

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659002

研究課題名(和文)有機リン化合物の新たな機能の発掘と触媒的合成法への応用

研究課題名(英文)Discovery of new function of organophosphorus compounds and their applications to catalytic asymmetric synthesis

研究代表者

濱田 康正 (Hamada, Yasumasa)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90117846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では金属に強固に結合するハロゲンに代わる嵩高いアニオン性リン配位子ホスフィド化合物を開発する。当初種々検討したが目的のホスフィド化合物は得られなかった。文献の条件を追試し、実際に得られるものはホスフィドではなく、トリルチオオキシジフェニルホスフィンオキシドであることを突き止めた。この実験結果をもとにフェニルホスフィンとトシルクロライドの反応を再検討し、酸化還元生成物フェニルホスホン酸チオエステル誘導体を得た。本研究によりこれまで知られていない全く新規の反応を見つけた。アシル化剤としてカルボン酸誘導体を用い場合目的のホスフィドが得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We focused on phosphide compounds like a sulfonamide as a precursor of an anionic ligand, which have never been reported to date. We first examined the reaction of phenyl phosphine. But no phosphide was obtained. Then, we examined the experiments to corroborate the known procedure using diphenyl phosphine and tosyl chloride. Surprisingly, we obtained tolylthiooxydiphenylphosphine oxide instead of the expected phosphide. Based on the results, we re-examined the reaction of phenylphosphine with tosyl chloride, which afforded phenylthiophosphonic acid phenyl thioester. Interestingly, this reaction is a completely new reaction through disproportionation reaction between sulfur and phosphorus. Next, we focused on the reaction of phenyl phosphine with acylating agents. When phosphine borane instead of phosphine, the desired phosphide was isolated as a borane complex. Now we are examining the removal of the borane from the product.

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：anionic ligand phenyl phosphine phosphide disproportionation sulfur phosphorus new reaction tosyl chloride

1. 研究開始当初の背景

遷移金属を用いる触媒的不斉合成には不斉配位子が重要な役割を果たしている。新規の機能を有する新規不斉触媒系の探索する過程において新規性の高い骨格、種々の電子的な特徴を有する配位子群をできる限り多く保有することがヒット率を向上させる直接的な手段である。このことはヘテロサイクリックカルベン配位子やジエン型不斉配位子の登場が多くお新規反応の開発につながった事実が証明している。配位子としてはこれまで3価のリンをはじめとして数多くの配位子が創製され使われてきた。しかし、これまでの配位子を用いる新規触媒系の創出は頭打ちとなっており、新規の反応の創出にはこれまでにない機能を有する新規配位子の出現が待たれている。

2. 研究の目的

触媒的合成の分野においてリン配位子あるいはカルベン型配位子は新規触媒反応の開発、触媒回転や選択性の向上、触媒量や副生成物の低減などに重要な役割を果たしている。しかし、従来にはない物性や反応性を付与した新規触媒系の開発においては金属と既存のリン配位子あるいはカルベン型配位子との組み合わせでは限界がある。それ故に、新規の機能を有する新規触媒系を探索していくスクリーニングプロセスにおいて、新規性の高い骨格、種々の電子的な特徴を持つ配位子群を出来る限り多く保有していることがヒット率を向上させるための直接的な手段となる。

申請者は高反応性、高選択的不斉合成法の開発研究を展開している。この研究の一環として遷移金属を用いるアンチ選択的不斉水素化反応を世界に先駆けて開発することに成功した。これとは別に5価のリン化合物、ジアミノホスフィンオキシド(DIAPHOX)を不斉配位子として活用する研究にも成功

している。これらの経験から触媒反応の格段の進歩には既存の方法の組み合わせでは限界があり、これまでにないタイプの配位子の創製が必要であるとの結論に達した。そこで金属に強固に結合するハロゲンに代わる嵩高いアニオン性リン配位子を着想するに至った。有機リンは二重結合的な性格で働き、遷移金属と強固な結合をする。一方、ホスフィドから出来る遷移金属錯体のM-P結合はリン原子の直接的な電子供与による結合、金属からのバックドネーションによる結合に加えて、リン原子の孤立電子の金属のd軌道への供与の結合の寄与による三重結合的な性格をおび、強固な結合をつくと予想される。それと同時に金属リン原子間距離が短縮される効果が期待できリン原子上の環境を金属に反映させることがより強くできると推定される。これらのことから錯体同士の会合がなく、強力な単分子触媒が創製できるのではないかと考えた。

本研究では金属に強固に結合する嵩高いアニオン性リン化合物を創製し、その機能を解明するとともに金属との錯体を合成し、その触媒能を検証する。嵩高いアニオン性リン化合物としてビス(置換スルホニル)ホスフィド類と(置換スルホニル)アリールホスフィド類を選び、これらの合成法を確立する。これらはスルホンアミドの同族体であるので、それらの化学を活用して合成出来ると予想される。遷移金属を選び、それらとの錯体形成能および錯体の安定性を検討する。更に進んで触媒サイクル中の触媒金属上にハロゲンを含む触媒反応を適用し、既存の触媒との反応性選択性を比較、調査する。これらの基礎研究の上にキラルアニオン性リン化合物を創製し、既存の反応とは異なる特徴を有する触媒反応を開拓する。

