

イオン性分子触媒の創製： 高難度分子変換の実現を目指して

名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所

大松 亨介

■はじめに

“Privileged chiral catalyst”という言葉が、2003年 Eric N. Jacobsen によって提唱された¹。幅広い不斉反応に利用可能で、高いエナンチオ選択性を発現させる「汎用性の高い不斉触媒」を指す言葉である。もちろん、privileged catalyst であっても、あらゆる反応に通用するわけではなく、反応や基質に応じた触媒の構造最適化が不可欠である。実際、新しい不斉合成反応の開発過程では、収率と立体選択性の向上を目指した徹底的な触媒スクリーニングが必要になることが多い。

機能と汎用性に優れるだけでなく、触媒合成が単純かつ短工程であり、多数の構造類縁体を簡便に用意できることが不斉触媒に求められる重要な要素である。しかし実際には、不斉触媒をひとつひとつ合成するプロセスには、膨大な労力を要する。一般には、反応の促進と立体化学の制御という二つの機能をひとつの有機分子に期待する結果、触媒の分子構造が複雑になりがちなこととも負荷が増える大きな要因である。特に、遷移金属触媒に汎用されるホスフィン配位子は、リン原子が酸化されやすい性質をもつため、一層合成が困難になる。優れた性能を引き出しつつ、スクリーニングを効率化するためには、触媒設計における何らかの工夫が必要となる。

我々は、触媒合成を本質的に簡略化することが重要という考えのもと、クーロン力で引き合うイオン対の特性を活かした触媒設計法を案出してきた。例えば、カチオンとアニオンの二分子でひとつの不斉配位子としての機能を発揮するイオン対型キラル配位子や、Huisgen 環化反応によって合成容易な 1,2,3-トリアゾールを核とするキラルトリアゾリウムイオンを設計・開発し (Figure 1)、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を実現した^{2,3}。また、合成および構造改変が容易な分子内イオン対の設計にもとづき、優れた水素原子移動 (HAT) 触媒として機能する双性イオン型トリアゾリウムアミデートを開発した^{4,5}。本稿では、これらイオン性分子触媒の設計コンセプトを概説し、講演では、高難度分子変換の実現を目指した最新の応用・反応開発について紹介したい。

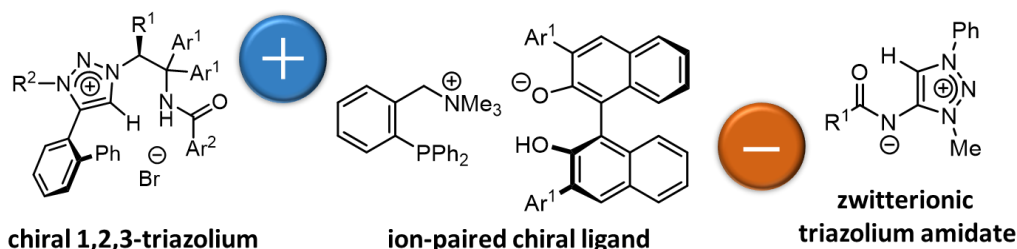
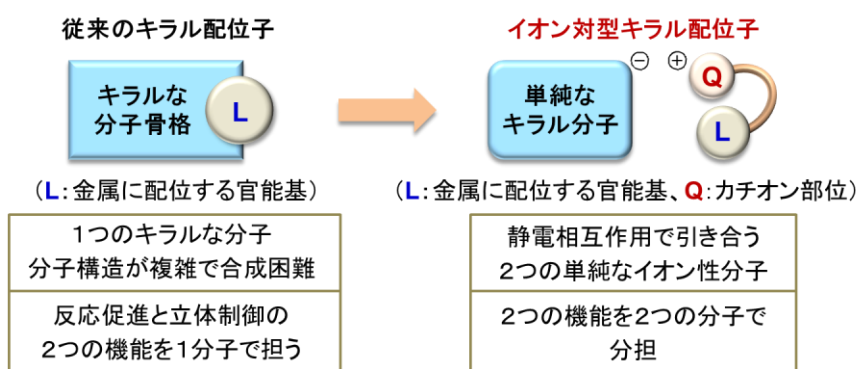


Figure 1. 有機イオン対触媒および配位子

■イオン対型キラル配位子

不斉配位子は、金属原子に配位することで、触媒としての反応性の発現と、結合形成時の立体化学の制御という二つの役割を担う化合物である。「配位性官能基をもったひとつのキラルな分子」であることが不斉配位子としての機能を引き出す必須要件であると考えられてきたが、反応促進と立体制御の二つの機能を高いレベルで同時に満たすために、往々にして分子構造が複雑になる。その結果、新規不斉配位子の設計あるいは反応開発のための配位子スクリーニングの際に、合成の困難さが研究の進展を妨げることになる。

