

平成21年 5月18日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19550099
 研究課題名 (和文) 共役ジエンの螺旋に基づく新規不斉配位子の開発と不斉合成への応用
 研究課題名 (英文) Development of novel chiral ligands based on dienic helical chirality and their application in asymmetric synthesis
 研究代表者
 小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)
 北海道大学・触媒化学研究センター・准教授
 研究者番号：70301231

研究成果の概要：

本研究では、立体配座の自由度を規制した共役ジエン構造に基づく螺旋不斉を基とする新規ジホスフィン配位子を設計し、その合成を行った。得られたラセミ体の化合物は、キラル HPLC により熱的に安定な2つのエナンチオマーに分割することができた。さらには、ジホスフィンオキシドを2つのエナンチオマーに効率良く分割する手法を見出した。一方、ジホスフィンオキシドのシランによる還元では炭素-リン結合の開裂がおり、目的とするホスフィンを得る事はできなかった。光学活性ジホスフィンオキシドを、不斉有機触媒としてアリルシランによる不斉アリル化に応用し、優れた不斉誘起能があることを見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

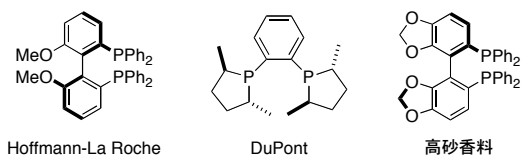
キーワード：螺旋不斉、ホスフィン、ジエン、不斉配位子、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

現代の合成有機化学において立体選択的反応、なかでも新規エナンチオ選択的反応の開発は最も重要な研究課題の一つである。創薬化学をはじめとするファインケミカル工業においては、キラルな化合物を単一のエナンチオマーとして供給することが求められており、不斉合成反応は非常に有効な手段となっている。光学活性化合物を得るための有効なアプローチとして、均一系遷移金属触媒を用いる不斉反応があるが、高いエナンチオ

選択性発現のためには「効果的な不斉配位子」の設計が鍵となる。従来より多くの優れた不斉配位子が報告されているが、触媒的不斉合成の対象となる反応のバリエーションの広がりとともに、依然として新たな設計に基づく不斉配位子へのニーズは高い。不斉配位子の中でも不斉ホスフィン類は、後周期遷移金属錯体触媒において広く利用されている化合物群である。実際、遷移金属触媒不斉反応が工業化された代表例である、パーキンソン氏病の特効薬である L-Dopa の合成 (モ

ンサント社)やL-メントールの合成(高砂香料)においても不斉ホスフィン配位子が重要な役割をはたしている。

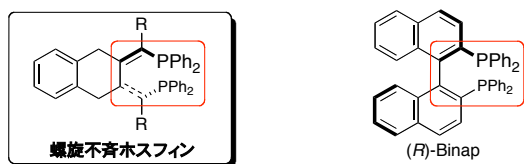


ここで特筆すべきことは、近年の代表的な不斉ホスフィン配位子の多くが製薬・香料などの化学メーカーの手によって開発されていることであり、ファインケミカル産業における不斉配位子開発、触媒的不斉合成のニーズの高さをものがたっている。企業により開発された不斉ホスフィン類のほとんどは特許登録されその利用に関して制限をかけられており、新規に開発される不斉配位子は、従来の化合物と同等の性能であっても実用的な意味では十分な価値があることになる。

2. 研究の目的

本研究では、「立体配座の自由度を制限された共役ジエン骨格のねじれに基づく『螺旋不斉』を有する新規不斉ホスフィン配位子(下図)」、およびその遷移金属錯体を合成し、均一系不斉反応へと応用することを目的とする。「ジエンの螺旋不斉」は、過去に不斉反応の不斉源として利用された報告例は無い。ここで提案する螺旋不斉ホスフィン配位子は、最も成功を治めている不斉配位子の一つである BINAP と類似した局所構造を有していることから(下図の比較を参照)、遷移金属との錯形成により効果的な不斉場を構築し、それらを用いる触媒的不斉反応において高いエナンチオ選択性を達成することが大いに期待できる。

「螺旋不斉ホスフィン」の構造上の特徴としては、リン原子が結合する炭素上に置換基 R を有することである。研究代表者による螺旋不斉ホスフィンの合成ルート(後述)では、容易に様々な官能基を R として導入できる。置換基 R の位置は遷移金属への配位部位であるリン原子の近傍であり、ホスフィン配位子の電子的・立体的性質に大きな影響を与えることが予想される。すなわち、置換基 R により螺旋不斉ホスフィンの特性を柔軟に制御可能であり、様々な不斉反応に対応できるようなチューニングが可能となる。

