

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07002

研究課題名(和文) 硫黄元素の特性を活かした光学活性有機リン化合物の合成展開

研究課題名(英文) Synthesis of chiral phosphorous compounds utilizing sulfur

研究代表者

平島 真一 (Hirashima, Shin-ichi)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80642264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性有機リン化合物は、金属触媒や有機分子触媒において重要な役割を果たしており、注目されている。しかしながら、その不斉合成手法は多様性に欠けているため、有機リン化合物の有用性研究が遅れている。本研究では、硫黄元素の特性を活かしたキラル有機リン化合物の新規効率構築法の確立を目的とする。硫黄原子を導入した第二級ホスフィンスルフィドを用いることで、ニトロアルケンに対する不斉ヒドロホスフィニル化反応に成功した。生成物の有用性についても明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

硫黄元素の特性を活かし、光学活性な有機リン化合物を合成する化学技術は、今後の精密有機合成、医薬品合成に必要な不可欠な配位子や触媒を創製する方法論となりえます。この度の研究助成金で開発された光学活性有機リン化合物の新たな機能性が見出され、本分野の発展につながることを期待されます。

研究成果の概要(英文)：Optically active organophosphorus compounds are remarkably attractive because they play important synthetic role in metal catalysis and organocatalysis. However, the lack of diversity in the asymmetric synthesis method has delayed research on the usefulness of organophosphorus compounds. The purpose of this study is to establish a new efficiency construction method for chiral organic phosphorus compounds that utilize the characteristics of sulfur elements. By using a secondary phosphine sulfide introduced with a sulfur atom, an asymmetric hydrophosphinylation reaction with a nitroalkene was successful. The usefulness of the product was also clarified.

研究分野：有機化学

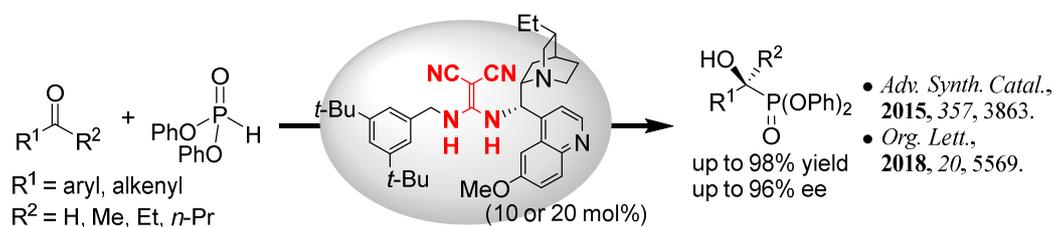
キーワード：光学活性有機リン化合物 不斉ヒドロホスフィニル化反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機リン化合物は医薬・農薬・機能性材料の分野において有用な化合物群である。有機合成化学の分野では、ホスフィン配位子やルイス塩基触媒などの多種多様な有機リン化合物が研究されている。有機リン化合物は炭素-リン結合形成によって合成されるが、数多く報告されている炭素-炭素結合形成反応と比較して、炭素-リン結合形成反応の報告数は少ない。合成手法そのものの開発が遅れていたことにより、効率的かつ立体選択的な合成法の開発は有機合成化学の分野において重要な研究課題である。

申請者はこの研究課題の取り組みの一つとして、有機分子触媒を用いるキラルな α -ヒドロキシホスホン酸エステルの合成法を開発している。申請者は新しい水素結合供与ユニットとしてジアミノメチレンマロノニトリル(DMM)基を有する有機分子触媒の開発し、アルデヒドや求電子性の低さや立体制御の困難さから最もチャレンジングな基質の一つであるケトンに対する不斉ヒドロホスホニル化反応を見出した (R. Arai, **S. Hirashima**, J. Kondo, K. Nakashima, Y. Koseki, T. Miura, *Org. Lett.*, **20**, 5569-5572, (2018); **S. Hirashima**, R. Arai, K. Nakashima, K. Kawai, J. Kondo, Y. Koseki, T. Miura, *Adv. Synth. Catal.*, **357**, 3863-3867, (2015).)。DMM 型有機分子触媒は代表的な水素結合供与ユニットであるチオウレア型やスクアラミド型触媒よりも優れた反応性・立体選択性を示し、その有用性を明らかにした。しかしながら、生成物の変換が容易ではないジフェニルホスホネートを用いているため、有用な化合物変換は行えていない。そこで、ジフェニルホスホネートに代わる反応剤として反応性向上・生成物の変換の可能な硫黄元素を複数導入したホスホネートによる不斉ヒドロホスホニル化反応を考えた。



2. 研究の目的

本研究の目的は、硫黄元素の特性(α 効果と **3p** 軌道によるアニオン安定化効果)を用いることにより、光学活性な有機リン化合物の新規効率合成法を打ち立てることである。以下のように研究を進めていく。

