

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06966

研究課題名(和文)リン原子上にオルガノチオ基を有する新規HWE型試薬の創製

研究課題名(英文)Development of novel Horner-Wadsworth-Emmons type reagents with phosphorus-sulfur single bonds

研究代表者

佐野 茂樹 (SANO, Shigeki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・教授

研究者番号：20226038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ホーナー・ワズワース・エモンズ試薬(HWE試薬)のリン原子-酸素原子単結合の酸素原子を硫黄原子に置き換えたビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチルは、ケテンとのHWE型反応において高収率でアレニルエステルを与え、ベンズアルデヒドとのHWE型反応において水の添加の有無による特徴的なE/Z選択性の逆的現象を示した。さらに、1,3,2-チアザホスフィナン骨格を有する光学活性HWE型試薬とケテンのエナンチオ選択的HWE型反応にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たに合成開発したホーナー・ワズワース・エモンズ型試薬(HWE型試薬)とアルデヒドあるいはケテンとのHWE型反応における特徴的なE/Z選択性や反応性は、HWE型試薬での第3周期元素同士の単結合(リン原子-硫黄原子単結合)の重要性を提起する初めての研究成果であり、既存のHWE試薬を凌駕する新たなHWE型試薬の開発へとつながる重要な知見を含んでいることから学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Methyl 2-[bis(benzylthio)phosphoryl]acetate, which was synthesized as a novel Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) type reagent, found to afford allenyl esters in excellent yields in HWE type reaction and to exhibit remarkable E/Z selectivity dependent on the presence or absence of water in HWE type reactions with benzaldehyde. Furthermore, enantioselective HWE-type reactions of optically active HWE-type reagents bearing 1,3,2-thiazaphosphinane moieties with ketene were also successfully carried out.

研究分野：有機化学、分子創薬化学

キーワード：HWE試薬 立体選択的反応 リン原子 硫黄原子, -不飽和エステル アレニルエステル オレフィン化 不斉合成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ジメチルホスホノ酢酸メチル **1** に代表されるアルキルホスホン酸ジエステルとアルデヒドの反応はホーナー・ワズワース・エモンズ反応 (HWE 反応) とよばれ、熱力学的に安定な *E* 型の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを立体選択的に与える反応として汎用されている。一方、熱力学的に不安定な *Z* 型の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを得るため、ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (スティル試薬、**2**) やジフェニルホスホノ酢酸エチル (安藤試薬、**3**) などの *Z* 選択的 HWE 試薬が開発された。また、2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチルは熱力学的に不安定な *E* 型の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (HWE 試薬由来のフッ素原子とアルデヒド由来の置換基がトランスに位置するアルケン) を立体選択的に与えることが知られていた。しかしながら、リン原子上にオルガノチオ基を有する HWE 型試薬は研究開始当初において合成されておらず、その反応性についての知見は皆無であった (図 1)。

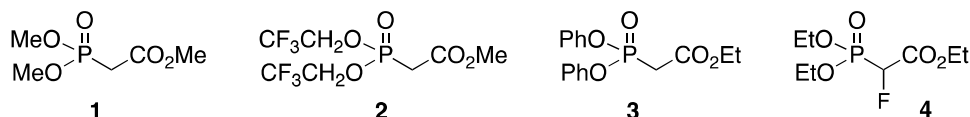


図 1 既存の HWE 試薬

そこで、研究代表者はスティル試薬の合成に関する自身の研究成果 (S. Sano et al., *Synlett*, **2018**, *29*, 1461) を活用すれば、HWE 試薬の第 3 周期元素と第 2 周期元素の単結合 (リン原子-酸素原子単結合) を第 3 周期元素同士の単結合 (リン原子-硫黄原子単結合) に変換することが可能となり、選択性や反応性において既存の HWE 試薬を凌駕する新規 HWE 型試薬が創製できるとの着想に至った (図 2)。