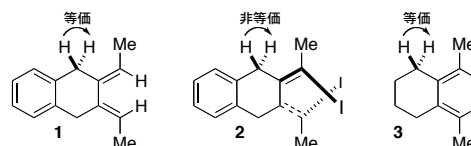


「螺旋不斉」は、DNA のヘリックスなどにもみられ、中心不斉などに比べて「マクロな」

不斉現象である。そのため、過去にいくつか報告されている螺旋不斉(ただし、それらは「ジエンの配座」を基にしているものではない)を組み込んだ不斉ホスフィン類は非常に複雑な構造をしており、学問的には興味もたれるものの実用性の面からはほど遠いものであった。一方、ここで提案する化合物は、構造・合成ルートのいずれも単純であり、そのため立体修飾/チューニングが容易である。ここで提案する「螺旋不斉」は、代表的な不斉源であるビナフチル基と類似した局所構造を約半数の原子数で構築でき、「原子効率の高いキラル・テンプレート」である。

3. 研究の方法

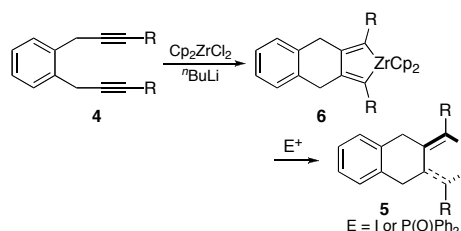
初年度は、螺旋不斉ホスフィン配位子の合成法の確立、および光学分割法の確立を目指す。研究代表者は、本研究計画とは別の目的で下に示す化合物を合成した際に、それらの¹H-NMRにおいて特徴あるスペクトルが観測されることを見出している。すなわち、化合物 **1** では *exo*-アルキリデンに隣接するメチレン炭素上の2つの水素原子は予想されるように等価な原子として観測されたが、化合物 **2** ではそれら2つの水素が非等価となることが確認された。**2** においては、2つのヨード置換基の間で立体障害があり、そのためジエン部位が平面となる配座をとることができずに螺旋不斉が生じていること示している。一方、化合物 **3** においては6員環部位の自由度が大きく、螺旋不斉は安定な配座異性体として存在できない。すなわち、化合物 **2** においては縮環した芳香環があることにより、ジエン部位の立体配座の自由度が制限され、その結果螺旋不斉が生じていることになる。



(1) 螺旋不斉ホスフィン配位子(ラセミ体)の合成法の確立

まずは、下に示すルートにより立体的に高い置換基 E として $-P(O)Ph_2$ 基を有するホスフィン誘導体 **5** を合成し、その場合においても上記の例と同様に立体障害に基づく螺旋不斉が生じることを確認する。上記のジヨード化合物 **2** の螺旋不斉に基づく2つのエナンチオマーをキラル HPLC により分離し、分離したエナンチオマーの異性化に対する熱安定性を試験したところ、キシレン中 24 時間還流 ($-145^{\circ}C$) の条件においてもラセミ化は全く認められなかった。すなわち、ジヨード体 **2** の2つの螺旋不斉エナンチオマーは熱的に安定に光学分割される。ジフェニ

ルホスフィノ基 (-PPh₂) はヨード基よりも立体的に嵩高いので、提案する螺旋不斉ホスフィン誘導体は熱的に安定な光学活性体として不斉反応へ応用可能であることが予想できる。



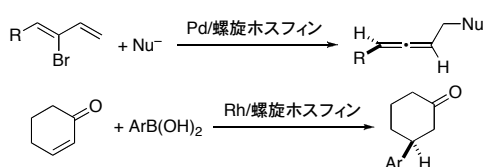
また、螺旋不斉ホスフィンの合成反応をマクロスケールに拡張することを目差す。提案する螺旋不斉ホスフィンの誘導体の合成および触媒的不斉反応への応用を検討するにあたり、収率の向上を目指した反応条件の最適化にも取り組む。

(2)ラセミ体螺旋不斉ホスフィン配位子の効率的な光学分割法の確立

ラセミ体ホスフィン誘導体 5 の不斉配位子としての応用を検討するにはマクロスケールで光学活性体を得る必要があるが、HPLC による分割ではミリグラム・オーダーでの光学分割しかできないため、キラル HPLC によらない効率的な光学分割法を見出す必要がある。螺旋不斉ホスフィンの大スケールでの光学分割法としては、酒石酸ジベンゾイル(DBT)を分割剤とする選択的分別結晶化を検討する。