硫黄元素を複数導入した第二級ホスホネート($(RS)_2P(=S)H$)を合成し、ケトン類に対する不斉ヒドロホスホニル化反応の開発を行う。

第二級ホスフィンスルフィド $R_2P(=S)H$ を合成し、様々な求電子剤に対する不斉ヒドロホスホニル化反応の開発を行う。

合成した生成物が硫黄元素の効果により有用な変換ができることを証明するため、生理活性物質や新規有機リン触媒の創製と応用を行う。

3. 研究の方法

硫黄元素を積極的に配置し、塩基性条件下において硫黄のアニオン安定化効果によるホスファイトへの平衡の偏り、 α 効果によるホスファイトの求核性向上の相乗効果を狙う。これにより、嵩高いケトン類においても不斉ヒドロホスホニル化反応が実現できることを確認する。

第二級ホスフィンオキシドを求核剤として用いる不斉ヒドロホスホニル化反応はいくつか

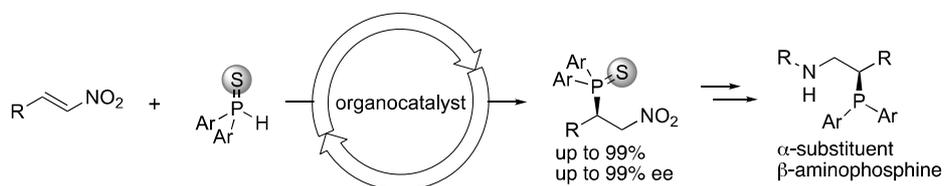
報告されているが、実用性を考慮すると問題を有している。1) 第二級ホスフィンオキシド、特にジフェニルホスフィンオキシド $\text{Ph}_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$ は吸湿性を有し、取り扱いが容易ではない。2) 生成物の有機溶媒への溶解性が低く、高希釈条件かつ高極性溶媒が必要となる。3) ジフェニルホスフィンオキシド $\text{Ph}_2\text{P}(=\text{O})\text{H}$ の $\text{p}K_a$ 値は 20.7 と高く、高い反応性を有しているとは言い難い。これらの問題に対し、申請者は上記 のアニオン安定化効果と α 効果、硫黄元素による溶解性向上を有する第二級ホスフィンスルフィドで解決する。ジフェニルホスフィンスルフィド $\text{Ph}_2\text{P}(=\text{S})\text{H}$ の $\text{p}K_a$ 値は 12.8 (M. Koenig, et al, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2414.) であり、高い反応性・溶解性が期待できる。様々な求電子剤と第二級ホスフィンスルフィドの不斉ヒドロホスフィニル化反応を開発し、有用な反応であることを証明する。

提案する本研究の有用性を証明するために、上記 と で合成した生成物を有用な化合物へ展開する。硫黄の脱離能の高さを利用し、有用な化合物群へ変換する。

4. 研究成果

(1) 第二級ホスフィンスルフィドを用いた不斉ヒドロホスフィニル化反応

ニトロアルケンに対する不斉ヒドロホスフィニル化反応に、第二級ホスフィンスルフィドを適用したところ、第二級ホスフィンオキシドの場合と比較して、反応性・立体選択性が向上することがわかった。そこで、新規有機分子触媒を設計・開発し、高収率・高立体選択的に β -ニトロホスフィンスルフィドを得ることができた。また、 β -ニトロホスフィンスルフィドは容易に α -置換 β -アミノホスフィン誘導体へ変換可能であることを明らかにした。



(2) 今後の展開

第二級ホスフィンスルフィドの求核剤としての有用性を明らかにしたため、今後は、これまでに実現できなかった多彩な有機リン化合物の構築法開発に展開していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Akutsu Hiroshi, Ito Mifuyu, Kawada Masahiro, Nakashima Kosuke, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Organocatalytic asymmetric conjugate addition of substituted 5-benzylfurfurals to nitroalkenes based on stereocontrol of trienamine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron Letters | 6. 最初と最後の頁 151478 ~ 151478 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151478 | 査読の有無 無 |
| 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 - |
| 1. 著者名 Arai Ryoga, Hirashima Shin-ichi, Nakano Tatsuki, Kawada Masahiro, Akutsu Hiroshi, Nakashima Kosuke, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Asymmetric Conjugate Addition of Phosphonates to Enones Using Cinchona?Diaminomethylenemalononitrile Organocatalysts | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 3872 ~ 3878 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02553 | 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 - |
| 1. 著者名 Akutsu Hiroshi, Nakashima Kosuke, Kanetsuna Yuta, Kawada Masahiro, Hirashima Shin-ichi, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Asymmetric Conjugate Addition of α -Cyanoketones to Benzoyl Acrylonitrile Derivatives Using a Diaminomethylenemalononitrile Organocatalyst | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Synthesis | 6. 最初と最後の頁 3874 ~ 3880 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707285 | 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 - |
| 1. 著者名 Ishii Daiki, Hirashima Shin-ichi, Nakashima Kosuke, Akutsu Hiroshi, Sakai Takaaki, Matsushima Yasuyuki, Kawada Masahiro, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Asymmetric Direct Vinyllogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to Benzoyl Acrylonitrile: Stereoselective Synthesis Toward Bicyclic β -Lactams | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 480 ~ 485 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c04004 | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Kawada Masahiro, Tsuyusaki Ryo, Nakashima Kosuke, Akutsu Hiroshi, Hirashima Shin ichi, Matsumoto Takashi, Yanai Hikaru, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Diaminomethylenemalononitrile as a Chiral Single Hydrogen Bond Catalyst: Application to Enantioselective Conjugate Addition of Branched Aldehydes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal | 6. 最初と最後の頁 2272 ~ 2275 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202100487 | 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 - |

