

平成 22 年 5 月 7 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790006  
 研究課題名 (和文) 新規不斉ホスフェニウム塩触媒の開発と不斉四置換炭素構築反応への展開  
 研究課題名 (英文) Development of new asymmetric phosphonium salt catalysts, and its application to the construction of chiral tetra-substituted carbon.  
 研究代表者  
 原田 真至 (HARADA SHINJI)  
 千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
 研究者番号：10451759

研究成果の概要 (和文)：通常ルイス塩基性を示すリン化合物であるが、今回合成したリン化合物のホスフェニウム塩はルイス酸として働くことが分かった。ホスフェニウム塩の触媒化にも成功し、リンの新しい性質を見出す事ができた。さらにその不斉触媒化の過程で、新しい配位子を創製することにも成功した。本配位子はランタノイドの1つであるイッテルビウムと組み合わせる事で、良好な反応性と立体選択性を示す優れた触媒になる事がわかった。

研究成果の概要 (英文)：Phosphorus compounds are known as Lewis basic chemicals, however, cationic phosphines have Lewis acidic character. I focused on phosphonium salts, and I found that they worked as a Lewis acidic catalyst for hetero-Diels-Alder reaction. Although I synthesized a variety of chiral phosphonium salts, catalytic asymmetric reactions were not realized. Meanwhile, I found that one bis-urea compound, which was a synthetic intermediate of chiral phosphonium salt, formed a good complex with Ytterbium to catalyze highly reactive and highly stereoselective Diels-Alder reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉触媒・有機合成化学・不斉四置換炭素・ホスフェニウム・ウレア・イッテルビウム・Diels-Alder 反応

## 1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代の到来を迎え、タンパク質や DNA 等の標的分子を特異的に制御する機能性低分子の開発が望まれている。これらのリード化合物群を迅速にグローバルな規

模で供給するためには、環境負荷の低減化を指向した方法論の確立が最重要課題の一つである。微量のキラル触媒の制御により、光学活性な目的物を供給することが可能な触媒的不斉反応の開発はその解決法の一つと

なる。化合物の骨格を構築している炭素-炭素結合形成反応を高い選択性で実現するための方法論は近年多くの研究者の興味を惹き付けている。そのような背景の中、申請者はインジウムを中心金属とする不斉触媒によって、エステル等価体を求核剤とする金属触媒による初の直接的触媒的不斉マンニヒ型反応の開発に成功し、より実用性の高い触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発に貢献してきた。しかしながら、昨今金属資源の枯渇が叫ばれ、元素戦略の重要性が増してきている。豊富に存在する金属を用いる代替方法論や、金属を必要としない方法論の開発が急務である。本プロジェクトでは、**新規不斉有機分子触媒の創製を基盤として、医薬品およびリード化合物群の不斉炭素中心の新規構築法を提示したいと考えた。**

## 2. 研究の目的

医薬品や生理活性物質の中には不斉炭素中心を持つものが数多く存在し、その高立体選択的構築をいかに効率良く行うかは、アトムエコノミー、グリーンケミストリー等の観点から重要な課題である。それら不斉炭素中心の中でも、置換基として水素を持たないキラル炭素、すなわち不斉四置換炭素を有するものも多く存在するが、今日においてもその高立体選択的構築は難しく、成功例は少ない。本プロジェクトでは、(1)ホスフェニウムカチオンを触媒活性中心として持つ**新規不斉有機分子触媒の開発**を基盤とする、高活性な不斉触媒空間の創出を実現し、(2)**単純ケトンおよびケトイミンを求電子剤として用いる炭素-炭素結合形成反応の開発**を行い、**不斉四置換炭素の高効率構築法の確立**を目指す。更なる高度官能基化された骨格を一段階で合成する方法論の開発を目的に、求核剤の適用範囲の拡大へと展開し、触媒的不斉ニトロアルドール反応の開発に着手する。当反応が進行するためにはニトロアルカンの脱プロトン化が必須であるため、ホスフェニウム塩触媒へ外部塩基を添加した触媒系へと展開する。ホスフェニウム塩によるニトロ基の活性化と同時に外部塩基が協同的に働き、反応系中にて直接求核反応種を生成する触媒系の創出を目指す。