(3)螺旋不斉ホスフィン配位子の遷移金属錯体触媒への応用、既存の配位子との性能比較

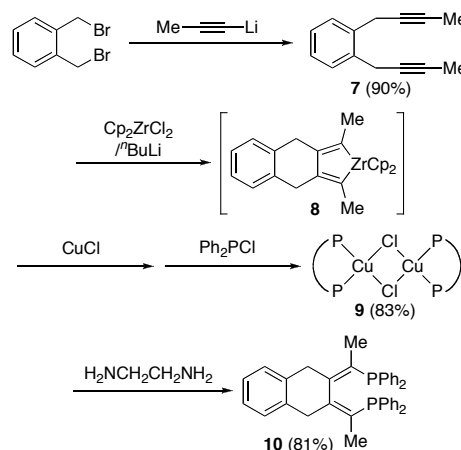
応用を検討する不斉反応としては、螺旋不斉ホスフィンと BINAP との構造的な類似性を考慮して、BINAP の有効性が示されている右図の2つの不斉反応 (Pd 触媒軸不斉アレン合成反応、Rh 触媒不斉 1,4-付加反応) から検討する。研究代表者はこれらの反応の開発に携わっており、また反応の分析法なども確立しているので、新規不斉配位子をテストする系としては最適である。その後、順次他の反応系への適用も検討する。



4. 研究成果

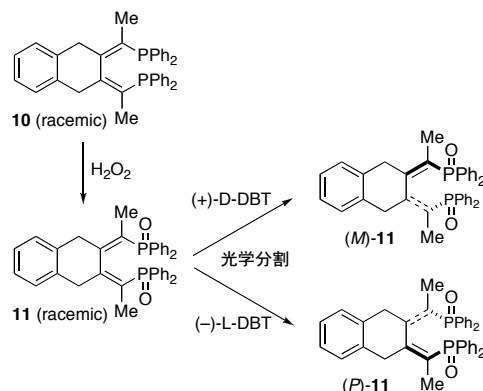
設計した螺旋不斉ジエニルビスホスフィン誘導体は、置換基としてジエン末端にメチル基を有する化合物 10 を効率良く合成する手法を見出す事が出来た。 α,α' -ジブromo-*o*-キシレンとプロピニルリチウムとの反応により得ら

れるジエン 7 をジルコノセンジブチルと反応させ、系中でジルコノシクロペンタジエン 8 を調製する。化合物 8 を単離することなく塩化銅との反応によりトランスメタル化し、クロロジフェニルホスフィンと反応させると、ジホスフィンの銅錯体 9 が得られる。この銅錯体 9 をエチレンジアミンで処理すると、配位子交換反応によりジホスフィン 10 が解離し、カラムクロマトグラフィーにより無色の結晶として得られた。

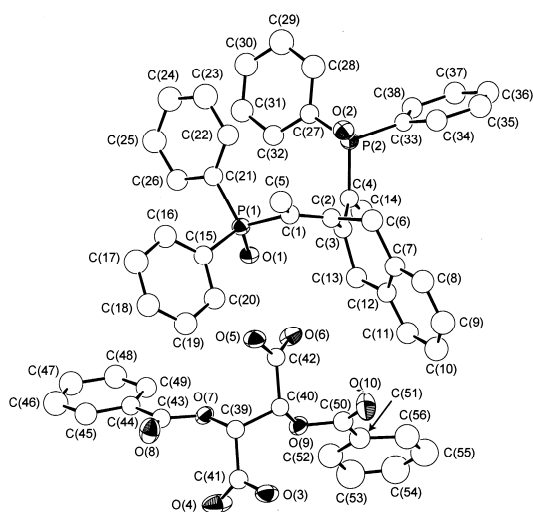


上記の反応経路はマクロスケールでの合成へと拡張可能であり、50 グラムスケールでも収率を低下させることなく目的物を得ることができる。

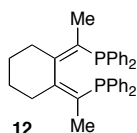
得られたラセミ体のホスフィン 10 は、キラル HPLC により光学分割可能であったが、この手法では数 mg のサンプルしか扱えないため実用スケールでの合成には適用できない。よりマクロスケールで光学活性螺旋不斉ホスフィンを得るために、ホスフィンオキシド誘導体のジベンゾイル酒石酸 (DBT) を用いる光学分割について検討した。ホスフィン 10 は、アセトン中過酸化水素で処理することにより定量的にホスフィンオキシド 11 へと変換された。クロロホルム/酢酸エチル混合溶媒を用いてホスフィンオキシド 11 を (+)-D-DBT で処理すると、ジアステレオ選択的に分子複合体が形成され、螺旋不斉に基づくエナンチオマーを分割することができた。