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Kawada Masahiro, Tsuyusaki Ryo, Nakashima Kosuke, Yamada Misaiki, Kozakai Akihiro, Matsushima Yasuyuki, Hirashima Shin ichi, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Asymmetric Henry Reaction of Trifluoromethyl Enones with Nitromethane Using a Dibenzyli Diaminomethylenemalononitrile Organocatalyst | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal | 6. 最初と最後の頁 e202101299 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202101299 | 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 - |

| | |
|--|--------------------------|
| 1. 著者名 Ishii Daiki, Hirashima Shin ichi, Akutsu Hiroshi, Nakashima Kosuke, Matsushima Yasuyuki, Sakai Takaaki, Miura Tsuyoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition of Substituted Furanone Derivatives to (E) and (Z) Benzoyl Acrylonitriles Using Organocatalysts | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 e202200048 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202200048 | 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14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 廣田瑛紀、平島真一、森田龍輝、高瀬純也、阿久津裕士、河田雅宏、中島康介、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 タンデム反応を用いるビシナルビスホスフィン誘導体の合成法の開発 |
| 3. 学会等名 第63回日本薬学会 関東支部大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 河田雅宏, 矢内 光, 平島真一, 小坂井皓啓, 中島康介, 松本隆司, 三浦 剛 |
| 2. 発表標題 ジアミノメチレンマロノニトリル型有機分子触媒の構造的特性に関する研究 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石井大暉, 平島真一, 坂井崇亮, 阿久津裕士, 河田雅宏, 中島康介, 三浦 剛 |
| 2. 発表標題 不斉direct vinylogous Michael付加反応による , -二置換 -ブテノリドの合成研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 廣田瑛紀, 平島真一, 森田龍輝, 高瀬純也, 阿久津裕士, 河田雅宏, 中島康介, 三浦 剛 |
| 2. 発表標題 ピシナルビスホスフィン誘導体の位置選択的ワンポット合成法の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 露崎 龍, 河田雅宏, 阿久津裕士, 中島康介, 平島真一, 三浦 剛 |
| 2. 発表標題 ジアミノメチレンマロノニトリル骨格の配座特性に基づく新規触媒の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平島真一 |
| 2. 発表標題 グリーンケミストリーを基盤とした有機分子触媒的不斉反応の開発 |
| 3. 学会等名 第64回日本薬学会関東支部大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石井大暉、平島真一、中島康介、阿久津裕士、坂井崇亮、松島恭征、河田雅宏、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 不斉直接ピニロガス共役付加反応を利用した二環性 β -ラクタム誘導体の合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石井大暉、平島真一、阿久津裕士、中島康介、松島恭征、坂井崇亮、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 新規キラル二環性 β -ラクタム誘導体の効率合成 |
| 3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 露崎 龍、河田雅宏、中島康介、松島恭征、平島真一、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 新規ジアミノメチレンマロノニトリル触媒を用いたトリフルオロメチルエノンに対する不斉ヘンリー反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石井大暉、平島真一、坂井崇亮、中島康介、松島恭征、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 、 -不飽和- -ブチロラクタムの -シアノエノンに対する不斉直截的ピニロガスマイケル付加反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 廣田瑛紀、平島真一、松島恭征、野田直輝、西村祐哉、成島岳史、中島康介、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 第二級ホスフィンスルフィドを用いた光学活性有機リン化合物の効率的な合成法の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今村 碧、中島康介、花村 董、松島恭征、平島真一、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 インドールと、 -不飽和トリフルオロメチルケトンの不斉フリーデルクラフツアルキル化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 飯野雄太、松島恭征、鶴田悠夏、中島康介、平島真一、三浦 剛 |
| 2. 発表標題 有機分子触媒を用いた不斉マイケル付加-環化反応による2-アミノ-4H-クロメン誘導体の合成 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 阿久津裕土、玉井奎伍、戸和諒子、大塚美咲、根本 旭、石澤乃愛、中島康介、平島真一、吉田彰宏、三浦剛、山ノ井 孝 |
| 2. 発表標題 有機分子触媒を用いた 位選択的不斉官能基化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|