン骨格への立体選択的置換基導入法の検討 (○福山尚、角河和未、早崎留里子、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第128年会 (2008年3月26日) 横浜

(14) アリル位アミノ化反応を鍵段階とした Tangutorine の不斉全合成研究 (○福山尚、山本絵理、Robert Franzen、根本哲宏、濱田

康正) 第92回有機合成シンポジウム (2007年11月8日) 早稲田

(15) Ir-DIAPHOX触媒系を用いる不斉アリル位置換反応 (坂本達郎、松本貴義、○根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第127年会 (2007年3月29日) 富山

(16) Pd-DIAPHOX触媒系を用いる4級アミノ酸の触媒的不斉合成 (○原田禎介、松本貴義、根本哲宏、濱田康正) 日本薬学会第127年会 (2007年3月29日) 富山

(17) 遷移金属-ジアミノホスフィンオキシド触媒系を用いる含窒素キラル化合物の触媒的不斉合成 (○根本哲宏、坂本達郎、福山尚、山本絵理、濱田康正) 第32回反応と合成の進歩シンポジウム (2006年12月5日) 広島

(18) Catalytic Enantioselective Synthesis of Cyclic Aza-Morita-Baylis-Hillman Adducts (○Tetsuhiro Nemoto, Takashi Fukuyama, Eri Yamamoto, Yasumasa Hamada) 11<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (2006年11月14日) 京都

(19) ジアミノホスフィンオキシド配位子(DIAPHOX)を用いる触媒的不斉反応の開発と応用 (○根本哲宏、福山尚、原田禎介、金龍、濱田康正) 日本プロセス化学会2006サマーシンポジウム (2006年7月21日) 京都

(20) 光学活性ジアミノホスフィンオキシド類を用いる触媒的炭素-炭素、炭素-窒素結合形成反応の開発と生物活性化合物合成への応用 (○根本哲宏、福山尚、金龍、原田禎介、坂本達郎、中村浩、濱田康正) 第89回有機合成シンポジウム (2006年6月12日) 東京

[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・助教

研究者番号：80361450