

不斉酸化と動的速度論光学分割を用いるリン不斉中心構築法の開発

Construction of P-Stereogenic Centers via Asymmetric Oxidation and Dynamic Kinetic Resolution

(日本化学会推薦)

代表研究者 早稲田大学 山本 佳奈 Waseda University Kana YAMAMOTO

P-Chiral phosphorus compounds are widely utilized as ligands for transition-metal catalysts, organocatalysts, and pharmaceutical agents. In this study, asymmetric oxidation of phosphines catalyzed by coenzyme flavin derivatives was investigated toward the development of a catalytic method for constructing *P*-stereogenic centers. Mechanistic studies suggested that the stereochemical outcome cannot be explained by a single reaction pathway. Instead, two competing pathways involving stereo-inversion and stereo-retention appear to proceed simultaneously. The retention of enantiomeric excess at full conversion and the distinct behaviors of individual substrate enantiomers support this hypothesis.

To investigate the origin of enantioselectivity, a series of flavin catalysts and phosphorus substrates were prepared and examined. Catalyst structure strongly influenced the ratio between the two pathways, although no simple correlation with enantioselectivity was identified. Substrate effects were also found to depend on multiple factors, including steric, electronic, and hydrogen-bunding properties. Preliminary substrate optimization resulted in moderate improvements in enantioselectivity, although systematic structure–selectivity relationships could not be established. These results suggest that the stereochemical outcome is governed by a complex interplay of several factors. Current studies focus on computational analyses to provide mechanistic insight and guide future catalyst design.

研究目的

P-キラルなリン含有化合物は、金属触媒のリガンド、有機触媒、さらには医薬品の原薬などとして幅広く利用されている。このようなリン不斉化合物の

合成には、従来、光学分割や光学活性な補助剤を用いるものが主流であった。近年ではリン不斉中心を触媒的に構築する研究も進展しているが、汎用性の高い方法論は未だ限られている。

このような背景から、当研究室ではリン不斉中心構築法の開発、特に補酵素フラビン誘導体を触媒とするリンの不斉酸化反応を基盤とする方法論の開発に取り組んでいる。三価リン化合物は、反応条件によってはリン中心のエピメリ化も可能であるため、理論的には不斉酸化と組み合わせれば動的速度論的光学分割へと展開できる(図2)。本研究では、その第一段階として、モデル化合物を基

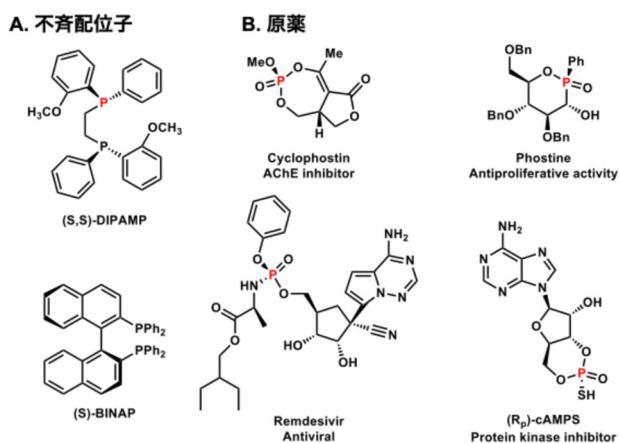


図1. *P*-キラル化合物の実用例

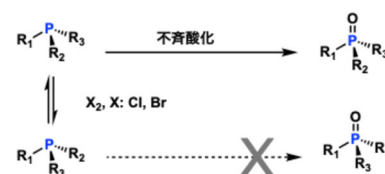


図2. 動的速度論光学分割を伴うリン原子酸化反応

質とする補酵素フラビン不斉酸化反応の確立を目的とした。

研究経過

(a) 酸化反応機構の解析

当研究室の先行研究では、触媒的にモデル基質 **1** (PAMP) を生成物 **2** (PAMPO) へ酸化する反応系を探索した結果、空気雰囲気下、補酵素フラビン誘導体およびアミンを組み合わせた触媒系で反応が進行することを見出した。また、光学活性なフラビン誘導体である **FI-Bn** を触媒とすると 27%ee の立体選択性が確認された(図 3)。しかし、その時間経過を観測したところ、予想に反し、立体選択性は徐々に向上し、反応完結時に最大となった。

