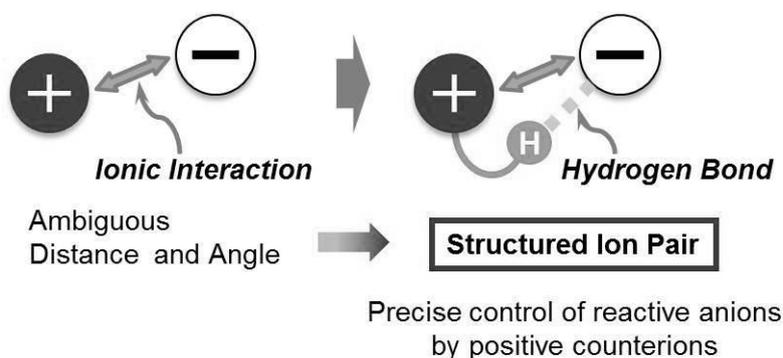


キラル有機イオン対触媒の創製と機能創出

名古屋大学大学院工学研究科 浦口 大輔

1. はじめに

アニオンを求核種あるいは塩基とする分子変換は、有機分子を合成するための最も基本的な方法のひとつである。従って、アニオンの働きを自在に操ることができれば、分子と分子を望みの位置と角度でつなげ、新たな分子を生み出すことができると期待される。ところが、反応性のアニオン種を直接的、つまり対イオンの構造によって制御することは思いのほか難しい。イオン対を形成しているカチオンとアニオンはイオン結合でつながっているが、軌道が関与する共有結合や配位結合とは異なり、方向と距離が明確に規定できない静電的な引力からなる「結合」によってつながれた「分子」の形はあいまいである。従って、適当な構造を備えたカチオンを用意しても、溶液中のイオン対分子全体の形を把握することは容易ではない。加えて、これまでのキラルなカチオンによる反応性アニオンの制御への試みが、複雑なイオン交換プロセスを含む相間移動条件下での反応に実質的に限られてきたことも、イオン対を鍵中間体とする反応の理解を妨げている。

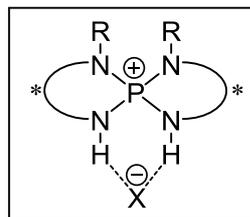


我々は、溶液中の姿が明確な「形あるイオン対」を組み上げることができれば、反応性のアニオン種を自在に制御できる可能性があると考え、静電引力に水素結合を協働させる戦略を立案した。すなわち、水素結合供与部位を備えたカチオンは、アニオンと特定の方角性と距離感で相互作用し、イオン対全体の自由度を適度に調節できると想定した。この仮説を実際の反応制御につなげるためには、キラルなカチオン性分子の設計が決定的に重要である。我々の研究グループでは、*P*-スピロ型テトラアミノホスホニウム塩およびアンモニウムベタインを創製し、そのユニークな構造に内在する触媒機能を引き出すことで様々な高選択的分子変換を実現するとともに、静電引力と水素結合の組み合わせの有効性を実証してきた。研究全体を本稿で概観し、実際の講演では主に最新の成果を紹介したい。

2. P-スピロ型テトラアミノホスホニウム塩

2. 1. 分子設計

イオン間力と水素結合供与能をあわせもつ分子として、最初に取り上げたカチオンがテトラアミノホスホニウムイオンである。すなわち、ふたつのN-H水素をもつアミノホスホニウムイオンはアミジニウムイオン ($\text{HN-C}^+\text{-NH}$) に類似した $\text{HN-P}^+\text{-NH}$ 構

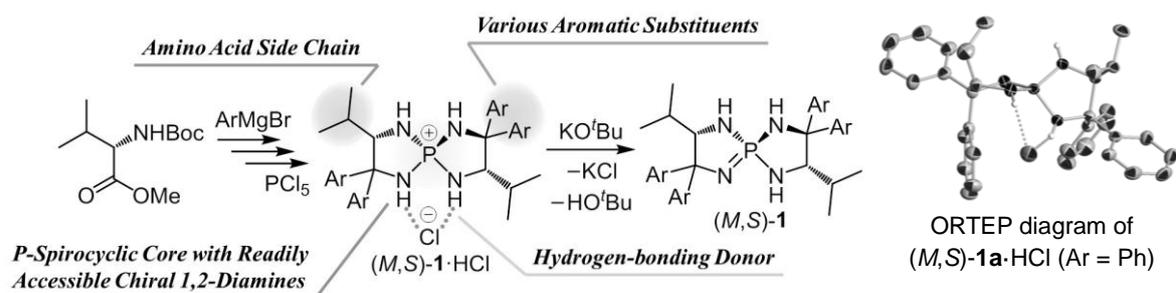


P-Spiro Tetraaminophosphonium Salt

造をコアとするため、二重水素結合を介してアニオンと相互作用できることに加え、中心のリン原子が正四面体型配座をとるため、平面状のアミジニウムイオンとは対照的に三次元的な分子構造の設計に有利であると考えた。実際には、水素結合に関与する二つの水素原子の方向および触媒置換基により形作られる反応場の構造制御を念頭に剛直な P-スピロ環構造を基本とする分子を生み出し、これまでその触媒機能創出に取り組んできた¹。

2. 2. 共役塩基の触媒作用

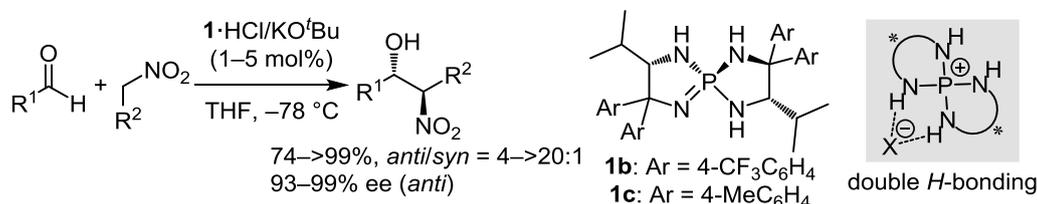
分子の設計コンセプトの妥当性を実証するためにまず、L-バリンから容易に得られるキラルジアミンと五塩化リンから 1 段階で[5.5]-P-スピロ型のアミノホスホニウム塩 **1**·HCl を合成した。**1**·HCl はスピロキラリティーに由来するジアステレオマーの混合物として得られるが、通常のカラムクロマトグラフィーによる精製の後に再結晶することで、純粋な *M,S* 体を得ることができる。また、(*M,S*)-**1a**·HCl の X 線を用いた構造解析から、予想通りアミノホスホニウムイオンの二つの N-H が対イオンである塩化物イオンと相互作用する様子が確認され、ホスホニウムイオン(*M,S*)-**1**·H のアニオン捕捉能が窺えた^{2a}。



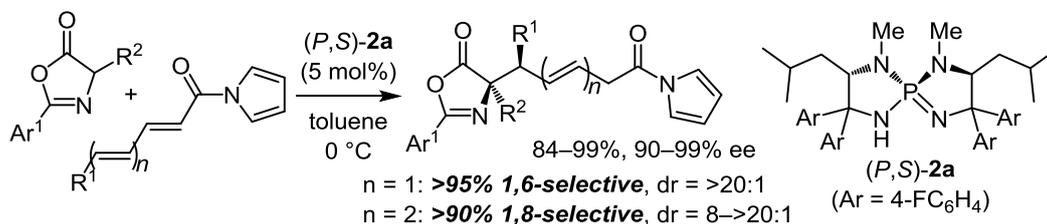
一方、本ホスホニウムイオンの共役塩基であるトリアミノイミノホスホランは、Schwesinger により見出された P_1 -ホスファゼン塩基に分類され、有機化合物としては非常に高い塩基性を示す。そこで、(*M,S*)-**1** の塩基性と(*M,S*)-**1**·H の水素結合能の働きを評価するモデル反応系として Henry 反応を取り上げた。すなわち、(*M,S*)-**1** の作用によりニトロアルカンの α 位を脱プロトン化して生じるホスホニウムニトロナートが、二重水素結合を介して緊密なイオン対を形成し、結合形成を制御できると期待した。

触媒の分子構造および反応条件を最適化したところ、電子欠損なアリール基を持つ

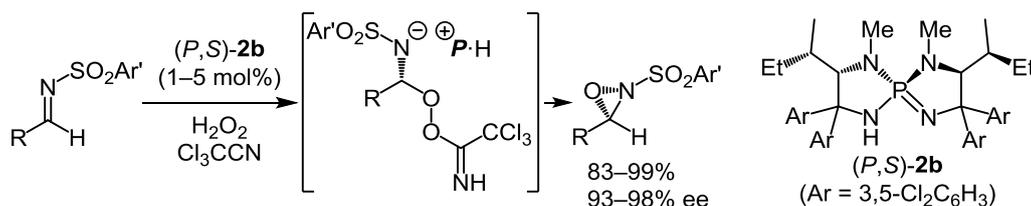
(*M,S*)-**1b**·HCl に系内で KO^tBu を作用させて調製したイミノホスホラン(*M,S*)-**1b** が高立体選択性を示し、キラルイミノホスホランが高性能な分子触媒として働き得ることを明らかにした。なお本反応にニトロエタンを用いると、従来の金属 Lewis 酸/塩基触媒では得難い *anti* 体の β-ニトロアルコールが得られ、生物活性化合物の合成へも展開できた^{2b}。



アミノ酸由来の窒素上にアルキル基を持つジアミンから合成できるイミノホスホラン(*P,S*)-**2** は、共役付加において高い触媒活性と選択性を示す³。例えば、(*P,S*)-**2a** を触媒とすると、ジエニル *N*-アシルピロールへの 1,6-選択的共役付加反応が達成できる^{3a}。電子欠損二重結合への立体選択的共役付加反応とは対照的に、反応性の似通った反応点を複数持つ電子欠損ジエンへの付加は難しい課題として残されていた。本反応は、一般的な有機塩基を用いると位置異性体およびジアステレオマーの複雑な混合物を与える一方で、L-ロイシンから合成したイミノホスホラン(*P,S*)-**2a** を触媒とした場合はほぼ単一の生成物を高エナンチオ選択的に与える。また、この触媒系は電子欠損トリエンへの共役付加に対しても有効であり、1,8-付加体が高位置・ジアステレオ・エナンチオ選択的に得られる。



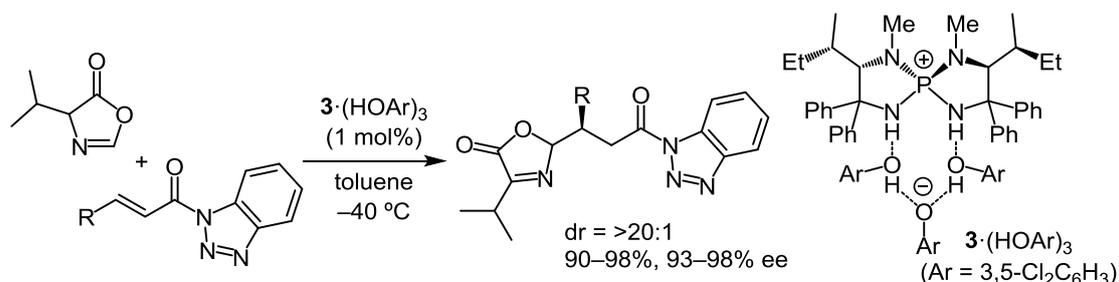
イミノホスホランの塩基性は、比較的 pK_a の高い水酸基からの脱プロトン化にも有効な場合があり⁴、例えば過酸化水素を用いる酸化反応へ応用できる。過酸化水素は過酸などに比べ反応性が低く、有機化合物の酸化反応に用いる場合には何らかの活性化が必要であることが多い。我々は、塩基性条件でニトリルを作用させることで過酸化水素を活性化する Payne 酸化に着目し、イミノホスホラン(*P,S*)-**2b** を用いて *N*-スルホニルイミンの不斉酸化反応を実現した^{4b}。本反応では、(*P,S*)-**2b** と過酸化水素から生成したホスホニウムヒドロペルオキシドがニトリルに求核攻撃して生じる真の酸化活性種が、立体選択的にイミ



ンと反応することで生成物が得られる経路が機構解析の結果から強く示唆されている。

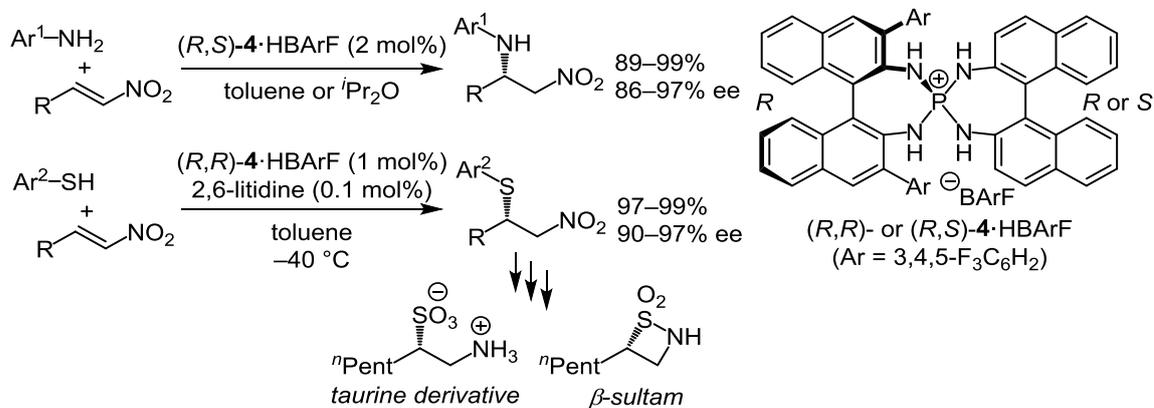
2. 3. 超分子型イオン対の触媒作用

イオン対を触媒とする化学を展開する上で、イオン対を構成するイオン双方に機能を持たせた触媒を生み出したいと考え、有機アニオンとしてアリールオキシド部位を備えたホスホニウム塩を調製した^{5a}。得られたホスホニウムアリールオキシドの構造は、余分な二当量のフェノールを水素結合ネットワークに取り込んだ超分子型イオン対 $3 \cdot (\text{HOAr})_3$ であった。我々は、 $3 \cdot (\text{HOAr})_3$ が条件を整えれば溶液中においてもその構造を保ち、アシルアニオン等価体の共役付加を効率的に触媒することを見出した。イオン対に取り込まれた余分なフェノールは立体選択性を発現するために必須であり、その構造は選択性に明確に影響を与える。また、フェノール類とイミノホスホランが会合し超分子イオン対を形成していく様子は、低温³¹P NMR測定による段階的な追跡に加えて、中間的に生成する複合体をそれぞれ単離してX線解析を用いて構造同定することもできる⁵。



2. 4. イオン性 Brønsted 酸触媒作用

ここまで用いてきたアミノ酸由来のテトラアミノホスホニウムイオンは、水素結合を介してアニオンと相互作用する弱い Brønsted 酸ととらえることができる。我々は、カチオンと共役したプロトンの力に興味を持ち、テトラアミノホスホニウムイオンを非イオン性分子の活性化が可能な Brønsted 酸にするための構造変換に着手した^{6a}。最終的に、電子求引性の芳香族ジアミンの導入による酸性度の向上と、カチオン部との強い相互作用を持たず非イオン性分子への水素結合形成を阻害しない非配位性アニオンの採用により新たなイオン性 Brønsted 酸を創製した。実際、キラルホスホニウム塩 (R,S) -4-HBArFは、ニトロオレ

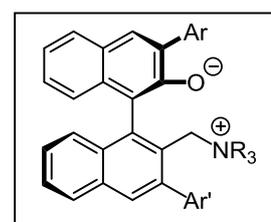


フィンへのアザ共役付加に有効な触媒として働き、高いエナンチオ選択性でβ-アミノニトロアルカンを与える。本反応では、塩基性のアミンが存在する中で**4·H**が酸として働いている点に特徴があり、この事実は酸/塩基協働触媒系の構築へとつながった^{6b}。具体的には、*(R,R)*-**4·H**により活性化されたニトロオレフィンと2,6-ルチジンにより活性化されたチオフェノール誘導体が反応するチオ共役付加反応を開発した。本触媒システムは、これまで解決されていなかった、脂肪族ニトロオレフィンへのチオ共役付加を高エナンチオ選択的に実現できる。また、得られた付加体を生物活性が期待されながら合成例の無いキラルなタウリン誘導体およびβ-スルタムへと誘導し、本反応の合成化学的価値を示した。

3. アンモニウムベタイン

3. 1. 分子設計

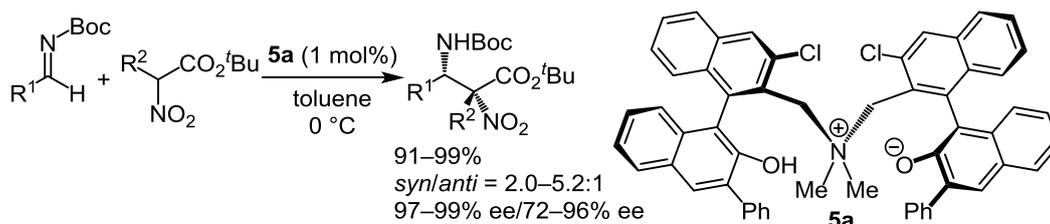
反応性アニオン種の制御を目指した既存の研究では、キラルカチオンの構造と機能が注目される一方で、イオン対触媒が最初に持っているアニオンの働きはしばしば無視されてきた。我々は、触媒イオン対全体の力を余すことなく利用できれば、新しいイオン対の触媒化学が拓けると期待して、分子内イオン対構造を持つキラル分子であるアンモニウムベタインを創製した^{7a}。一般的な分子間イオン対型触媒のアニオン部が、アニオン交換反応などにより容易にキラルカチオンから遊離してしまうのに対し、本ベタイン分子ではアニオン部が常にカチオン近傍に位置するため、両イオンが協働できると想定した。



Ammonium Betaine

3. 2. 二官能性有機塩基触媒作用

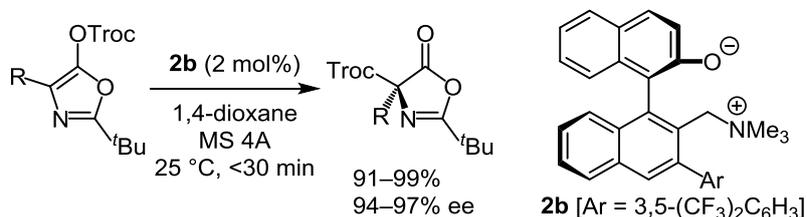
ベタイン分子のアニオン部位が塩基として求核種前駆体に作用すると、ベタインの共役酸は水素結合を介して生成するアニオン性求核種と相互作用し、これがカチオンとのイオン間力と二重に働くことで、アニオンの精密認識が可能である⁷。例えばアンモニウムベタイン**5a**は、ニトロエステルと*N*-BocイミンのMannich型反応を触媒し高いエナンチオ選択性を示す。しかし、同様のカチオン構造を持つ分子間イオン対型アンモニウム塩は、触媒作用を示すものの立体選択性をほとんど示さず、ベタイン構造が高い立体選択性を得るために必須である^{7a}。



3. 3. イオン性求核触媒作用

イオン間力と水素結合の協働という本稿の主題からは外れるが、ベタイン分子の構造に

由来する機能のひとつとして、これまでにほとんど例の無いイオン性求核触媒としての機能も見出している⁸。例えば、アニオン部の求核力を利用すると Steglich 転位などのアシル移動型の反応が極めて効率よくかつ高エナンチオ選択的に進行する^{8a}。



4. おわりに

イオン間力に水素結合を組み合わせるというシンプルな戦略により、本質的に形があいまいなイオン対という「分子」に形を与え、反応性アニオン種をキラルカチオンにより精密に制御できると信じて研究を進めてきた。本当の意味でアニオンを手なずけたとはとても言えない段階ではあるが、二つの相互作用の協働が生み出す予想を超える力を日々感じている。イオン対を触媒とする化学の可能性を求めて、さらなる探究を続けていきたい。

<参考文献>

1. D. Uraguchi, T. Ooi, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **68**, 1185 (2010).
2. (a) D. Uraguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12392 (2007). (b) D. Uraguchi, S. Nakamura, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 7562 (2010).
3. (a) D. Uraguchi, K. Yoshioka, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 19370 (2012). (b) D. Uraguchi, Y. Ueki, A. Sugiyama, T. Ooi, *Chem. Sci.*, **4**, 1308 (2013). (c) D. Uraguchi, S. Nakamura, H. Sasaki, Y. Konakade, T. Ooi, *Chem. Commun.* DOI: 10.1039/C3CC49477B.
4. (a) M. T. Corbett, D. Uraguchi, T. Ooi, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 4685 (2012). (b) D. Uraguchi, R. Tsutsumi, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 8161 (2013).
5. (a) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Science*, **326**, 120 (2009). (b) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 3681 (2011). (c) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Chem. Sci.*, **3**, 842 (2012).
6. (a) D. Uraguchi, D. Nakashima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 7242 (2009). (b) D. Uraguchi, N. Kinoshita, D. Nakashima, T. Ooi, *Chem. Sci.*, **3**, 3161 (2012).
7. (a) D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10878 (2008). (b) D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *Chem. Commun.*, **46**, 300 (2010). (c) D. Uraguchi, K. Oyaizu, T. Ooi, *Chem. Eur. J.*, **18**, 8306 (2012).
8. (a) D. Uraguchi, K. Koshimoto, S. Miyake, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5567 (2010). (b) D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 6972 (2012).