

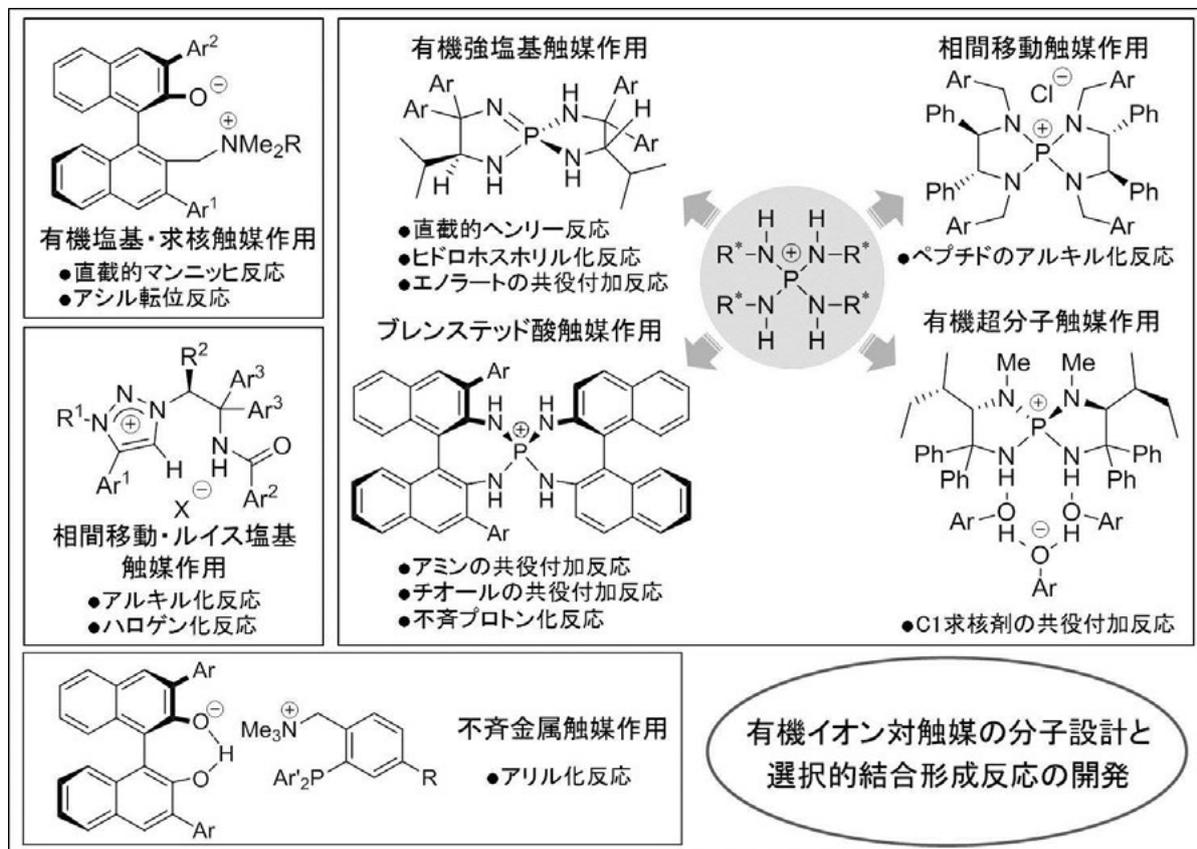
有機イオン対の分子設計に基づく触媒機能の創出と応用

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻

大井 貴史

1. はじめに

望みの分子を組み立てる上で、アニオン種は最も基本的な試剤の一つであり、原子と原子をつないで新たな結合をつくるために汎用されている。従って、有機カチオンとのイオン間の相互作用によって、反応性アニオン種をそのままの形で制御できる「有機イオン対触媒」として、光学活性なアンモニウム塩やホスホニウム塩といったキラル第四級オニウム塩が注目されている。しかし実際には、それらを分子触媒とする化学は限られていた。その中で我々は、構造が明確であり分子修飾がしやすい有機カチオン群を設計・合成してきた（下図）。さらに、本来はクーロン力のみによって結びついているためカチオンとアニオン間の距離と方向が曖昧な有機イオン対全体の形を制御するために水素結合を介した「認識」という考え方を取り入れ、「構造あるイオン対」という概念を導入することで、有機イオン対を分子触媒として利用するための新しい方法論を提示してきた。これを基盤として、酸及び塩基、さらには求核触媒としての機能を引き出し、多彩な立体選択的炭素-炭素あるいは炭素-ヘテロ結合形成反応の開発を実現している。本講演では特に、キラルテトラアミノホスホニウム塩及び共役塩基であるトリアミノイミノホスホランの創製と機能創出に焦点を絞り、最近の成果もあわせて紹介したい。



2. *P*-スピロ型キラルテトラアミノホスホニウム塩の創製と機能創出

2-1. 共役塩基であるトリアミノイミノホスホランの触媒作用

テトラアミノホスホニウム塩は、塩基性条件下で不安定なリン-炭素結合をもつホスホニウム塩とは異なり、非常に強い塩基性条件下でも安定である。これは分子の中核を成す PN_4 骨格が、電荷が分散した安定なカチオンであること及び窒素上の置換基により形作られる中心リン原子周りの立体的環境に起因している。また、分子の基本骨格を対応するアミンと五塩化リンのような卑近なリン源からわずか一段階で容易に合成可能であり、触媒ライブラリ構築に有利である。さらに、第一級アミンからなる分子は $\text{HN-P}^+\text{-NH}$ という部分構造を有し、これが対イオンに対する二重水素結合供与能を示すことが期待できる。これらの特徴を活かしてキラルなテトラアミノホスホニウム塩を創製する上で、 α -アミノ酸から得られる光学活性ジアミンからなる [5,5]-スピロ環構造の導入を設計戦略とした。実際には *L*-バリンを選び、まずフェニル基をもつジアミン **1a** を合成した。続く五塩化リンとの反応を、トリエチルアミン存在下トルエン中 110 °Cで行い、望みのキラルアミノホスホニウムクロリド **2a** を高収率で得た。二種類のジアステレオマーのうち、主生成物である (*M,S*)-体の三次元構造を X 線結晶構造解析により確かめた。その結果、塩化物アニオンがアミノホスホニウムカチオンに備わった二つの N-H プロトンと二重水素結合を介して相互作用できる距離に位置していることがわかり、キラルカチオン部位のアニオン認識能が予見できた (図 1)。

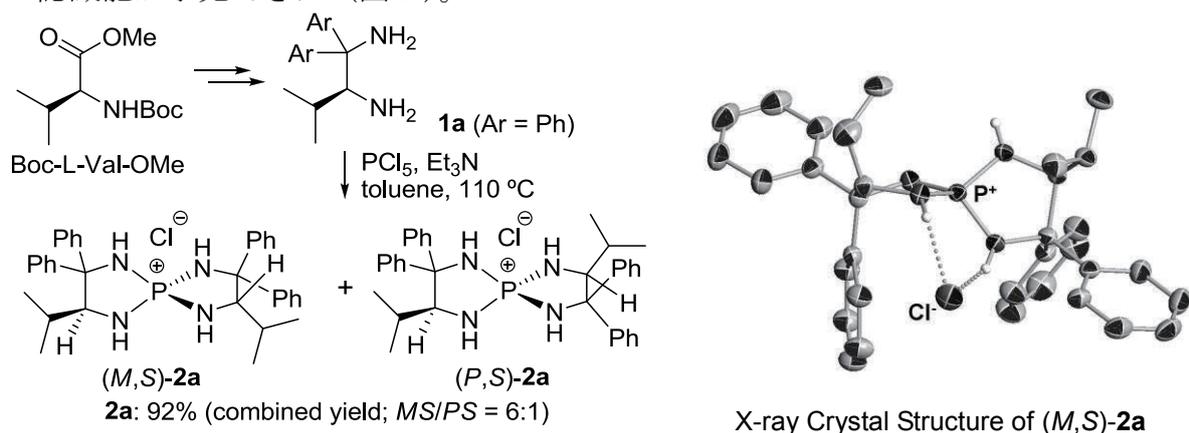


図 1

次に、(*M,S*)-**2** の有機分子触媒としての機能を評価するため、直截的ヘンリー反応を取り上げた。それは第一に、**2** を KO^tBu 等の強塩基で処理し系内で発生させたトリアミノイミノホスホランによるニトロアルカンの脱プロトン化が見込めることにある。第二に、ニトロナートアニオンは良好な水素結合受容体であるため、反応活性種となるホスホニウムニトロナートは二重水素結合を介した相互作用によりカチオン-アニオン間の距離と方向性の定まったイオン対を形成することが期待でき、立体選択的結合形成反応が進行するのではないかと考えたからである。具体的にはまず、5 mol%の(*M,S*)-**2a**/ KO^tBu 存在下、ニトロメタンとベンズアルデヒドとの反応を THF 中-78 °Cで行った。その結果、相当するニトロアルドール体が、良好な収率と立体選択性で得られた (図 2)。ここで、**2** の芳香族置換基 (Ar) の影響を調べたところ、電子求引性の *p*-トリフルオロメチルフェニル基を有する **2d** を用いた際に、最も高いエナンチオ選択性が得られることを見出した。さらに、この系をニトロエタンとベンズアルデヒドとの反応に適用したところ、アンチ体の β -ニトロアルコールのみが 97% ee で得られた。触媒量を 1 mol%まで低減しても、反応時間を伸

ばすことで遜色のない結果が得られる。また、ニトロプロパンの反応でも同様の傾向が見られた。

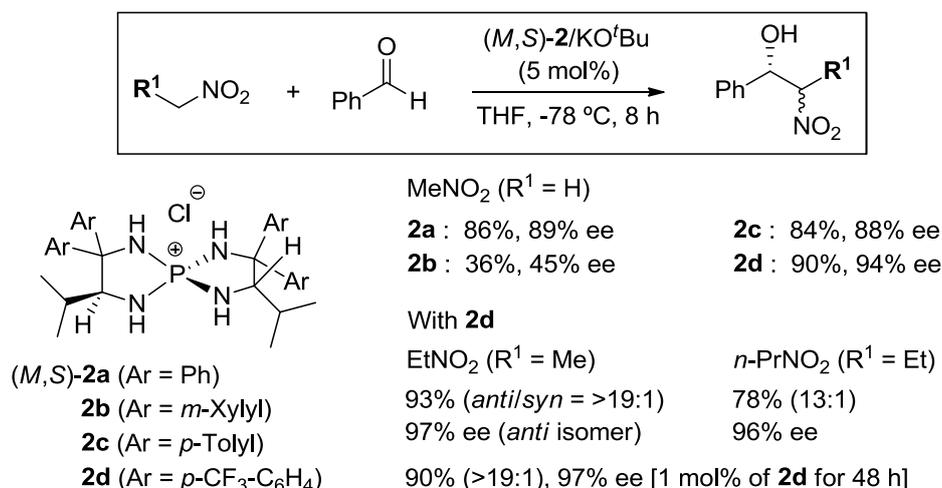


図 2

続いて、**(M,S)-2d** をイミノホスホラン前駆体とする直截的ニトロアルドール反応の一般性を明らかにするため、ニトロエタンを代表的な求核種とし、様々なアルデヒドを用いて検討を行った。その結果、アルデヒドの置換様式にかかわらず、満足できるアンチ選択性及びエナンチオ選択性で望みのβ-ニトロアルコールが得られることがわかった^{1,2)}。

このように、*P*-スピロ型アミノホスホニウムイオンは、水素結合とイオン間力との協働により求核的アニオンを認識・制御できる。また、常にアニオン近傍に位置する弱酸性の N-H プロトンにより、生成物前駆体であるアニオン種を速やかにプロトン化するという特徴がある。さらに、共役塩基であるイミノホスホランは強い塩基性を示し、活性プロトンをもつ化合物から求核的アニオン種を発生させる。これらの機能を総合的に利用する反応系の開発を模索する中で、電子不足ポリエンへのアズラクトンの位置選択的共役付加反応に着目した。電子欠損な二重結合を受容体とする系とは対照的に、ポリエンへの立体選択的共役付加反応は極めて限られている。特に、求核種側のエナンチオ面識別が求められるエノラートの 1,6-付加反応の立体制御に成功した例はこれまでほとんど知られていない。我々は、水素結合を介してエノラートを精密に認識できるアミノホスホニウムイオンの力を利用すれば、求核種と親電子種のエナンチオ面の同時識別が必要な立体選択性に加えて反応の位置選択性が獲得できると想定して研究を進めた。その結果、二つの窒素上にアルキル基をもち、安定に単離可能なキラルイミノホスホランを触媒とするシステムが、電子不足ジエンへの 1,6-選択的付加反応に有効であり、δ-アルキル置換型のジエニルアシルピロールへのアズラクトンの共役付加において、高い 1,6-選択性が達成できることを見出した。イミノホスホランの分子構造とアズラクトンの 2 位置換基の最適化により、ジアステレオ及びエナンチオ選択性を高いレベルで制御できる。すなわち、2 位に 2,6-ジメトキシフェニル基をもつアズラクトンを求核種前駆体とし、触媒として L-ロイシンから誘導した **(P,S)-3** を用いることで、δ-メチルジエニルアシルピロールへの共役付加反応がほぼ完全な位置、ジアステレオ及びエナンチオ選択性で定量的に進行した。さらに本触媒系は、アズラクトンの 4 位置換基ならびにジエニルアシルピロールの δ 位置換基のいずれについても広い一般性を有し、一様に高い立体選択性と位置選択性で生成物を与えた (図 3)。

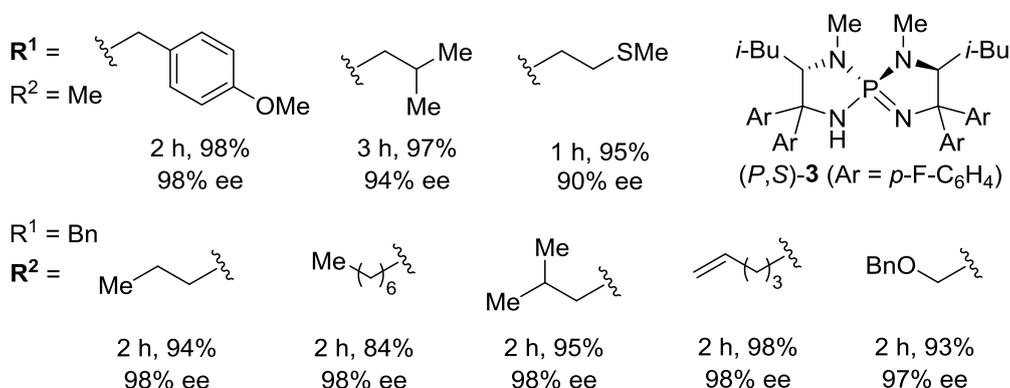
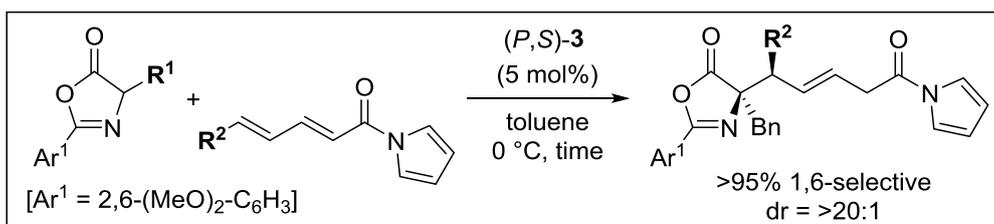


図 3

次に、この系をさらに高次の選択性が必要とされる電子不足トリエンへの付加反応へと展開した。その結果、再現性を担保するためにはモレキュラーシーブス 4A の添加が必須であり、厳密に水を除いた条件下であれば高選択的な系が構築できることがわかった。実際には、 $(P,S)\text{-}3$ を触媒として用いることで、 ζ -置換トリエンアシルピロールに対するアズラクトンの 1,8-付加反応の三つの選択性に関わる要素を完全に制御し、1,8-付加体を立体化学的にほぼ純粋に得ることができる (図 4)^{3,4)}。

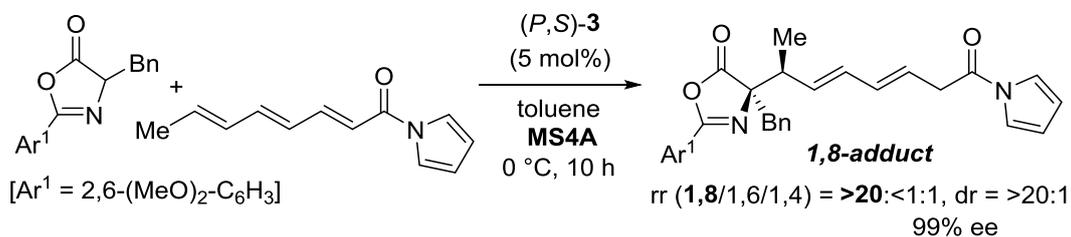
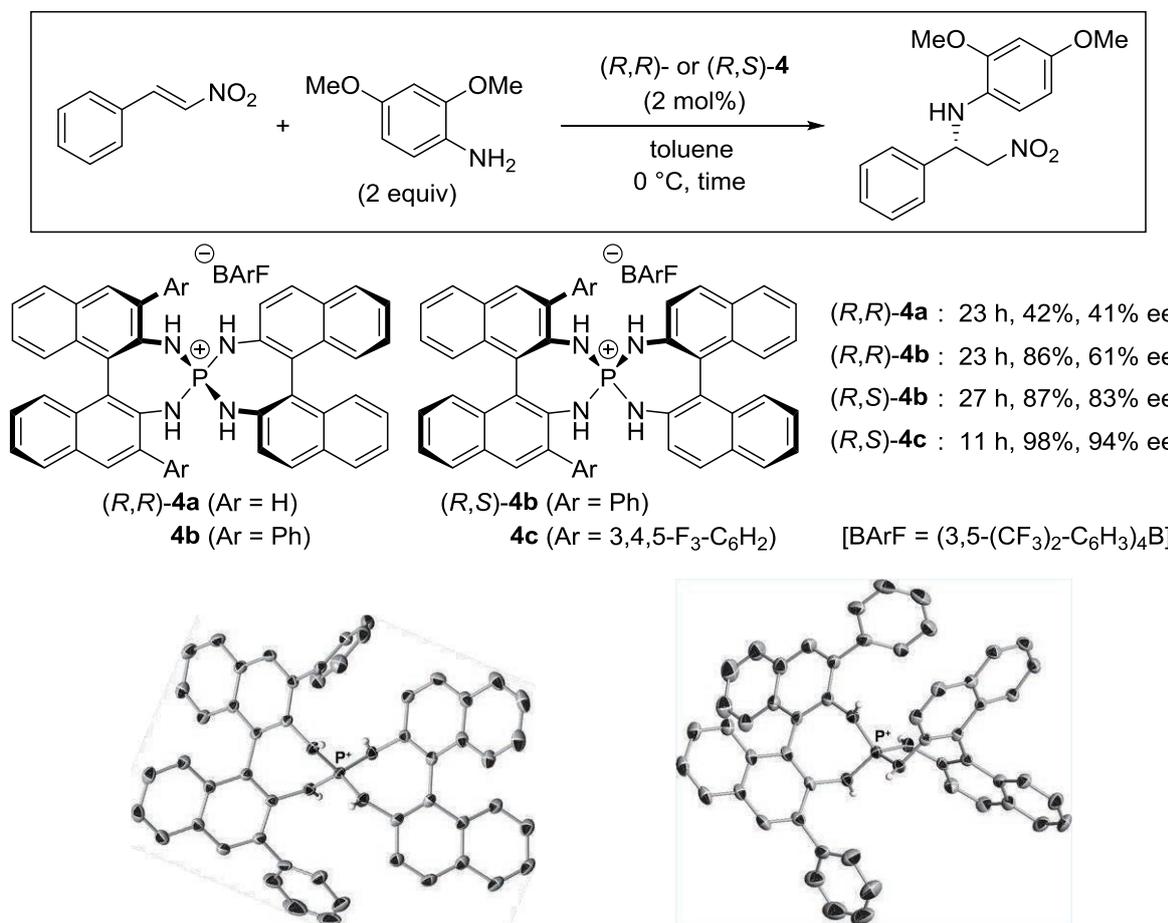


図 4

2-2. キラルブレンステッド酸触媒作用

キラルアミノホスホニウム塩の触媒機能の拡張を図るため、これまでの塩基性条件下での触媒作用とは一見相反する、カチオン型キラルブレンステッド酸触媒としての機能創出を目指した。すなわち、既に X 線結晶構造解析により明らかにした HN-P⁺-NH 構造が示す「アニオンに対する二重水素結合形成」を、「弱いブレンステッド酸によるアニオンへの二点配位」として位置づけ直し、適切な分子設計を施すことにより中性分子に対するブレンステッド酸としての機能発現を狙うこととした。研究の出発点では、アミノホスホニウム塩の分子骨格自体にブレンステッド酸としての機能、言い換えれば中性分子に対する水素結合能及び活性化能が備わっているかを明らかにすることが第一の課題であった。そこでまず、一連のアキラルなホスホニウムバフェート合成し、ニトロオレフィンへのアリールアミンのアザ共役付加反応における触媒としての活性を比較することで、窒素上置換基の構造が N-H プロトンの酸性度に及ぼす影響について精査した。その結果、アリールアミンを母骨格とし非配位性のテトラアリールボレートに対イオンとする分子が、ブレンステッ

ド酸として働き得ることを初めて見出した。この知見を基に、キラルユニットとしてビナフチルジアミンを利用した、アリーールアミノホスホニウムバフェート **4** を設計・合成し、これを触媒とする立体制御に取り組んだ (図5)。一方のビナフチル骨格への芳香族置換基の導入に加え、ヘテロキラルな(*R,S*)-体の触媒を用いることがエナンチオ選択性の大幅な向上につながるという興味深い知見が得られた。X線構造解析からも、(*R,R*)-体と(*R,S*)-体の三次元構造の明確な差異が見て取れる。最終的には電子求引性の置換基をもつ(*R,S*)-**4c** (2 mol%)の存在下で効率よく反応が進行し、生成物である保護されたβ-ニトロアミンが満足できる立体選択性で得られた⁵⁾。本反応は、生成物を有用合成素子であるキラルジアミン類へと簡便に導き得ることから合成化学的価値が高いが、既存の触媒では比較的困難な系の一つとして知られており、これを穏和な条件下で制御できたことは、**4**のキラル酸触媒としての力量を示すものであると言える。



X-ray Crystal Structures of Homo- and Heterochiral **4b**

図5

ニトロオレフィンへのヘテロ共役付加反応について引き続き検討を行う中で、本触媒系をニトロオレフィンへのチオ共役付加反応に適用し、高エナンチオ選択的な炭素-硫黄結合形成を達成した (図6)⁶⁾。ここでは、親電子剤を活性化するアリーールアミノホスホニウムイオン(*R,R*)-**4c**に求核剤であるアリーールチオールを活性化する塩基を協働させることが速やかな反応を実現するために必須であり、中でも弱塩基である2,6-ルチジンの添加が最も効果的であった。得られた生成物は、これまで触媒的な不斉合成が難かった光学活性タウリン誘導体及び4位に置換基を持つβ-サルタムへと簡便に変換できる。

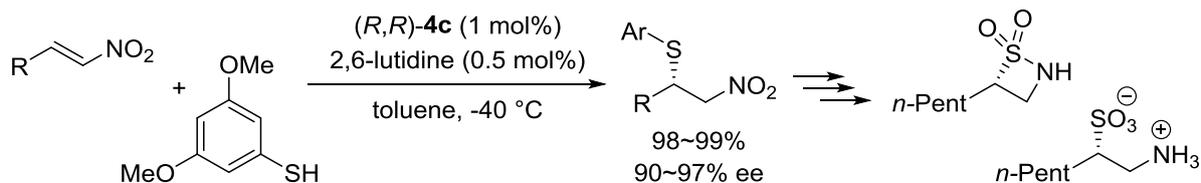


図 6

さらに並行して、アミノホスホニウム中心の電子密度の制御による酸性度の向上を図り、より広範な合成反応へ適用することでカチオン性のブレンステッド酸触媒に特有の触媒機能を明確にすることを目指した。具体的には、酸性プロトンに直接結合する窒素原子と共役したリンカチオンに電気陰性度の高い酸素原子を導入し、より高い酸性度を示す新たな分子構造を備えた **5** を組み上げた。また、この分子の触媒機能を、非常にシンプルかつ有用な反応であるにもかかわらず、一般に強い酸が必要とされ立体選択性の獲得が難しいとされてきたエノラートの触媒的不斉プロトン化反応、特にアミノ酸から誘導したジシリルケテンアセタールを基質とする系で評価し、高エナンチオ選択的に保護アミノ酸を得ることに成功した (図 7) ⁷⁾。本法の実現は、最小の原子である水素を制御するための新たな方法論の提案につながるのみならず、カチオン性ブレンステッド酸の特性を活かした反応開発の端緒になるものと考えられる。

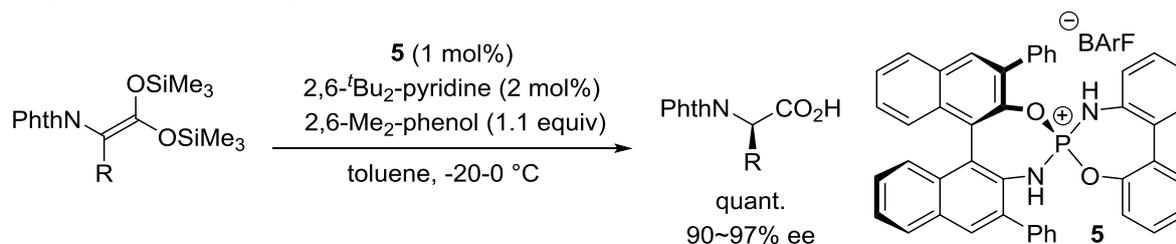


図 7

3. おわりに

イオン間の相互作用と水素結合を介した「アニオン認識能」を備えた第四級オニウムカチオンを設計することで、有機イオン対全体の構造制御が可能になり、アニオン性求核種の反応性を活かした立体選択的結合形成反応を開発することができる。このような新しい分子の創製に基づくアプローチによって、イオン対全体の構造と触媒としての機能の関係を系統的に理解できるようになることを期待している。

参考文献

- (1) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- (2) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.
- (3) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.
- (4) Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Sugiyama, A.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1308.
- (5) Uraguchi, D.; Nakashima, D.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7242.
- (6) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Nakashima, D.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3161.
- (7) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240.