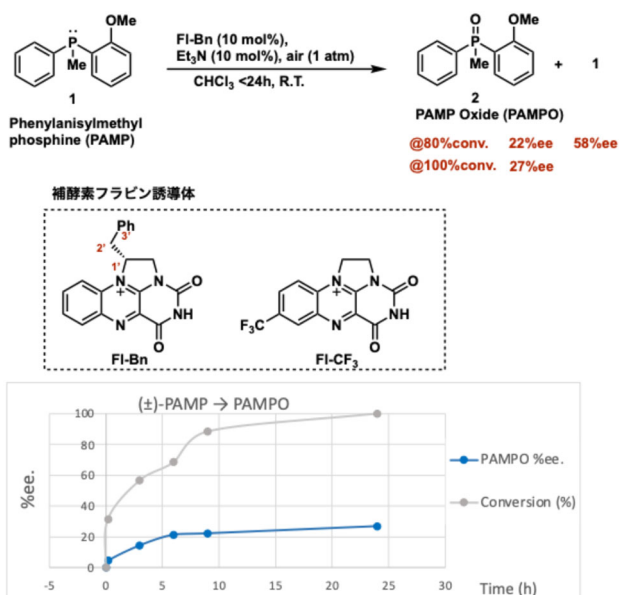


図3：フラビン誘導体触媒によるリン含有化合物の空気酸化反応 (触媒存在下のみで進行)

一般的な速度論光学分割では反応転換率が 50% の時点で生成物の光学純度が最大となり、その後は低下して反応完結後にはラセミ体となると考えられる。そこで、当初は基質が反応溶液中でエピメリ化しているという仮説を立て、基質の各エナンチオマーを単離し、それぞれについて、非キラルな **FI-CF₃** を触媒とする反応条件下で基質及び生成物の光学純度を追跡した。その結果、基質は反応系中でも安定であったが、通常の条件下では立体反転を伴う生成物が、分子シーブス存在下では立体保持した生成物が得られることが分かった(図 4)。ただし、この立体特異性は反応初期のみで、反応の進行に従って生成物は徐々にラセミ化した。

また、生成物の立体が不安定である可能性もあるため、光学純度の高い生成物を調製し反応条件下で光学純度を確認したが、変化は見られなかった。

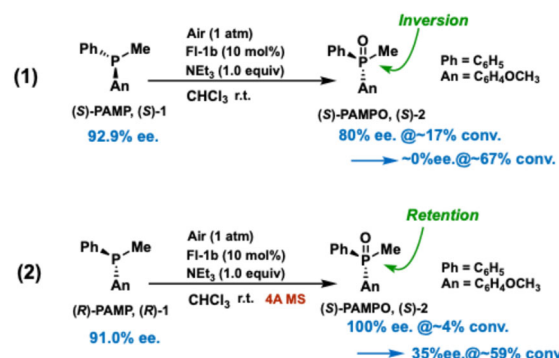


図4. エナンチオ濃縮したモデル基質 **1** (*R*-または *S*-PAMP) および非キラルな触媒を用いた対照実験

以上の結果より、本酸化反応中の立体選択性の挙動は次のような仮説で説明できる(図 5)。即ち、反応には二つの経路(立体反転経路および立体保持経路)が同時進行しており、キラルな触媒を用いることで、基質の各エナンチオマーが異なる比率で各経路を進行しているとすれば、例えば *R* 体の立体反転した生成物は *S* 体の立体保持の生成物と同一となるため、反応完結後も光学純度が保持される。

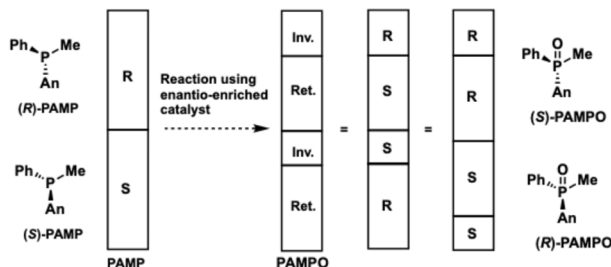


図5. 各エナンチオマーが、立体反転経路および立体保持経路の二つの反応経路を異なる比率で経て酸化されることで、生成物の光学純度が残ることを示した模式図

これらの知見に基づいた反応機構の仮説を示す(図 6)。この研究に用いたカチオン系のフラビン誘導体はリン化合物と混合すると、会合体を作ることが知られている。そこに系中で発生する水または過酸化水素が攻撃することで酸化が進行すると仮定すれば、立体反転を伴った生成物となる。また、それによりフラビン触媒は還元体となるため、系中の分子状酸素と反応して過氧化物となるが、この活性種によるリンの酸化は立体保持で進行すると考えられる。

これまでに、フラビン誘導体によるリンの触媒的酸化反応を見出し、またその反応機構が立体反転と

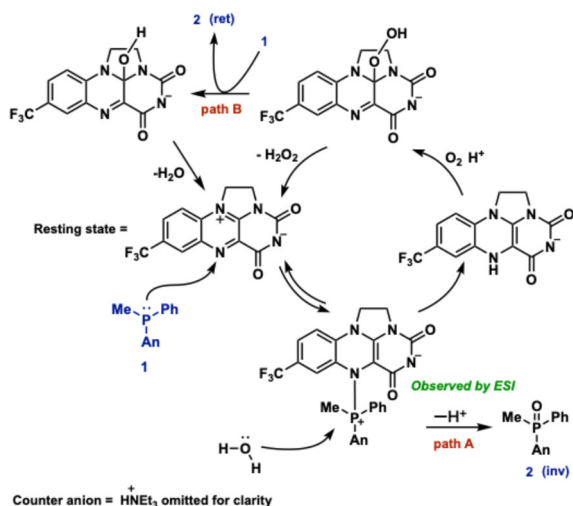


図6：フラビン誘導体触媒によるリン化合物の酸化、反応機構仮説
 立体保持を伴う二つの経路が進行していることが分かった。この反応機構仮説の立証のため、モデル基質 **1** の各エナンチオマーについて、キラルな触媒、**F1-Bn** を用いる基準反応条件下（図 4 参照）での光学純度を追跡した。その結果を図 7 に示す。この表では PAMP, PAMPO とともに光学純度 *R* を正として、それぞれの反応について基質と生成物の光学純度を追跡してプロットした。

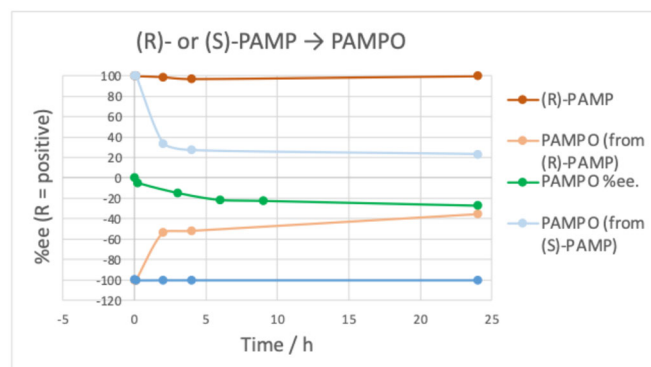


図7：フラビン誘導体(F1-Bn)触媒によるリン化合物の酸化反応。

その結果、予想通り *R* 体と *S* 体ではそれぞれの生成物の光学純度低下の度合いが異なっており、*S* 体基質由来の生成物は早く光学純度を失い最終的にはゼロに近くなるのに対し、*R* 体基質由来の生成物に関しては光学純度低下が穏やかで反応後も一定の光学活性を保っていた。しかし、各反応段階でのそれぞれの生成物の光学純度を、転換率を考慮した上で合算しても、ラセミ体の基質を用いる反応の生成物の光学純度と完全には一致しなかった。

また、意外にも **F1-Bn** 触媒を用いた場合、通常の条件下で優勢な経路は立体保持経路となり、**F1-CF₃** とは逆の結果となった。これは **F1-CF₃** にはリンが攻撃する窒素の近傍である C7 炭素に電子吸引基であ

る CF₃ があるために、立体反転経路が比較的進行しやすいためと考えられた。また現仮説では、反応点が不斉点のある箇所に近い立体保持経路の方が高立体選択的としており、この仮説が正しければ **F1-Bn** が最も高い立体選択性を示す一因とも考えられる。

(b) 様々な触媒のエナンチオ選択性に関する検討

これまでの結果から、本反応における立体選択性は単一の反応経路ではなく、立体反転経路と立体保持経路の寄与のバランスによって決定されている可能性が示唆された。そこで次に、各触媒がこれら二つの経路にどのように影響を与えているかを明らかにするため、種々のフラビン誘導体および関連触媒を用い、モデル基質 **1** の酸化反応におけるエナンチオ選択性との相関を検討した。