3. 研究の方法

ホスフィド類はこれまで合成されたことのない化合物群であるので、同族の窒素の化

学を活用して、まずホスフィド類の一般合成法を確立する。脱保護が容易なメトキシフェニル基を有するホスフィド類を合成し、酸化的に脱保護して無置換ホスフィド類を創る。その後、ホスフィド類の錯体形成能を調べ、種々の遷移金属錯体を合成する。出来た錯体の安定性を調べ、できればX線解析を用いて、金属リン間の原子間距離を調べ、実際3重結合性を有しているか調べる。出来た錯体を用いて、既存の反応に応用し、触媒機能を評価する。その後、新規反応へ応用する。特に高原子価で回る触媒サイクルに焦点をあて研究を進める。またホスフィド類を用いる不斉合成を目指して、研究を進める。ピナフトール由来の不斉ホスフィド類を合成し、種々の新規不斉合成法を開拓する。

4. 研究成果

はじめにホスフィド類の基本的な性質を調べるべく、もっとも簡単なフェニルホスフィンとトシルクロライドの塩基存在下の反応を検討した。予想に反してこの反応は複雑な反応となり目的のホスフィド化合物は得られなかった。反応混合物を丁寧に調べたが、副生成物として何が出来ているのかは解明できなかった。酸塩化物の使用に問題があるのかと、スルホニル化剤を種々変え詳細に検討したが、目的物を得るには至らなかった。そこで、もう一度文献を詳細に検討したところホスフィド類の合成の報告が1報存在することが判明した。そこでジフェニルホスフィンとトシルクロライドを用いる文献既知の条件を追試して、反応条件とホスフィド類の基本的な化学的性質を見ることにした。しかし、驚いたことに文献記載の条件で反応を行い、後処理後に得た化合物はホスフィドではなかった。詳細に構造の解析を行ったところトリルチオオキシジフェニルホスフィンオキシドであることが分かった。このものは目的のホスフィドが生成した後、さらに分子内

で酸化還元反応が進行して出来た生成物であると推定された。この実験により目的のホスフィドは出来るが不安定であることが予想された。この結果から前記のホスフィドの合成の報告は誤りであることが分かった。ここで得たものはいわば2級のホスフィドをかいしての反応であるので、1級のホスフィドではどうかと、実験結果をもとにフェニルホスフィンとトシルクロライドの反応を再検討した。その結果、当初ホスフィドと思えるリン化合物を単離した。幸い結晶化したのでX線解析により構造を確認することにした。X線解析から得られた構造はフェニルホスホン酸チオエステル誘導体であることが判明した。これは最初に生成した1級のホスフィドが分子内で酸化還元反応を起こし生成したものと推定された。この反応はホスフィドの酸化された硫黄を含むS-P結合がエノールのような二重結合S=Pを介して不均斉化するこれまで知られていない全く新規の反応であることが分かった。まだ収率に問題があるが、イオウとリンの化学に新知見を与える結果と評価している。なんとかホスフィド得る方法はないかとさらに種々検討した。その中でフェニルホスフィンとトシルクロライドの反応の求核剤を変え、スルフィン酸アニオンとフェニルジクロロホスフィンの反応により得る試みをした。フェニルジクロロホスフィンの一つの塩素基をスルフィン酸で置換し、残りの塩素基を水素化ホウ素ナトリウムで還元する等を試みた。ここでもS-P結合はできているがその段階で反応が止まらず、主生成物は前記のフェニルホスホン酸チオエステル誘導体であることがわかった。これらの結果からホスフィド類は極めて不安定で実際に単離することはできないという結論に達した。しかし、本研究では嵩高いアニオン性リン配位子を目指しているため、酸化還元が起こらない系は無いかとさらに検討を行った。次にリン酸の塩化物ジエチルホス

ホルルクロリドとフェニルホスフィンの反応を検討した。しかし、反応は複雑となり主な生成物をとることができなかった。ここでも酸化還元反応が起きていることが推定された。最後に分子内の酸化還元反応の恐れがないアシル化剤としてカルボン酸誘導体を用いて検討した。当初この反応も複雑化したが、フェニルホスフィンをボラン錯体としたのち、塩基存在下にカルボン酸塩化物と反応すると目的のホスフィドが得られることが判明した。収率の問題、生成物からボランを除く問題が解決できていないが、これから先へ進める突破口が得られたと考えている。これらの問題点を検討している。

5．主な発表論文等

6．研究組織

(1)研究代表者

濱田 康正 (HAMADA Yasumasa)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：90117846