	14 族	15 族	16 族
第 2 周期	炭素 C	窒素 N	酸素 O
第 3 周期	ケイ素 Si	リン P	硫黄 S

図 2 リン原子、酸素原子、硫黄原子の周期表上の位置

### 2. 研究の目的

アルコールをヨウ化物に変換する方法として見出されたガレッジ・サミュエルソン条件を活用し、リン原子上に 2 個のオルガノチオ基を有するアルキルホスホン酸ジエステル類縁体、ならびにリン原子上に 1 個のオルガノチオ基を有するアルキルホスホン酸ジエステル類縁体を新規 HWE 型試薬として合成する。次いで、新規 HWE 型試薬と各種アルデヒドやケテンとの HWE 型反応を精査し、高い *E/Z* 選択性やエナンチオ選択性を与える新規 HWE 型試薬の創製を目指す。既存の HWE 試薬には存在しない第 3 周期元素同士の単結合 (リン原子-硫黄原子単結合) が HWE 型反応の *E/Z* 選択性に及ぼす効果はこれまでに検討されたことがなく、有機化学分野における学術的意義は大きい。また、硫黄原子の原子半径の大きさを基軸とする不斉反応場構築への展開は、軸性キラリティーを創出するための新たな合成戦略として期待される。

### 3. 研究の方法

新規 HWE 型試薬の候補化合物として、リン原子上に 2 個あるいは 1 個のオルガノチオ基が導入されたアルキルホスホン酸ジエステル類縁体を合成し、各種アルデヒドや各種ケテンとの HWE 型反応を精査する。具体的には以下の (1)~(5) の項目について検討する。

- (1) リン原子上に 2 個のオルガノチオ基が導入されたビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルを合成する。
- (2) ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルと各種アルデヒドの HWE 型反応を種々の塩基条件下に検討する。
- (3) ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルと各種ケテンの HWE 型反応を種々の塩基条件下に検討する。
- (4) 1,3,2-チアザホスフィナン骨格を有しリン原子上に 1 個のオルガノチオ基が導入された光学活性 HWE 型試薬を合成する。
- (5) 1,3,2-チアザホスフィナン骨格を有しリン原子上に 1 個のオルガノチオ基が導入された光学活性 HWE 型試薬と各種ケテンの不斉 HWE 型反応を種々の塩基条件下に検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルの合成

ジメチルホスホノ酢酸メチル **1** とプロモトリメチルシランの反応で得られるビス(トリメチル

シリル)ホスホノ酢酸メチル **5** からガレッジ・サミュエルソン条件下(トリフェニルホスフィン、ヨウ素、イミダゾール存在下)に反応系中で調製したホスホン酸-ホスホニウムカチオン活性種 **6** を用い、トリフェニルホスフィンオキシドの生成を駆動力とする種々のチオールとのリン原子上での求核置換反応により、リン原子上に2個のオルガノチオ基が導入された3種類のビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸メチル **7**~**9** を 88~95%の収率で合成した(図3)。

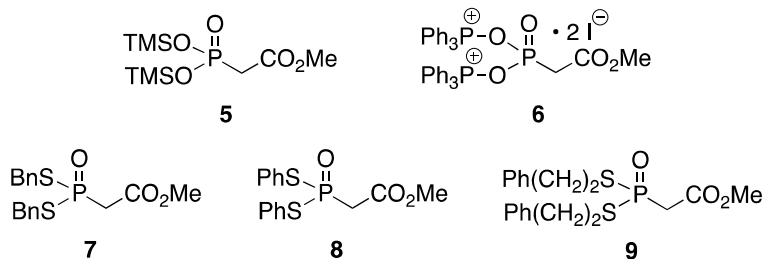


図3 ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸メチル **7**~**9** と合成中間体 **5** および **6**

#### (2) ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルとアルデヒドのHWE型反応

ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** とベンズアルデヒドのHWE型反応を、テトラヒドロフラン中0℃にて各種塩基を用いて検討した結果、ナトリウムヘキサメチルジシラジド(NHMDS)条件下において目的とするZ型の、 $\alpha$ -不飽和エステルが良好な立体選択性( $E:Z = 8:92$ )で生成した。そこで、反応温度を検討したところ3種のビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸メチル **7**~**9** とベンズアルデヒドのHWE型反応は、-78℃においていずれも良好なZ選択性で進行し、ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** を用いた場合に最も高いZ選択性( $E:Z = 2:98$ )を示した。一方、塩基として臭化イソプロピルマグネシウムを用い、0℃にてビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** とベンズアルデヒドのHWE型反応を行うと、立体選択性は逆転し、E型の、 $\alpha$ -不飽和エステルが良好な立体選択性( $E:Z = 96:4$ )で生成した。

ところが、ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチルの合成を繰り返し行う過程で油状であった **7** が固体化し、固体化したビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** とベンズアルデヒドのHWE型反応は無水条件下でE選択的に進行した。一方、反応系に水を添加すると **7** のHWE型反応はZ選択的に進行することが明らかとなった。現時点で理由は不明であるが、水の添加の有無によるHWE反応のE/Z選択性の逆転現象は前例がなく、今後さらに詳細に検討を加える予定である。

#### (3) ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸エステルとケテンのHWE型反応

ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** と、反応系中にて酸塩化物より調製したケテンのHWE型反応を、テトラヒドロフラン中0℃にて各種塩基を用いて検討した結果、臭化イソプロピルマグネシウム条件下において目的とするアレニルエステルが良好な収率で生成した。また、ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** の2位にアルキル基を有するHWE型試薬を合成し、ケテンとのHWE型反応を検討した結果、臭化 *n*-オクチルマグネシウム条件下において目的のアレニルエステルを良好な収率で得ることができた。さらに、ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチル **7** の種々の類縁体を合成し、ケテンとのHWE型反応を行った結果、アレニルケトンやアレニルアミド、アレニルホスホノジチオエート等の合成にも成功した。

#### (4) リン原子上に1個のオルガノチオ基が導入された光学活性HWE型試薬の合成

塩化オキサリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド条件下にビス(トリメチルシリル)ホスホノ酢酸メチル **5** から生じるジクロロホスホリル酢酸メチル **10** と、(1*S*)-(+)-10-カンファースルホニルクロリドよりケトチオール、オキシムチオール(ジスルフィド体)を経由して合成した光学活性アミノチオール **11** の反応により、リン原子上に1個のオルガノチオ基が導入された光学活性HWE型試薬 **12** を合成した(図4)。

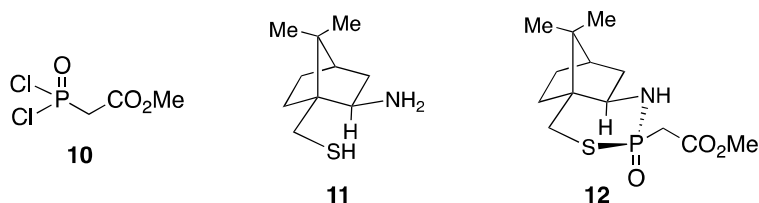


図4 光学活性HWE型試薬 **12** と合成中間体 **10** および **11**

(5) 1,3,2-チアザホスフィナン骨格を有する光学活性HWE型試薬とケテンのHWE型反応

リン原子上に1個のオルガノチオ基が導入された光学活性HWE型試薬 **12** と 2-フェニルプロピオン酸塩化物由来のケテンとの不斉HWE型反応を、臭化イソプロピルマグネシウム条件下に0℃で行うと、目的とするアレニルエステルが34%eeのエナンチオ選択性で得られた。エナンチオマー過剰率はキラルカラムによる高速液体クロマトグラフィーにより決定した。反応に用いた光学活性HWE型試薬 **12** の第3周期元素同士単結合(リン原子-硫黄原子単結合)を第3周期元素と第2周期元素の単結合(リン原子-酸素原子単結合)に置き換えた1,3,2-オキサザホスフィナン誘導体を用いると、同条件下での不斉HWE型反応はほとんど進行しなかったことから、HWE型反応におけるリン原子-硫黄原子単結合の重要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田祥熙、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチルとアルデヒドのHWE型反応における立体選択性の逆転現象
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田原昌和、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 ビス(ベンジルチオ)ホスホリルプロピオン酸エチルとケテンのHWE型反応によるアレニルエステルの合成
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田祥熙、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチルとアルデヒドのE選択的HWE型反応
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井原嵩人、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 ビス(オルガノチオ)ホスホリル酢酸メチルとアルデヒドのZ選択的HWE型反応
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（Web開催）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田原昌和、中尾允泰、佐野茂樹
2. 発表標題 ビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸エステルとケテンのHWE型反応によるアレニルエステルの合成
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (Web開催)
4. 発表年 2020年～2021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
研究分担者	中尾 允泰  (NAKAO Michiyasu)  (60550001)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学域)・講師    (16101)	

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