最終的には計 12 種の触媒を合成し、ラセミのモデル基質(±)-**1** を基準反応条件に付して 24 時間反応を行い、生成物の光学純度を追跡した。その結果、全ての触媒は同様に反応の進行に伴い立体選択性が上昇し、反応完結時に最大となった。図 8 に反応時間 24 時間でのそれぞれの立体選択性をまとめた。特に **F1-Bn** が最も高い立体選択性を示したため、それを基本骨格としてフラビン誘導体の A, B, C 各部位および A 環における置換基パターン(部位 D) の影響を検討した。

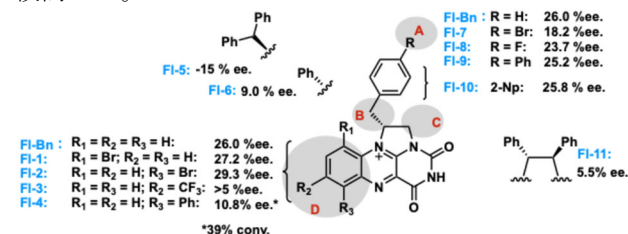


図8：フラビン触媒によるリン不斉酸化反応の立体選択性と触媒構造の相関

まず、部位 B および C については早い段階で、置換基は立体選択性を下げることが示唆された (**F1-Bn** vs **F1-6** vs **F1-11**)。従って、多くの触媒では部位 C への置換は行っていない。

一方、ベンジル基のパラ位の置換基(部位 A) についての電子的効果、立体障害の影響は小さいことが分かった。フェニル基をナフチルやビフェニル基に変えても立体選択性の変化はほとんど見られなかった (**F1-Bn** vs **F1-9** vs **F1-10**) ことから、Br 以外の置換基の影響は小さいと考えられた。一方、A 環置換基については、特に R₁ 及び R₃ につける置換基により、反応機構仮説の二つの経路の制御を図った。こ

ここでは、立体保持経路は高立体選択的に、立体反転経路は低立体選択的に反応が進行すると仮定した。たとえば **F1-3** では電子の効果、**F1-4** では立体効果によって立体反転経路の阻害を期待した。しかし両者とも選択性は下がる結果となった。

以上の結果より、フラビン触媒の各部位における置換基は、単純に立体障害や電子効果として作用するだけでなく、それらを含めた様々な要素が絡み合い全体の立体選択性を制御している可能性が示唆された。A 環置換基は反応経路選択に影響を与えることが示唆されたものの、単純な法則性はみられず、立体選択性を効果的に向上させる置換基パターンを見出すことは困難であると考えられた。

(c) 様々な基質のエナンチオ選択性に関する検討

これまでの検討により、本反応における立体選択性は、立体保持経路および立体反転経路という二つの反応経路の競合によって決定されており、さらにフラビン触媒上の置換基がそれぞれの経路の寄与比に影響を与えている可能性が示唆された。一方、不斉反応における立体選択性は触媒構造のみならず、基質側の立体的・電子的性質にも大きく依存することが知られている。特に本反応系のように複数の経路が並行して進行する場合には、基質構造の変化によって優勢となる反応経路や立体識別の程度が変化している可能性が考えられる。

そこで次に、本反応における基質構造の影響を明らかにするため、種々の置換基を有するリン化合物基質を用い、各基質がエナンチオ選択性に与える影響について検討した。特に、リン原子近傍の立体障害や芳香環上置換基の電子的性質が、立体保持経路および立体反転経路にどのような影響を与えるかに着目した。

当初はモデル基質 **1** のアニシル基を *tert*-ブチル基に変換した基質を検討していたが、早期に不安定であることが分かり、アニシル基のメトキシ基を様々な電子的・立体的性質を持つ置換基に変換した基質 **1b~1g** を用いて検討を行った。まずは **F1-Bn** を用いる基準条件で生成物の光学純度を追跡した。各基質につき 3 回測定を行いその平均値を用いた(図 9)。

この結果から、基質構造と立体選択性の相関には、電子効果・立体効果・水素結合能などが複合的に影響していることが示唆された。特に、電子的性

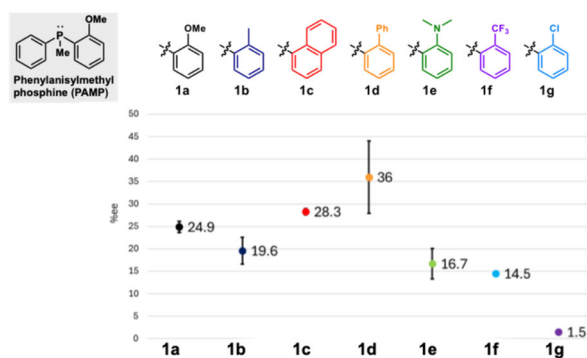


図9：フラビン触媒によるリン不斉酸化反応の立体選択性と基質構造の相関(1/2)

質が類似した置換基を持つ **1b~1d** では高高さの増加に伴い立体選択性が向上する傾向が見られた。一方、 CF_3 置換基を持つ **1f** では立体障害が大きいにも関わらず選択性が低下するなど、基質依存性の高い挙動が観測された。

また、この実験について基質 **1d** は平均 36%ee. とこれまでにない高い選択性を示したことから、それを拡張した基質 **1d-1~4** を調製して同様の検討を行ったところ、選択性の著しい低下が見られた。

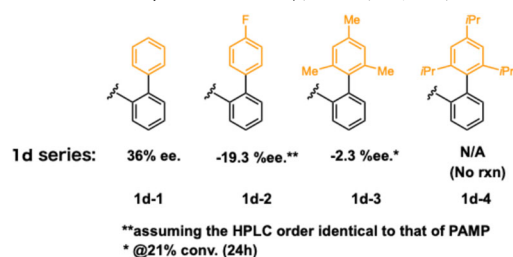


図10：フラビン触媒によるリン不斉酸化反応の立体選択性と基質構造の相関(2/2)

考察

本研究では、補酵素フラビン誘導体を触媒とするリン化合物の不斉酸化反応について検討を行った。その結果、本反応における立体選択性は単一の反応経路では説明できず、立体反転経路および立体保持経路という二つの反応経路が並行して進行している可能性が示唆された。特に、反応進行に伴って生成物の光学純度が上昇するという特徴的な挙動や、各エナンチオマーを基質とした際の反応挙動の違いは、これら二つの経路の寄与比が基質および触媒構造によって変化していることを支持する結果であると考えられる。

また、触媒構造と立体選択性の相関について検討した結果、フラビン触媒上の置換基は単純な立体障害や電子効果として作用するのではなく、立体保持経路および立体反転経路の選択性に影響を与えていることが示唆された。特に A 環置換基は反応経路選

択に関与していることが示唆された一方、触媒構造と立体選択性との間には単純な相関は見られず、複数の因子が複合的に作用しているものと考えられる。

さらに、基質構造と立体選択性との関係について検討した結果、基質側の電子的性質、立体障害、さらには水素結合能なども反応に影響を与えることが示唆された。しかし、それぞれの因子が独立して立体選択性を支配しているわけではなく、複数の要素が相互に影響し合うことで最終的な選択性が決定されることが考えられる。そのため、現時点では基質構造および触媒構造と立体選択性との関係について、単純な経験則や単一因子による説明には至っていない。

現在は、本反応機構仮説をさらに検証するため、基準触媒およびモデル基質を用いた計算科学的解析を進めている。特に、立体保持経路および立体反転経路それぞれの遷移状態構造を比較することで、実験的に観測された優勢経路や立体選択性を説明できるかを検討している。今後は、得られた知見を様々な基質および触媒へと展開することで、本反応における立体選択性発現機構の一般化を目指すとともに

に、将来的には高立体選択的なリン不斉酸化反応を実現するための触媒設計へと発展させたいと考えている。

研究の発表

ポスター発表

1. 山本佳奈・Ruiqi Zhu・Ziying Jin「リン不斉化合物合成法の課題と有機触媒を活用する新展開」第19回有機合成化学談話会(三島セミナー2024) 東レ(株) 三島研修センター 12/20-21, 2024.
2. Kana Yamamoto・Zhu Ruiqi・Ziying Jin・Shunji Takemura・Jonax Chan・Motonari Asano Masahiro Kobayashi「Towards new routes for P-chirogenic compounds: Asymmetric oxidation of phosphines」ACS Annual Meeting, Washington D.C., 8/17-21, 2025.
3. 麻野志成・Zhu Ruiqi・Jin Ziying・武村俊志・小林将大・Chan Jonax・山本佳奈「フラビン誘導体を用いた触媒的リン不斉酸化反応の開発」第127回有機合成化学協会シンポジウム, 11/6, 2025.