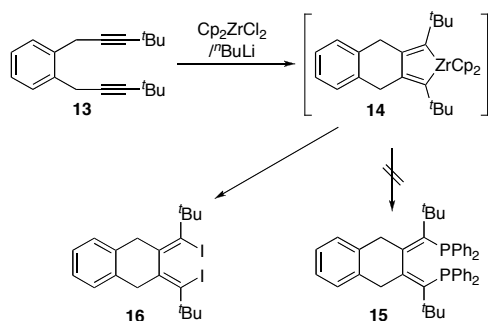
ここで、DBT と **11** との分子複合体について単結晶 X 線構造解析を行った。下図に示す通り、(-)-L-DBT と結晶を形成しているのは螺旋不斉ホスフィンオキシドの(*P*)-エナンチオマーであることが確認された。



化合物 **10**, **11** において、シクロヘキサン環に fuse しているベンゼン環が螺旋不斉を安定に誘起するのに重要な役割を果たしている。類似の骨格を有するジホスフィン **12** においては、分子の立体配座の自由度が大きくジエン由来の螺旋不斉は安定なコンフォーマーとし単離することはできない。

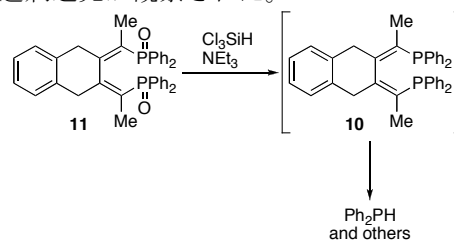


また、ジエン末端に存在する置換基がジホスフィン合成において大きな影響を与える事が認められた。ジエン **7** の類縁体 **13** を用いてジホスフィンの合成を試みたところ、対応するジホスフィン **15** は全く得られなかった。一方、ジヨードジエン **16** が得られる事から、中間体としてジルナシクロペンタジエン **14** が生じている事は示唆され、ジホスフィン **15** が得られない理由は立体障害によるものと考えられる。

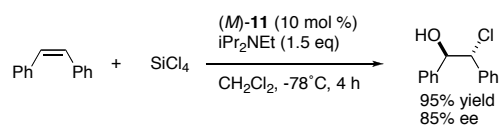


螺旋不斉ジホスフィンオキシド **11** を効率良く光学分割する手法を見出したので、ジホスフィン **10** への還元を検討した。トリクロロシラン/トリエチルアミンを用いる還元を試みたところ (最も一般的なホスフィンオキシドの還元手法である)、過剰還元によるリ

ンジエン結合の開裂を伴った分解生成物であるジフェニルホスフィンが得られた。アルミニウム還元剤を用いるその他の還元手法も試みたが、いずれの反応においても同様の過剰還元が観察された。



光学分割された螺旋不斉ホスフィンオキシド **11** をルイス塩基としてもちいる不斉有機触媒反応を検討した。下にその一例を示すが、化合物 **11** は Binap dioxide と類似の立体選択性を示す事が確認された。



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 10 件)

- ① Ogasawara, M.; Watanabe, S. Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Compounds with Non-Centrochirality *Synthesis* **2009**, in press (査読有).
- ② Ogasawara, M. Catalytic Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Allenes *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259-271 (査読有).
- ③ Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of Endocyclic Allenes and Their Application in Stereoselective [2+2]Cycloaddition with Ketenes *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177-180 (査読有).
- ④ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Preparation of [4]- and [5]Ferrocenophanes by Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Ene-Yne Metathesis *Organometallics* **2008**, *27*, 6565-6569 (査読有).
- ⑤ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes by Mo- or Ru-Catalyzed Enantioselective Metathesis *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1109-1113 (査読有).
- ⑥ 小笠原正道 「パラジウム錯体触媒による置換アレン類の立体選択的合成法の開発

- とその応用」、有機合成化学協会誌, **2008**, *66*, 100-109 (査読有).
- ⑦ Ogasawara, M.; Sakamoto, T.; Ito, A.; Ge, Y.; Nakajima, K.; Takahashi, T.; Hayashi, T. Unprecedented Formation of μ -Vinylidene Complexes from Phospharuthenocene and Acyl Chloride via Activation of the C=O Double Bond *Organometallics* **2007**, *26*, 6698-6700 (査読有).
- ⑧ Miyaji, T.; Xi, Z.; Ogasawara, M.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Alkenylzirconocene-Mediated Preparation of Alkenylphosphines *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8737-8740 (査読有).
- ⑨ Ogasawara, M.; Okada, A.; Watanabe, S.; Fan, L.; Uetake, K.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Synthesis, Structure, and Reactivity of (1,2,3- η^3 -Butadien-3-yl)palladium Complexes *Organometallics* **2007**, *26*, 5025-5029 (査読有).
- ⑩ Ogasawara, M.; Sakamoto, T.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Preparation and Characterization of 1,1'-Diphosphaferrocenes with Linearly Fused Six-Membered Carbocycles *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 55-59 (査読有).
- [学会発表] (計 18 件)
- ① 小笠原正道 Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes, 日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 27-30 日、日本大学船橋キャンパス (船橋市).
- ② 小笠原正道、遷移金属触媒による非中心不斉の立体制御-軸不斉アレンと面不斉メタロセンの触媒的不斉合成、北海道大学グローバル COE シンポジウム、2008 年 10 月 24 日、北海道大学 (札幌市).
- ③ 小笠原正道、面不斉メタロセンの触媒的不斉合成と光学活性メタロセン・ポリマー合成への応用、京都大学グローバル COE 有機若手ワークショップ、2008 年 9 月 11-12 日、京都大学 (京都市).
- ④ 小笠原正道、均一系触媒による遷移金属錯体の立体選択的分子変換-面不斉メタロセンの触媒的不斉合成の開発、有機化学と無機化学の交流シンポジウム、2008 年 7 月 29 日、岡山大学 (岡山市).
- ⑤ Ogasawara, M.; Sakamoto, T.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Ring-Opening Metathesis Polymerization of Planar-Chiral Butadiene-Bridged Ferrocenophanes, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry, 2008.7.13-18, Rennes (France).
- ⑥ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Metallocenes by Mo- or Ru-Catalyzed Interannular Ring-Closing Metathesis, 23rd International Conference on Organometallic Chemistry, 2008.7.13-18, Rennes (France).
- ⑦ Ogasawara, M. Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Metallocenes, Taiwan-Japan International Symposium on Organic Chemistry and Molecular Science, 2008.4.18-20, National Taipei University of Technology (Taipei).
- ⑧ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes by Asymmetric Ring-Closing Metathesis, 235th ACS National Meeting, 2008.4.6-10, New Orleans (USA).
- ⑨ Ogasawara, M.; Okada, A.; Sörgel, S.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenylsilanes and Their Application in Chirality Transfer Reactions, 235th ACS National Meeting, 2008.4.6-10, New Orleans (USA).
- ⑩ Ogasawara, M. Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene Derivatives and Their Application to Optically Active Polymers, China-Japan Joint Symposium on Functional Materials toward Future Catalysts, 2008.1.16, Chinese Academy of Sciences (Beijing).
- ⑪ Ogasawara, M. Pd-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes and Their Application in Organic Transformations, 1st Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, 2008.1.7-8, National University of Singapore (Singapore).
- ⑫ 小笠原正道、面不斉メタロセンの触媒的不斉合成と光学活性メタロセンポリマーへの応用、第 37 回石油・石油化学討論会、2007 年 10 月 25-27 日、札幌コンベンションホール (札幌市).
- ⑬ 小笠原正道、遷移金属錯体触媒による置換アレン類の立体選択的合成法の開発とその応用、第 24 回有機合成化学セミナー、2007 年 9 月 12-14 日、淡路夢舞台 (淡路市).
- ⑭ Ogasawara, M. Pd-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Allenes and Their Application in Organic Transformations, 7th Tateshina Conference on Organic Chemistry, 2007.11.9-11, Tateshina (Nagano).
- ⑮ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Mo-Catalyzed Asymmetric Metathesis Routes to Planar-Chiral Ferrocene Derivatives, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-14), 2007.8.2-6, Nara Centennial Hall (Nara).

- ⑩ Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Preparation of Bridged-Ferrocenes by Ruthenium-Catalyzed Ene-Yne Metathesis, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-14), 2007.8.2-6, Nara Centennial Hall (Nara).
- ⑪ Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of Cyclic Allenes: Scope and Limitation, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-14), 2007.8.2-6, Nara Centennial Hall (Nara).
- ⑫ Ogasawara, M.; Sakamoto, T.; Nakajima, K.; Takahashi, T. Preparation of Planar-Chiral Bridged-Ferrocenes and Their Application to Ring-Opening Metathesis Polymerization, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-14), 2007.8.2-6, Nara Centennial Hall (Nara).

[図書] (計 1 件)

- ① Ogasawara, M. Product Class 1: Cumulenes In *Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Molecular Transformations: Vol. 44 (Compounds with All-Carbon Functions: Cumulenes and Allenes)*; Krause, N., ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2008; pp. 9-70.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)
北海道大学・触媒化学研究センター・准教授
研究者番号：70301231

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし