

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25810057

研究課題名(和文) トリアザジホスホール骨格を有する新規不斉求核触媒の創製と不斉アシル化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Chiral Nucleophilic Catalyst Possessing Triazadiphosphole Structure and Its Application to Enantioselective Acylation

研究代表者

近藤 梓 (Kondoh, Azusa)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30645544

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)：求核部位の隣接位への「不斉点の導入」ならびに「水素結合形成を可能とする官能基の導入」を主たる設計指針とする新規求核触媒の開発を目的とし、1,2,4-トリアザジホスホールを母骨格とする新規触媒の合成を行った。その結果、トリアザジホスホール骨格の短工程構築に成功した。合成した化合物は求核触媒としての利用は困難であったもののブレンステッド塩基として作用することが明らかとなった。さらに触媒設計を見直し、第四級アンモニウム部位を水素結合ドナーとする新規二官能性不斉有機強塩基触媒の開発を行った。その結果、第四級アンモニウム部位が水素結合ドナーとして適切に作用し立体制御に関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：With the aim of developing a novel nucleophilic catalyst possessing both of a stereogenic center and a hydrogen-bond donor site at the position adjacent to the nucleophilic site, a 1,2,4-triazadiphosphole catalyst was designed and investigated. As a result, we achieved the short-step construction of the triazadiphosphole framework. The catalytic activity of the triazadiphosphole thus synthesized was evaluated, and the compound was found to function as an organobase although the application as a nucleophilic catalyst was not succeeded. After the revision of catalyst structure, a novel bifunctional chiral strong organobase catalyst, which has a quaternary ammonium moiety as a hydrogen-bond donor, was designed and synthesized. The application of the catalyst to some reactions suggested that the quaternary ammonium moiety could effectively serve as a hydrogen-bond donor and involve the stereocontrol of the reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 トリアザジホスホール 不斉有機塩基触媒 二官能性触媒

1. 研究開始当初の背景

近年、不斉 DMAP 触媒や不斉イミダゾール触媒に代表される不斉求核触媒の開発研究が盛んに行われている。しかしながら従来の研究の主たる対象になってきた不斉触媒では触媒の基本となっている環骨格が sp^2 混成軌道による平面構造をとっているため、求核部位である窒素原子の隣接位への不斉点の導入が不可能である。従って、不斉修飾を求核部位から離れた位置に導入せざるを得ないという環骨格構造の本質的な問題があった。そのため、効果的な不斉反応場を構築し高い立体化学制御を達成するために修飾基は複雑かつ嵩高くなり、触媒自身の分子量の増大、多段階を要する合成などの問題があった。さらに不斉修飾位置が求核部位から遠いため求核部位の近傍における立体選択性の予測を困難にするという問題も残されていた。

2. 研究の目的

本研究では従来の触媒では構造上の問題から導入が困難であった求核部位の隣接位への「不斉点の導入」ならびに近年触媒活性に重要な役割を果たすことが指摘されている求核部位の隣接位への「水素結合形成を可能とする官能基の導入」を主たる指針とする分子設計を施した新規求核触媒の開発を目的とする。「類を見ない高い触媒活性」「高い立体選択性」「原子効率に優れた環境調和型の触媒反応」を実現しうる有機分子求核触媒の設計開発により精密有機合成に革新をもたらすことを最終的な目標とする。

3. 研究の方法

求核触媒として知られている 1,2,4-トリアゾールの二つの炭素原子をリン原子に置き換えたトリアザジホスホールを母骨格とする新規触媒の合成法を確立する。これにより本研究の目的である求核部位の隣接位への「不斉中心」と「水素結合部位」の両方の導入を基軸とした新規求核触媒の開発を目指す。合成した触媒分子を、アルコール類の不斉アシル化等に適用することでその求核触媒としての機能を評価する。

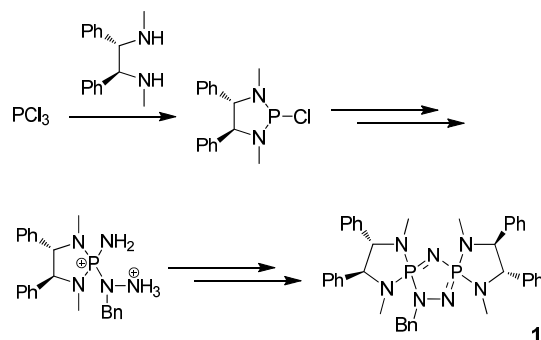
4. 研究成果

(1) 触媒の設計および合成、開発

設計指針に基づき、求核触媒としての機能を有することが知られている 1,2,4-トリアゾールの二つの炭素原子をリン原子で置き換えた 1,2,4-トリアザジホスホールを母骨格とする新規触媒を設計し、その合成を試みた。その結果、入手容易な化合物を出発物質とし、計画した合成経路にいくつかの改良を加えることで母骨格となるトリアザジホスホール骨格の短工程構築に成功した(図 1)。この化合物の構造は現在のところ各種核磁気共鳴スペクトル測定および分子量測定によって確認している。トリアザジホスホール骨格

はこれまでに合成例が非常に限られており、とりわけその簡便な合成法は知られていなかった。さらに今回確立した骨格構築法では母骨格上に様々な置換基の導入が可能であり、ライブラリ構築の観点から優れた合成経路である。したがって複素環化学の観点から意義深い結果であるといえる。その一方で当初の設計指針の一つであった求核部位の隣接位への「水素結合形成を可能にする官能基の導入」について様々な検討を行ったものの、その導入は困難であった。

(図 1) トリアザジホスホール 1 の合成



(2) 合成した分子の触媒としての利用の検討
 続いてこれまでに合成を達成したトリアザジホスホール 1 の求核触媒としての利用を検討した。結果として、新たに合成した化合物は高い求核性を有しているものの脱離能が低く、求核触媒としての高い機能の発現には至っていない。その一方で、トリアザジホスホールがホスファゼン化合物に由来する塩基性を有することが明らかとなった。わずかながらエナンチオ選択性の発現がみられたことから不斉プレnstッド塩基触媒としての利用の可能性が示された。さらに、ホスファゼン化合物は遷移金属錯体の配位子としても利用可能な化合物である。したがって、本研究により達成された 1,2,4-トリアザジホスホールの合成をもとに多機能性分子の創出が期待される。

(3) 触媒設計の見直しと新たな触媒の開発

ここまでの検討で得られた結果から、当初の分子設計による新規触媒開発は困難であると判断し、さらなる触媒分子の設計に着手した。具体的には適切な位置への「水素結合形成を可能にする官能基」および「強塩基性部位」を有する新規二官能性不斉有機プレnstッド塩基触媒を設計した。水素結合形成を可能にする官能基(水素結合ドナー)の導入は不斉触媒開発を行う上で必要不可欠である。その一方で、強塩基性を有する二官能性触媒の開発において、通常二官能性触媒開発において用いられる酸性プロトンを持つ水素結合ドナーを導入することはできない。そこで強塩基性部位と共存可能な水素結合ドナーとしてこれまで用いられることがなかった第四級アンモニウム部位を導入し、

強塩基性部位としてグアニジンを有する触媒を設計した。合成検討を行った結果、シンコニジンおよびピナフトールを不斉源とする種々の新規触媒群の合成を達成した。さらにこれらの触媒の機能評価を行ったところ、有機塩基触媒として機能するとともに、期待した通り第四級アンモニウムが水素結合ドナーとしての役割を果たし立体選択性の制御に関与していることを示唆する結果が得られた。まだ十分に高いエナンチオ選択性を発現する反応系の確立には至っていないものの、新たな触媒設計の可能性を示す重要な結果であると考えており今後のさらなる展開が期待できる。

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 11 件)

Azusa Kondoh, Masafumi Oishi, Tadahiro Takeda, Masahiro Terada, Enantioselective Addition of a 2-Alkoxy carbonyl-1,3-dithiane to Imines Catalyzed by a Bis(guanidino)iminophosphorane Organosuperbase, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, 54 巻, 2015, 15836-15839

DOI:10.1002/anie.201508178

Azusa Kondoh, Kenta Odaira, Masahiro Terada, Ring Expansion of Epoxides under Brønsted Base Catalysis: Formal [3+2] Cycloaddition of , -Epoxy Esters with Imines Providing 2,4,5-Trisubstituted 1,3-Oxazolidines, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, 54 巻, 2015, 11240-11244

DOI: 10.1002/anie.201505893

Azusa Kondoh, Takuma Aoki, Masahiro Terada, Synthesis of Phenanthrene Derivatives by Intramolecular Cyclization Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement Catalyzed by Brønsted Base, *Chemistry A European Journal*, 査読有, 21 巻, 2015, 12577-12580

DOI: 10.1002/chem.201501377

Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Brønsted base-catalyzed -oxygenation of carbonyl compounds utilizing the [1,2]-phospha-Brook rearrangement, *Organic Chemistry Frontiers*, 査読有, 2 巻, 2015, 801-805

DOI: 10.1039/C5QO00108K

Azusa Kondoh, Takuma Aoki, Masahiro Terada, Intramolecular Cyclization of Alkynyl -Ketoanilide Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement Catalyzed by Phosphazene Base, *Organic Letters*, 査読有, 16 巻, 2014, 3528-3531

DOI: 10.1021/ol501479t

Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Brønsted Base Catalyzed [2,3]-Wittig/Phospha-Brook Tandem Rearrangement Sequence, *Organic Letters*, 査読有, 15 巻, 2013, 4568-4571

DOI: 10.1021/ol402144q

〔学会発表〕(計 8 件)

Azusa Kondoh, Kenta Odaira, Masahiro Terada, Brønsted Base Catalyzed Formal [3+2] Cycloaddition of , -Epoxy Esters with Imines, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015 年 12 月 19 日, ハワイ

Katsunori Dan, Azusa Kondoh, Masahiro Terada, Development of highly active bifunctional organocatalyst having quaternary ammonium as a key functional group, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015 年 12 月 19 日, ハワイ

Azusa Kondoh, Takuma Aoki, Masahiro Terada, Brønsted base-catalyzed Intramolecular Cyclization Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement, The 13th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry, 2015 年 11 月 12 日, リーガロイヤルホテル京都

近藤梓, 寺田眞浩, プレンステッド塩基触媒を用いた [2,3]-Wittig/Phospha-Brook 連続転位反応, 第 25 回基礎有機化学討論会, 2014 年 9 月 7 日, 東北大学川内北キャンパス

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

近藤 梓 (KONDOH, Azusa)
東北大学・理学研究科・助教

研究者番号：30645544