## 3. 研究の方法

研究方法の概略を図1に示す。まずは、ホスフェニウムカチオンを有する新規不斉有機分子触媒の開発に焦点を当てる。立体的にかさ高い置換基を導入することで、安定なホスフェニウムカチオン種が単離、X線結晶構造解析されており、実験操作上の取り扱いに関しては問題はないと言える。

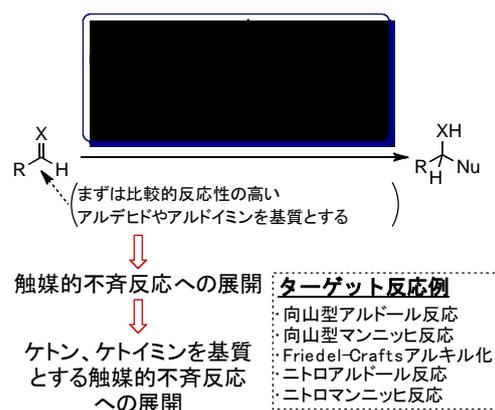


図1.

また、ホスフェニウムカチオンへの配位可能な官能基の例として三級アミンやイミンなどのヘテロ原子、カルベンそしてアレーンなどが知られており、いずれもX線結晶構造解析によって実際に観測されている。そのため、カルボニルやイミンを求電子剤とする反応へのルイス酸触媒としての適用可能性は高いと言える。本プロジェクトの基盤としてまずは触媒中心であるホスフェニウムカチオンの反応性を精査することが重要と考える。そこでまずはアルデヒドやアルドイミン等の比較的反応性の高い求電子剤を使用したラセミ反応から検討を行い、触媒調製法の確立と詳細な反応条件の検討を行った。

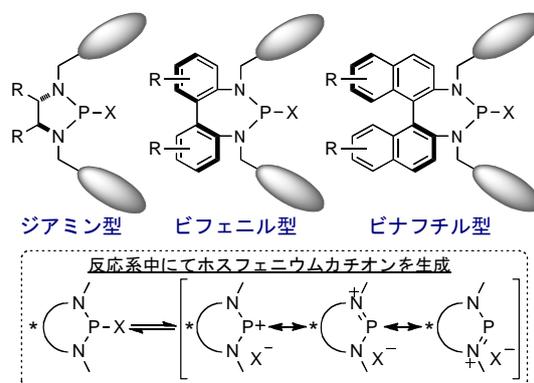


図2. 不斉ホスフェニウム塩触媒デザイン

続いて、不斉触媒への展開を行う。具体的には図2のような触媒デザインを取る。合成の簡便さおよび多様性に着目し、キラルジアミン類、ビフェノール類、ビナフチル類をキラル素子とする新規不斉触媒の開発を行う。亜リン酸エステル類と異なり、アミン置換されたリン化合物のP-N結合は、求核的なアニオン種による結合の切断を受けにくく、過剰なアニオン種の存在下においても安定に存在しうるため、当該反応への適用に関して問題はないと考えた。

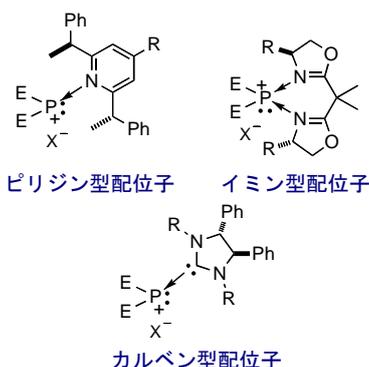


図3. ホスフェニウム塩と不斉配位子のハイブリッド型触媒 (E: NR<sub>2</sub>, Ph)

また、図3に示すように、ホスフェニウム塩と不斉配位子の組み合わせによる触媒デザインも積極的に取り入れる。

以上の予備的検討に立脚し、求電子剤として単純ケトンおよびケトイミンを用いる反応へとさらなる展開を行うこととする。アルデヒド等を基質とする反応と比較して、更に大きな立体障害に起因する高い活性化エネルギーを克服する必要がある。また、高いエナンチオ選択性を発現するためには求電子剤の2つの置換基を厳密に識別するための、より精密な不斉空間のデザインが必要となる。高い活性化エネルギーに関してはホスフェニウムカチオンの持つ強いルイス酸性性によって克服できると考える。立体選択性に関しては、高い触媒活性(高収率、高選択的)を示した触媒に対して、その構造から反応遷移状態について考察を行い、得られた知見を触媒デザインにフィードバックすることで改良を行っていく。

さらなる基質適用範囲の拡大を目指し、ニトロアルカンを求核剤とする反応に着手する。反応生成物のニトロ基はNef反応によってカルボン酸へと変換することが可能である。本反応を成功させるためにはニトロアルカンを反応求核種としてニトロナートへと変換する必要がある。今回開発する不斉ホスフェニウムカチオン触媒に対して外部塩基を添加した触媒系を構築することで、この反応を達成する。また、触媒分子内にブレンステッド塩基性官能基を有する図4のような触媒も新規デザインとして取り入れ、積極的に本反応への適用を検討する。

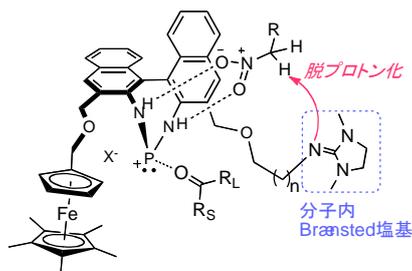


図4. アミン塩基内包型新規不斉触媒

この触媒系においては外部塩基の添加は不必要であり、触媒のみで反応系中にて直接反応求核種を生成可能であると期待される。求核剤としてはニトロアルカンだけでなく、ケトエステル等の適用も検討することを計画した。

#### 4. 研究成果

本プロジェクトの基盤として触媒中心であるホスフェニウムカチオンの反応性を精査することが重要であるとの考えから、アルデヒドやアルドイミン等の比較的反応性の高い求電子剤を使用したラセミ反応の検討から行い、触媒調製法と詳細な反応条件の確立を目指した。その結果、Danishefsky type dieneを用いる触媒的Hetero-Diels-Alder反応が室温にて進行することを見出した。しかしながら、反応系は非常に複雑であった。特にdieneの分解を如何に抑えるかが重要だったが、リン配位子を添加することによりこの問題を克服した。また、グローブボックス内で調製した触媒の方が活性は高いものの、通常の実験台で実験操作・調製した触媒についても触媒量を5 mol %用いれば十分に反応は進行し、高収率で望みの成績体を得ることが出来た。さらに、<sup>31</sup>P NMRによる解析の結果、触媒調製時にホスフェニウム塩が生じていることを確かめた。これらの結果から、ホスフェニウムカチオンがルイス酸性触媒中心として働きうる事が明らかとなり、ホスフェニウム塩の新たな機能を見出すことができた。またこれは通常ルイス塩基として用いられるリン化合物をルイス酸として用いる非常にユニークな手法であり、リンの新たな可能性を見出した(論文未発表データ)。

続いて、本反応の不斉触媒化および基質の適用範囲拡大に向けた研究を行うため種々の触媒前駆体を合成したが、いずれもラセミ体の生成物を与えるのみで不斉反応化には成功しなかった。

不斉化の検討と並行して以下のような問題にも直面した。触媒活性種のホスフェニウムカチオンはルイス酸性触媒中心として有効に働きうる事が明らかとなったが、実験操作上の問題から実用的なレベルでの反応進行のためにはホスフェニウムカチオン部位を安定化するための電子供与部位が必須であった。不斉触媒化を志向した際には含窒素不斉化合物を種々合成し、塩化リンと反応させる事で種々の不斉ホスフェニウムカチオン種前駆体を合成する事に成功した。これらの化合物はアルゴン雰囲気下冷凍庫で数ヶ月の保存が可能であった。しかしながら、この化合物群から反応系中で発生させた活性種からは先に述べた通りいずれの物からも光学活性な生成物は得られてこなかった。種々スペクトル解析から、反応系中では活性

種が発生している事が示唆されたが、触媒活性中心に不斉環境が効果的に反映されていなかったと考えている。

一方、ホスフェニウム塩形成のために新規に合成した含窒素不斉化合物の中で、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  と組み合わせる事で、Danishefsky diene の Diels-Alder 反応を高収率・高エナンチオ選択的に進行させる化合物が見つかった。分子内に2つのウレア構造を持つピナフチル化合物のため”BINUREA”と命名した。

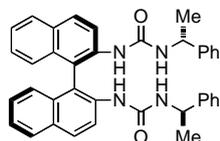


図5 BINUREA

BINUREA は市販の化合物から1工程で合成が可能であり、その誘導体ライブラリーの構築が容易である事も今後の触媒開発を睨む上で重要な利点である。

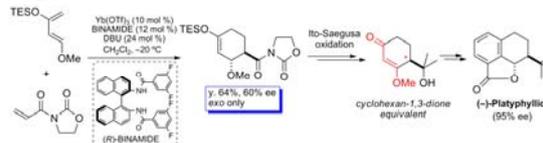
#### 式1



ところが、当初ロット間で明らかな形状の差異が生じ、それが目的の Diels-Alder 反応の再現性がばらつく原因となった。現在までにその詳しい機構は明らかとなっていないが、触媒調製時の減圧乾燥条件を詳細に検討する事により問題を解決した。また BINUREA と  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  からなる新規触媒は、既存の触媒系では不可能であった種々の基質の触媒的不斉 Diels-Alder 反応を再現性良くいずれも高収率・高エナンチオ選択的に与える事もわかった(式1)。さらに触媒構造の解明のため、示差熱-熱重量測定、粉末 X 線解析、ESI-MS 解析を行った。

さらに、本 Diels-Alder 反応性成績体の有用性を示すため、Platyphyllide の触媒的不斉全合成を行った。最初の触媒的不斉 Diels-Alder 反応には、配位子として我々の研究室で持つ別の化合物 (BINAMIDE) を用いた。Diels-Alder 反応生成物は酸処理することなくそのまま変換を続け、伊藤-三枝酸化を鍵反応として効果的に用いることで、重要中間体のキラル 1,3-ジオン等価体を得た。その後数工程の変換を経て(-)-Platyphyllide の全合成に成功した。詳細については省略するが、当初報告されていた絶対立体化学の改訂も行った。

#### 式2.



#### 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2件)

① Shiharu Hiraoka, Shinji Harada, and Atsushi Nishida.\* “Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (-)-Platyphyllide and Its Structural Revision” *J. Org. Chem.* **2010**, article ASAP. DOI: 10.1021/jo1003746. (査読有)

② Shinji Harada, Nozomi Toudou, Shiharu Hiraoka, and Atsushi Nishida\*. “Highly enantioselective Diels-Alder reaction of Danishefsky-type diene and electron-deficient olefins catalyzed by an Yb(III)/chiral bis-urea complex” *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5652-5655. (査読有)

[学会発表] (計4件)

① 代表: Atsushi Nishida. “Asymmetric Diels-Alder Reaction of Danishefsky Dienes”, ICCEOCA-4, 2009/11/29-12/3, Bangkok, Thailand (発表者: 西田篤司)

② 代表: 西田篤司 “キラル Yb 錯体を用いた Danishefsky diene と電子不足オレフィンの触媒的不斉 Diels-Alder 反応”, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009/11/17, 金沢・金沢市民ホール **優秀発表賞受賞** (発表者: 東道のぞみ)

③ 代表: 西田篤司 “Asymmetric Diels-Alder Reaction of Danishefsky-Type Diene Catalyzed by Chiral Yb(III) Complex and Its Application to the Total Synthesis of Platyphyllide”, IKCOC-11, 2009/11/11, 京都・リーガロイヤルホテル (発表者: 平岡紫陽)

④ 代表: Atsushi Nishida. “Asymmetric Diels-Alder Reaction Using Electron Rich Siloxybutadienes”, 5<sup>th</sup> Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, 2009/10/8-11, Chengdu, China. (発表者: 西田篤司)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/gousei/research3/research3.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

原田 真至 (HARADA SHINJI)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：10451759

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし