

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620074

研究課題名(和文) 不斉リン原子を有するホスフィン類の触媒的不斉合成

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Synthesis of Phosphine Derivatives with a Stereogenic Phosphorus Atom

研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA, Masamichi)

北海道大学・触媒科学研究所・准教授

研究者番号：70301231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルケニルベンゼンとビスメタリルホスフィンとの「形式的な不斉クロスメタセシス反応」により、不斉リン原子を有するホスフィン誘導体の触媒的不斉合成を、最高95%eeのエナンチオ選択性で達成した。これは、不斉リン化合物の触媒的不斉合成としては希な例である。我々の手法では、(アレーン)クロム錯体をテンプレートとして利用し、二つの反応種を予めクロム原子に配位させ、得られたクロム錯体を基質とする閉環メタセシス反応、それに続く脱クロム化反応により、完全な化学種選択性、およびZ選択性で非環状ホスフィン誘導体の不斉合成を達成することができた。

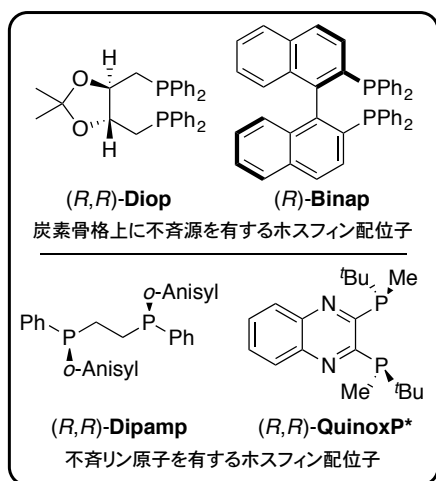
研究成果の概要(英文)：We have achieved the formal asymmetric cross-metathesis between an alkenylbenzene derivative and a bis(methallyl)phosphine by the use of a chiral molybdenum-alkylidene catalyst giving the phosphine derivative with a stereogenic phosphorus atom in up to 95% ee. Our strategy is the use of a chromium fragment as a template, in which the two reactants are preinstalled onto the chromium metal. The chromium complexes thus obtained were employed as substrates for the asymmetric ring-closing metathesis and the subsequent de-chromation reaction afforded the acyclic metal-free phosphine derivatives with the perfect chemo-selectivity and the Z-selectivity.

研究分野：有機金属化学

キーワード：触媒的不斉合成 リン 中心不斉 メタセシス 非対称化 モリブデン クロム

1. 研究開始当初の背景

キラルな有機ホスフィン類（およびその誘導体）は、不斉配位子、不斉有機分子触媒などとして多方面に利用されており、不斉合成における重要な化合物群の一つである。現在までに膨大な種類のキラル有機リン化合物が報告されているが、そのほとんどは骨格を形成する炭素上にキラリティを有するものである。炭素骨格上に不斉源を導入することで様々な天然物由来の不斉源を利用でき、また非天然の不斉源を組み込む場合でも、通常の有機反応により容易に合成できる。一方、「触媒反応の活性点近傍に不斉源を導入すれば、より効果的な不斉制御が可能となること」は自明である。ホスフィン配位子の場合、触媒活性点である金属原子に直接結合するのはリン原子であり、リン原子上に中心不斉を導入すれば、より効果的な不斉環境を構築しうる。事実、均一系不斉触媒反応を工業化した世界初の例である「**L-Dopa の不斉合成**（モンサント社）」の際にロジウム触媒の不斉配位子として利用された **Dipamp** は、キラルなリン原子を有する（**Dipamp** の開発者である Knowles 博士は、この功績により 2001 年にノーベル化学賞を受賞）。近年では、今本らにより開発された不斉リン原子を有する不斉配位子、**BisP***、**QuinoxP*** がいくつかの不斉反応において極めて有効であることが示されている。

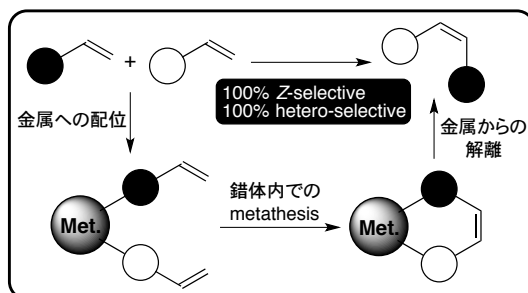


これらの事実にも関わらず、「キラルなリン原子を有する不斉ホスフィン配位子」の報告例/応用例はまだ少数である。従来知られている *P*-キラル・ホスフィン類のほとんどは、ラセミ体の光学分割か化学量論量の不斉補助基を利用するジアステレオ選択的の合成によって得られており、この入手困難さが「不斉リン原子を有するホスフィン類」のさらなる応用開発を阻んでいる。近年、リン不斉分子の触媒的不斉合成法がいくつか報告されているが、いまだに成功例は少数であり

今後の発展が望まれる。

2. 研究の目的

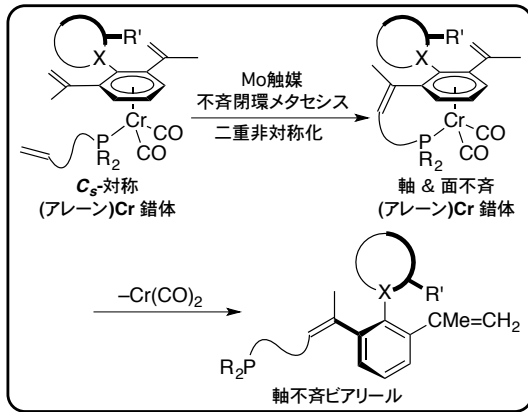
上記の背景のもと、本研究課題では「**遷移金属触媒によって『不斉リン原子を有するホスフィン化合物』を触媒的に不斉合成すること**」を目的とする。具体的には、**不斉メタセシス反応**により不斉リン原子を構築する手法を検討した。我々の手法のユニークな点は、「遷移金属錯体をテンプレートとして利用する」ことである。二種類のオレフィン基質のクロス・メタセシスを行う場合、二種の基質間の化学選択性、再構築されるオレフィン部位の幾何異性の選択性 (*E/Z*-選択性)、さらに本研究では「リン原子上のエナンチオ選択性」と複数の異なる選択性が関与し、これらを高いレベルで制御するのは非常に困難である。そこで、二種類の基質を遷移金属テンプレートに配位させた後にメタセシスによるカップリングを行えば、これらの選択性の向上が期待できる。なおこの手法では、「潜在的な高反応性化学種である遷移金属錯体の遷移金属触媒による立体選択的分子変換」という前例が少ないチャレンジとなる。



3. 研究の方法

研究代表者はすでに「 C_2 対称置換(アレーン)クロム錯体を不斉モリブデン-アルキリデン触媒を用いてベンゼン中で反応させると、面不斉に関する不斉閉環メタセシス反応が速やかに進行し、架橋(アレーン)クロム錯体が高エナンチオ選択的に、かつほぼ定量的に生じる」ことを報告している。ここで、基質の二つのプロペニル基の間の置換基として、インドリル基やナフチル基を導入するとアレーン-窒素、あるいはアレーン-炭素間の単結合軸の回転が阻害されるため、モリブデン触媒不斉閉環メタセシス反応において、面不斉と軸性の不斉が同時に誘起される。(アレーン)クロム錯体は、空気中で太陽光を照射することにより、酸化的に脱クロムできることが知られている。上記の反応により得られた「面不斉かつ軸不斉を有する(アレーン)クロム錯体」をイオウ存在下で酸化的に脱クロムすると、アトロプ異性による軸不斉ピアリアル類が光学純度を保持したまま単離できる

ことを報告している。



この結果は、遷移金属であるクロムをテンプレートとして用いることにより、形式的なクロス・メタセシスにおける「化学選択性」と「オレフィン部位の幾何異性の選択性」を完全に制御できることを示している。そこで、「リン原子上にエナンチオトピックな二つのアルケニル基を有する類似の（アレーン）クロム錯体」を基質として用いて非対称化を行い、リン原子上に中心不斉を誘起させることとした。

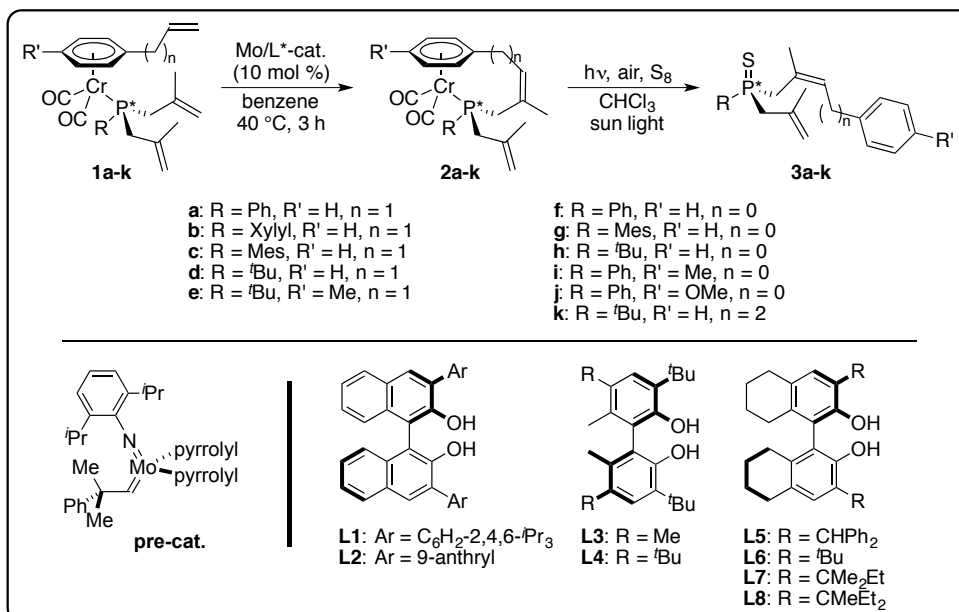
4. 研究成果

前述の計画を基に、アルケニルベンゼン誘導体、およびビスメタリルホスフィンが配位した種々のクロム錯体 **1a-k** を合成した。これらの錯体を不斉モリブデン-アルキリデン触媒と反応させると、不斉閉環メタセシス反応が「リン上の不斉非対称化」を伴って進行し、キラルなリン原子を有する架橋型クロム錯体 **2** が得られることが認められた。

この反応系に最適な触媒系の探索を行った。基質 **1a** をモデル化合物として、下図に示す不斉配位子 **L1-L8** を用いて種々反応条

件をスクリーニングしたところ、**L4**, **L7** が良好なエナンチオ選択性を示した。そこで、この2つの配位子を最適配位子として選択し、さらなるエナンチオ選択性の向上を目指して基質のスクリーニングを行った。すべての基質について **L4**, **L7** の両方を用いて不斉反応を検討したが、下記の表では良好な結果を示した一方の数値のみを記してある。ホスフィン上の第三の置換基 "R" として、*tert*-Bu 基やメシチル基などの嵩高い置換基を導入するとエナンチオ選択性の向上が認められた。例えば、基質 **1d** の反応では 82%ee、基質 **1g** の反応では 95%ee という非常に高いエナンチオ選択性が達成されている。また、アレーン配位子上のアルケニル置換基の長さや R 置換基の高さのバランスが環化反応において重要であり、基質 **1c**, **1k** をもちいた反応においては望む環化生成物を得ることはできなかった。いずれの場合も、環化反応が進行する場合は生成物はほぼ定量的に得られた。

不斉閉環メタセシスによって得られた架橋クロム錯体 **2** のうち、比較的良好なエナンチオ選択性を示した生成物を選び出し、酸化的脱クロム反応を行った。脱クロム化の際に得られるホスフィンが酸化されてホスフィンオキシドとなるのを避けるため（ホスフィンオキシドは非常に高い極性を有しているため、カラムによる精製が困難であるから）、脱クロム化の際には系中にイオウを共存させ、遊離するホスフィンをもホスフィンスルフィドとしてトラップすることとした。下表に結果を示すが、いずれの場合も脱クロム化反応は定量的に進行し、ホスフィンスルフィドが 99%以上の収率で得られた。また、脱クロム化の際にホスフィン上の「リン原子中心不



entry	substrate	chiral ligand	2 (%ee) ^a	2 (yield/%) ^b	3 (%ee) ^a	3 (yield/%) ^b
1	1a	L1	25	13		
2	1a	L2	45	>99		
3	1a	L3	47	>99		
4	1a	L4	58	>99	58	>99
5	1a	L5	9	>99		
6	1a	L6	39	>99		
7	1a	L7	61	88	61	>99
8	1a	L8	42	>99		
9	1b	L4	67	>99	68	>99
11	1c	G2/S	---	0		
12	1d	L4	82	>99	82	>99
17	1e	L7	76	>99		
18	1f	L4	22	>99		
20	1g	L4	95	>99	95	>99
22	1h	L4	57	>99		
25	1i	L7	32	>99	33	>99
27	1j	L7	53	>99	52	>99
28	1k	G2/S	---	0		

^a Isolated yields by column chromatography. ^b Determined by HPLC analysis equipped with a chiral stationary phase column.

齊」は完全に保持されており、不斉閉環メタセシス反応によるエナンチオ選択性を損なうことなくホスフィン類を単離することができた。なお、ここで単離されたホスフィン誘導体の幾何異性は、完全に Z 体に制御されている。

上記の様に、v

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

(1) Kotani, S.; Kai, K.; Shimoda, Y.; Hu, H.; Gao, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., "Concise Asymmetric Construction of C₂-Symmetric 1,9-Diarylnonanoids Using Hypervalent Silicon Complex: Total Synthesis of (-)-Ericanone", *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 376-379 (DOI: 10.1002/asia.201501080), 査読有。

(2) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T., "Kinetic Resolution of Planar-Chiral Ferrocenylphosphine Derivatives by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis and Their Application in Asymmetric Catalysis", *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1308-1315 (DOI: 10.1021/acscatal.5b02692), 査読有。

(3) 小笠原正道 「メタセシス反応による面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成」、*ファインケミカル*, **2016**, *45*, 15-23, 査読有。

(4) Tseng, Y.-Y.; Kamikawa, K.; Wu, Q.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Ring-Closing Metathesis of

(η^5 -Alkenylcyclopentadienyl)(alkenylphosphine)manganese(I) Dicarbonyl Complexes", *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2255-2264 (DOI: 10.1002/adsc.201500343), 査読有。

(5) Ogasawara, M.; Wada, S.; Isshiki, E.; Kamimura, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yoshida, K., "Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Their Application in Construction of Pyridine-Based Organocatalyst Library", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2286-2289 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01044), 査読有。

(6) Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Enantioselective Desymmetrization of 1,2,3-Trisubstituted Metallocenes by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Intraannular Ring-Closing Metathesis", *Organometallics* **2015**, *34*, 1197-1202 (DOI: 10.1021/om5011484), 査読有。

(7) Okayama, Y.; Tsuji, S.; Toyomori, Y.; Mori, A.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Enantioselective Synthesis of Macrocyclic Heterobiaryl Derivatives of Molecular Asymmetry by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Ring-Closing Metathesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4927-4931 (DOI: 10.1002/anie.201500459), 査読有。

(8) Kamikawa, K.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Nakamura, C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Simultaneous Induction of Axial and Planar Chirality in Arene-Chromium Complexes by

Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Ring-Closing Metathesis", *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4954-4957 (DOI: 10.1002/chem.201500226), 査読有.

(9) Arae, S.; Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes", *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1751-1761 (DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.130), 査読有.

(10) Kotani, S.; Aoki, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., "Phosphine Oxide-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldol Reaction via Regioselective Enolization of Unsymmetrical Diketones with Tetrachlorosilane", *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4802-4805 (DOI: 10.1021/ol502269w), 査読有.

(11) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Nakaya, T.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Kamikawa, K., "Phosphine-Olefin Ligands Based on a Planar-Chiral (π -Arene)chromium Scaffold: Design, Synthesis, and Application in Asymmetric Catalysis", *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9377-9384 (DOI: 10.1021/ja503060e), 査読有.

(12) Shang, Y.; Tamai, M.; Ishii R.; Nagaoka, N.; Yoshida, Y.; Ogasawara, M.; Yang, J.; Tagawa, Y., "Hybrid Sponge Comprised of Galactosylated Chitosan and Hyaluronic Acid Mediates the Co-culture of Hepatocytes and Endothelial Cells", *J. Biosci. Bioeng.* **2014**, *117*, 99-106 (DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.06.015), 査読有.

[学会発表] (計 9 件)

(1) Ogasawara, M., "Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Zirconocene Derivatives and Their Application in Carbometallation Reactions", Pure and Applied Chemistry International Conference 2016 (PACCON 2016), Bangkok, Thailand, February 9-11, 2016.

(2) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Zirconocenes and Application in Asymmetric Catalysis", International Science & Nature Congress (ISNaC2015), Kuala Lumpur, Malaysia, September 21-23, 2015.

(3) 小笠原正道、「面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成と有機合成反応への応用」、Symposium on Molecular Chirality、分子不斉研究機構 (MCRO)、早稲田大学西早稲田キャンパス (東京特別区)、2015 年 6 月 12-13 日.

(4) Ogasawara, M., "Design, Synthesis, and Application of Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis", The 8th Singapore International Chemical Conference (SICC8), Singapore, Singapore, December 14-17, 2014.

(5) 小笠原正道、「均一系遷移金属触媒による

非中心不斉の立体制御」、オルガノメタリックセミナー「The Art of Catalysis Design」、触媒学会有機金属研究会、東京農工大学工学部グリーンホール (東京都・小金井市)、2014 年 11 月 25 日.

(6) Ogasawara, M., "Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Ferrocene-Fused 4-Pyridones and Their Application in Construction of Pyridine-Based Organocatalyst Library", Vietnam Malaysia International Chemical Conference, Hanoi, Vietnam, November 7-9, 2014.

(7) Ogasawara, M., "Development of Enantioselective Transformations on (η^6 -Arene)chromium Templates by Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Metathesis Reactions", The 18th Malaysian International Chemical Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, November 3-5, 2014.

(8) Ogasawara, M., "Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Transition-Metal Complexes and Their Application in Organic Transformations", The 8th Asian European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis (8th AES-MMEOS), Çeşme/Izmir, Turkey, September 7-10, 2014.

(9) Ogasawara, M., "Development of Catalytic Enantioselective Transformations Utilizing (η^6 -Arene)chromium Templates and Chiral Molybdenum-Alkylidene Catalysts", 41st International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41), Singapore, Singapore, July 21-25, 2014.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)
北海道大学・触媒科学研究所・准教授

研究者番号：7 0 3 0 1 2 3 1

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし