

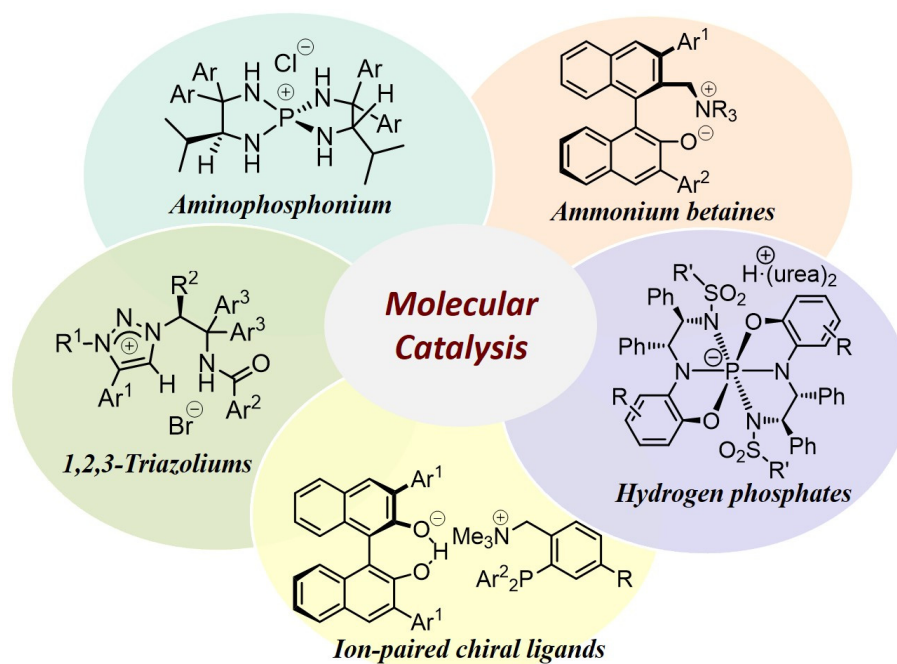
分子を創り、振舞いを理解する

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所
大学院工学研究科有機・高分子化学専攻

大井 貴史

■はじめに

分子は最小の機能単位であり、有機合成化学に携わる私達は、おそらく最も高いレベルの解像度で分子機能あるいは分子集合体の機能を考えることができる。それは、一つの結合から出発して分子の三次元構造を思い浮かべ、実際に合成できるという力によるところが大きい。望みの分子を組み立てる上で、カチオン及びアニオンは最も基本的な活性種であり、結合形成に欠かせない。アニオンは、求核種として振舞って求電子剤と反応し、新たな結合をつくる。従って、有機カチオンとのイオン間相互作用によって、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の潜在的な可能性が注目される。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・塩基及び求核触媒、さらにはキラル配位子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¹⁻³。一方で、有機ア



キラル有機イオン対触媒

ニオンを適切に設計し、反応性に富むカチオン種からの結合形成反応を制御するというアプローチが考えられるが、この分野の研究は未だ発展途上にある。これは、一般に極めて高い求電子性を有するカチオン性中間体が対イオンと反応しやすく、触媒として用いられるキラルな酸の共役塩基が、その求核性ゆえに失活してしまうことに起因すると考えられる。この問題に解決を与えるために我々は、求核力を持たない非配位性キラルアニオンのデザインと機能創出を進めてきた^{4,5}。本講演では、こうした有機イオンの分子設計に基づく触媒機能の創出について、最近の進展を紹介する。また、トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) のスタート以来生物学の研究者と取り組んできた、アフリカで深刻な被害をもたらしている寄生植物ストライガの問題に合成小分子の力で斬り込もうという研究についても議論したい⁶。

■キラルテトラアミノホスホニウム塩の分子設計と触媒機能

テトラアミノホスホニウム塩は、リン-炭素結合をもつホスホニウム塩とは異なり、強い塩基性条件下でも安定である。これは分子の中核をなす PN_4 骨格が電荷が分散した安定なカチオンであることと、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、分子の基本骨格をアミンと卑近なリン源から一段階で合成でき、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 $HN-P^+-NH$ という部分構造を有し、対アニ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キラルジアミンからなる[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、フェニル基をもつジアミン **1a** と五塩化リンとの反応により、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、(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の二つの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おり、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)^{2a}。

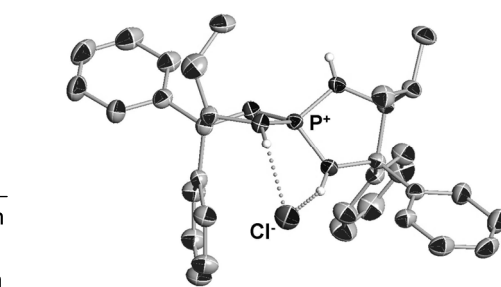
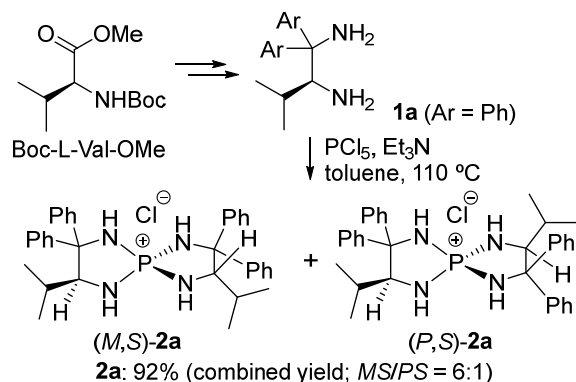
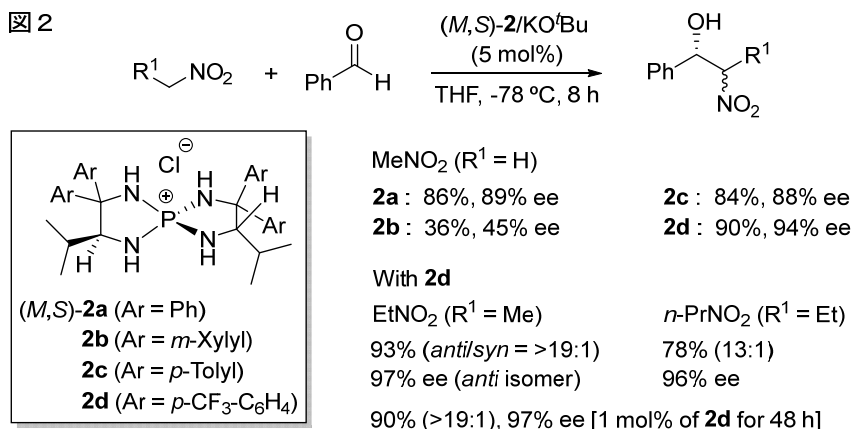


図1 ORTEP Diagram of (M,S)-2a

次に、(M,S)-2 の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** の共役塩基である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、ニトロネ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ネ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行った。その結果、ニトロアルド-

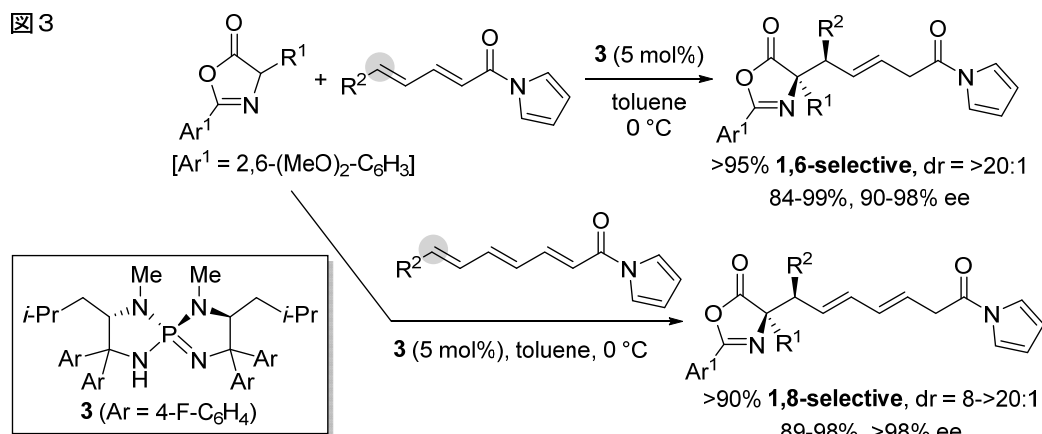
ル体が、86%収率、89% ee で得られた (図2)。ここで、**2** の芳香族置換基 (Ar) の影響を調べたところ、電子求引性の *p*-トリフルオロメチルフェニル基を有する **2d** を用いた際に、最も高いエナンチオ選択性が得られることを見出した。さらに、この系をニトロエタンとベンズアルデヒドとの反応に適用したところ、アンチ体の β -ニトロアルコールのみが 97% ee で得られた。触媒量を 1 mol% まで低減でき、このシステムが多様なニトロアルカン、アルデヒドに対して有効であることも示した。

図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、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、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イミノホスホラン **3** を用いれば、 δ -置換ジエニルアシルピロールへの 1,6-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することを見出した (図3)。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持ち、高い立体選択性と位置選択性で生成物を与える。次に、この系を電子不足トリエンへの付加反応へと展開させた結果、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、**3** を触媒とすることで、 ζ -置換トリエンル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な形で得ることができる³。

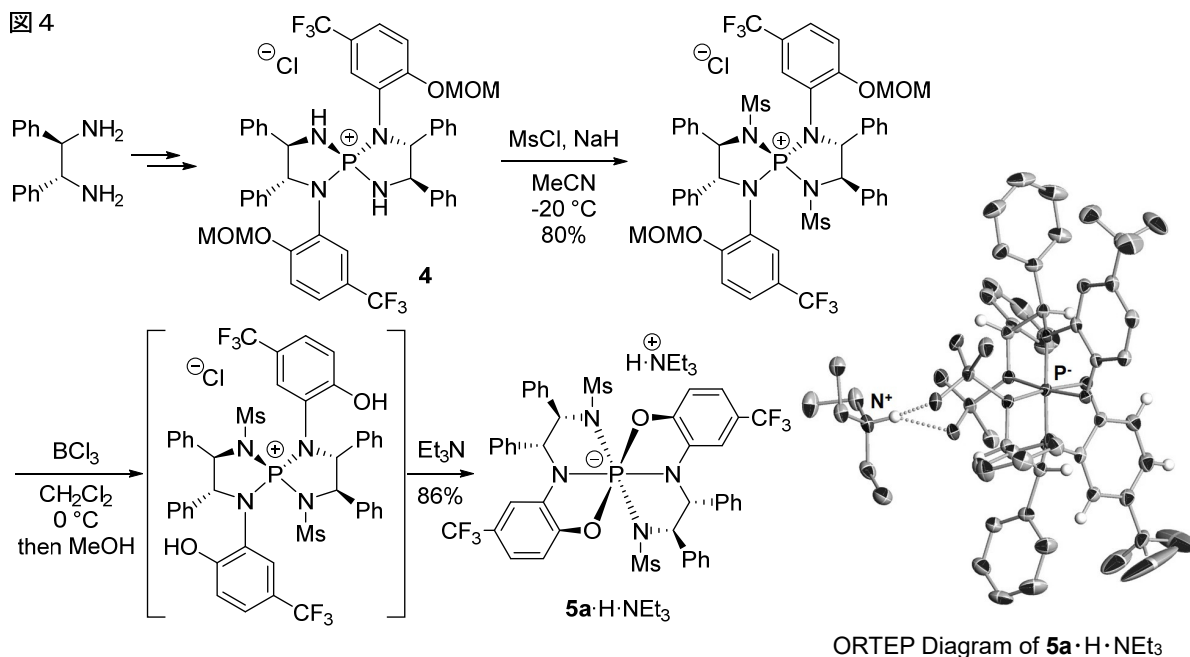
図3



■ 6 配位キラルホスフェイト塩の分子設計と触媒機能

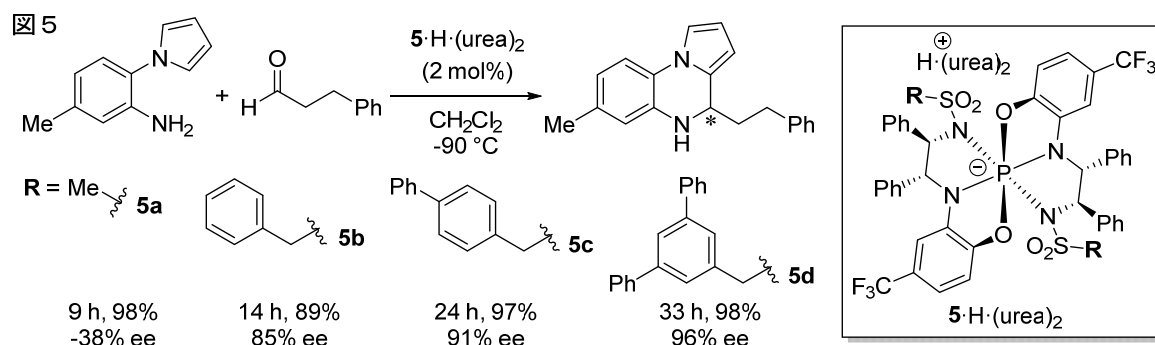
アミノホスホニウムイオンの創製と応用において例示したように、炭素とヘテロ原子を用いてカチオンに望ましい形を賦与することで、アニオンの反応性と選択性の触媒的な制御に基づく反応開発の可能性を拡張できる。一方で、アニオンに適切な形を与え、反応性に富むカチオン種からの結合形成反応を制御することは未だ困難な課題である。我々は、高活性なカチオン種の制御を実現するには、求核力をもたない非配位性キラルアニオンの開発が重要であるという認識から、5 価のリンを中心にもつ新しいキラルアニオンの創製と機能創出に取り組んできた。その出発点は、*P*-スピロ型テトラアミノホスホニウムイオンが対イオンのリン中心への求核攻撃による 5 配位ホスホラン生成を経て擬回転を起こすという知見と、これまでのキラルホスフェイトイオンの研究⁴に着想を得た分子設計にある。具体的には、 PN_4 を中核とするアミノホスホニウムを基本骨格とし、二つの窒素上にオルト位に水酸基をもつ芳香族置換基を導入することで、リンの酸素親和性を駆動力とした分子内でのリン-酸素結合形成を進行させ、二つの *N,N,O* 型 3 座配位子からなる 5 価 6 配位キラルホスフェイトイオンを組み上げるというものである。同時に、残りの窒素上の置換基を電子求引性としてリン中心の負電荷を非局在化させ、構造の安定化を図った。実際の合成は、市販の 1,2-ジアミノ-1,2-ジフェニルエタンからアミノホスホニウムクロリド **4** を得た後、メタンスルホニル基を導入した。続く三塩化ホウ素による処理で脱保護を経たリン-酸素結合の形成を促し、6 配位キラルホスフェイトイオンをアンモニウム塩 **5a**·H·NEt₃ として単離、構造決定することができた。X 線結晶構造解析から、二つのスルホニル基がアニオンの同じ側に張り出し、水素結合を介して対カチオンと相互作用していることがわかり、反応制御への基盤となった (図 4)。

図 4



得られたアニオンを反応性カチオン種の触媒的生成を担うプロトンと組み合わせたキラルヒドロジェンホスフェイト **5a**·H·(urea)₂ を調製し、2-ピロロアニリンとアルデヒドの Pictet-Spengler 型反応による光学活性なジヒドロピロロキノキサリンの合成をモデル反応として、キラル Brønsted 酸触媒としての機能を評価した。2 mol% の **5a**·H·(urea)₂ 存在下、反応は低温で円滑に進行し、幸いにも明確な不斉誘導が認められた。反応中間体であるイミニウムイオンはスルホニル基の近傍に位置している

と想定し、ベンジルスルホニル基を有する触媒 **5b**·H·(urea)₂ を用いたところ、エナンチオ選択性が大幅に向上した。しかも、逆の絶対配置をもつ生成物が得られたことから、反応場の大きな変化が伺える。最終的に、3,5-ジフェニルベンジル基を備えた **5d**·H·(urea)₂ が最適であることがわかった (図5)。



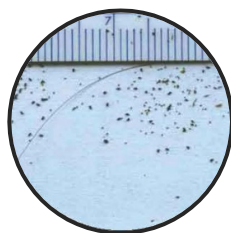
5d·H·(urea)₂ の触媒作用は、様々な 2-ピロロアニリンと脂肪族アルデヒドの組み合わせに適用でき、ジヒドロピロロキノキサリンを高い光学純度で与える⁵。

■ 寄生植物ストライガの発芽刺激分子の開発

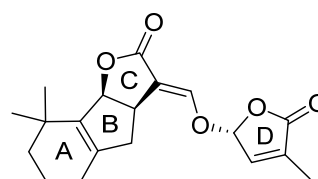
ITbM で生物学者と共同研究に取り組むことになり、有機小分子の力を活かしたプロジェクトを大きく二つに絞ることにした。一つは生物時計の仕組みの解明、もう一つは寄生植物ストライガの駆除へのアプローチである。特に後者は、遺伝学的な手法で活路を拓くことが困難とされており、有機化学の貢献が必要とされている。



広範なストライガの寄生



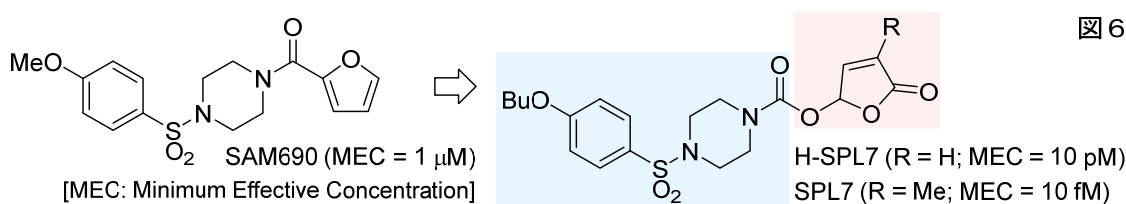
ストライガの種



ストリゴラクトン

アフリカのサハラ砂漠以南の国々では人口増加に食糧生産が追いつかず食糧問題が深刻だが、その原因の一端が寄生植物であるストライガ (*Striga hermonthica*) の被害によることはあまり知られていない。ストライガは、トウモロコシやソルガムなどの主食となる穀物に寄生して栄養や水分を横取りして育ち、寄生された作物は実をつけることなく枯れてしまう。アフリカでは古くから「魔女の雑草」と呼ばれ、その蔓延は災厄として恐れられてきた。土中に無数に埋まっているストライガの種子はケシ粒より小さく、物理的に取り除くことはほぼ不可能である。また、一般的な除草剤に対する強い抵抗力をもち、休眠状態を数10年維持できると言われている。これを駆除するためのヒントは、ストライガが進化の過程で獲得した寄生プロセスにある。休眠しているストライガの種子は、作物が根から放出するストリゴラクトンと呼ばれる分子を刺激剤にして発芽する。すなわち、寄生対象の作物が近くで生育し始めたことを感知して発芽するシステムにより効率よく寄生できるが、種には養分がほとんど蓄えられていないため、発芽した種子は4日以内に寄生できないと枯れてしまう。これを利用した戦略として、発芽刺激分子を土に撒くことでストライガを勘違いさせ、作物がないところで発芽を誘導し、枯死に導く「自殺発芽」と呼ばれる方法が考えられてきた。しかし、天然の発芽刺激分子であるストリゴラクト

ンは、枝分かれや根毛の伸長を司る植物ホルモンとしての作用や、共生する菌根菌を根に誘引するといった作物にとって必須の機能をもつため、そのまま自殺発芽を誘導する薬剤（自殺発芽剤）としては利用できない。従って、自殺発芽剤として働く有機分子には、作物の成長や微生物との相互作用に干渉しないでストライガの発芽だけを刺激する機能が不可欠である。さらに、アフリカの広大な農地に散布するには、安価に合成できて活性が高く、作物に対する毒性が低いことが求められる。しかし、これらを満たす分子に必要な構造についての手掛かりは全くなかった。こうした状況で我々は、まずストライガの発芽を誘導する活性の強さを指標に 12,000 個のランダムな構造をもつ化合物群から 18 個の分子を選抜した。次に、これらの分子に新たに合成した 60 個の類縁体を加え、それぞれストライガとシロイヌナズナ（モデル植物）のストリゴラクトン受容体への取り込まれやすさを比較した。その結果、SAM690 と名づけた分子が特定の受容体タンパク質だけに選択的に取り込まれることがわかったが、発芽活性自体は不十分であった（図 6）。しかし、SAM690 に極微量混入している分子が非常に高い活性をもつことが幸運にも明らかになり、さらなる構造修飾によって極めて希薄な濃度条件（ $1/10^{13-15}$ mol/L）でもストライガの発芽を誘導できる分子を同定することができた。スフィノラクトン-7 (SPL7) と名づけたこの分子は、市販品から 3 工程で簡単に合成することができ、ストライガにのみ作用する、自殺発芽剤に必要な性質を全て備えたこれまでにない分子である⁶。



■おわりに

有機イオン対に適切な形を与え、分子触媒としての機能を引き出すというアプローチで、有機合成化学における基本的な活性種を触媒的に制御できる場所に近づくことができると期待している。また、生物学の研究者とタグを組みながら、新しい分子を創り振舞いを理解することで、重要な命題に解決を与えることができれば、そして、有機化学の普遍的な価値を実証していくことができれば幸いである。

■参考文献

1. (a) Lacour, J. *et al. Chem. Commun.* **2009**, 7073. (b) Toste, F. D. *et al. Nature Chem.* **2012**, *4*, 603. (c) List, B. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. (d) Jacobsen, E. N. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
2. (a) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392. (b) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562. For recent examples, see: (c) Uraguchi, D.; Yamada, K.; Sato, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5110. (d) Uraguchi, D.; Shibazaki, R.; Tanaka, N.; Yamada, K.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4732.
3. (a) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370. (b) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Nature Commun.* **2017**, *8*, 14793.
4. Gonçalves-Farbos, M.-H.; Vial, L.; Lacour, J. *Chem. Commun.* **2008**, 829.
5. Uraguchi, D.; Sasaki, H.; Kimura, Y.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2718.
6. Uraguchi, D.; Kuwata, K.; Hijikata, Y.; Yamaguchi, R.; Imaizumi, H.; Sathiyarayanan AM; Rakers, C.; Mori, N.; Akiyama, K.; Irle, S.; McCourt, P.; Kinoshita, T.; Ooi, T.; Tsuchiya, Y. *Science* **2018**, *362*, 1301.