そこで我々は、不斉配位子としての高い機能を備えつつ、構造を簡略化するために、配位子が担うべき二つの機能を二つの分子に分担させる戦略を考えた (Figure 2)。戦略の基盤は、キラルアニオン⁶の利用である。反応性を引き出すためのアキラルな配位子にカチオン部位を導入し、その対イオンをキラルアニオンとすることで、錯体に立体制御能を付与できると期待した。



イオン対型キラル配位子の利点:

- 合成が簡便
- 幅広い構造多様性
- 反応性を担う分子と立体選択性を担う分子を、個別に探索できる
= 高い反応性と高い選択性を両立させやすい

Figure 2. イオン対型キラル配位子の概念と特長

やや無謀とも思えたこの挑戦は、幸運にも、単純な構造のホスフィン配位子の開発によってあっさりと成功に辿り着いた。市販の *N,N*-ジメチルベンジルアミンを出発原料としてオルト位にジフェニルホスフィノ基を有するベンジルアンモニウムイオンを合成し、イオン交換を行うことで、その対イオンを光学活性ピナフラートとした (Figure 3)。このイオン対を配位子として、パラジウムを触媒とする α -ニトロエステルの不斉アリル化反応を試みたところ、中程度のエナンチオ選択性で目的生成物が得られた。ここで、いくつかの比較実験を行った結果、ホスフィン配位子とキラルアニオンがイオン対を形成していることが、立体選択性の発現に必須であることが明らかになった。また、興味深いことに、アキラルな配位子のリン原子とアンモニウム中心である窒素原子の位置関係が決定的に重要であり、どちらかの位置が1炭素分ずれるだけでも、不斉配位子としての機能が損なわれることも分かった。この理由は未だ明らかにできていないが、パラジウムに配位するリン原子の近くにアンモニウムイオンが存在することで、キラルアニオンも反応点近傍に引き寄せられる結果、不斉が誘起されるのではないかと推察している。その後、イオン対を構成す

る二つの分子の構造修飾により、パラジウム錯体の反応性と立体選択性の両方を同時に高めることができ、高効率かつ高エナンチオ選択的不斉アリル化反応を達成した^{2a}。

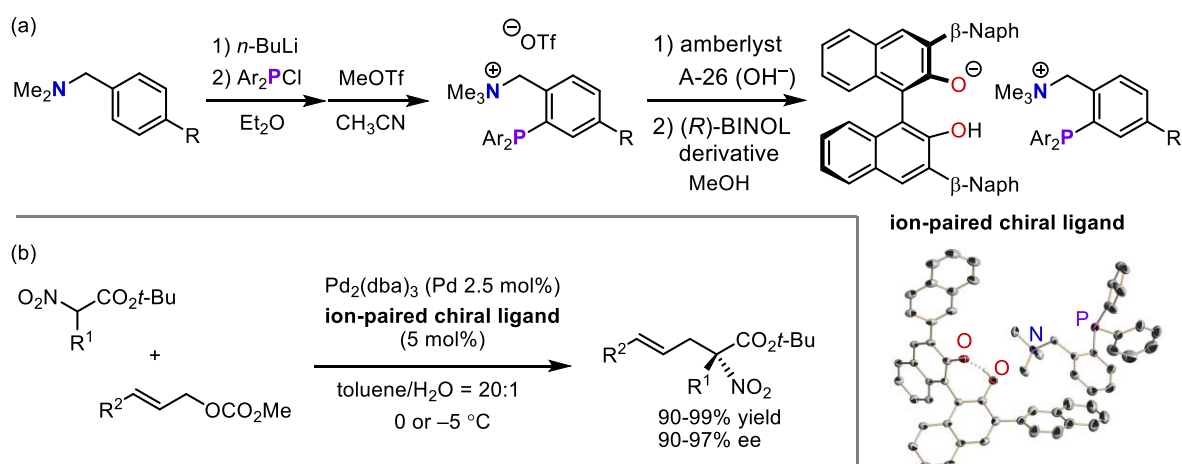


Figure 3. (a)イオン対型キラル配位子の合成と構造 (b)パラジウム錯体を触媒とする不斉アリル化反応

触媒合成だけでなくスクリーニングも簡略化したいという発想から、コンビナトリアル化学的スクリーニング法への応用研究も展開し、配位子の迅速な探索システムを確立した。具体的には、イオン対型配位子の系内発生法を開発し、反復デコンボリューション法⁷とばれる高速スクリーニング法に適用することで、144種類の配位子の中から標的反応に最適な不斉配位子を、16回の反応実施によって導き出せることを明らかにした^{2c}。

さらに、イオン対型配位子の構造を進化させ、不斉合成における高難度なターゲットとされる二連続不斉四級炭素構築の実現につなげた。具体的には、キラルオニウム複合型ホスフィン配位子を新たに創製し、オキサゾリジノンと電子不足オレフィンの環化付加に適用することで、高効率かつ完全な立体選択性で進行する二連続不斉四級炭素構築反応を開発した (Figure 4)^{2c}。

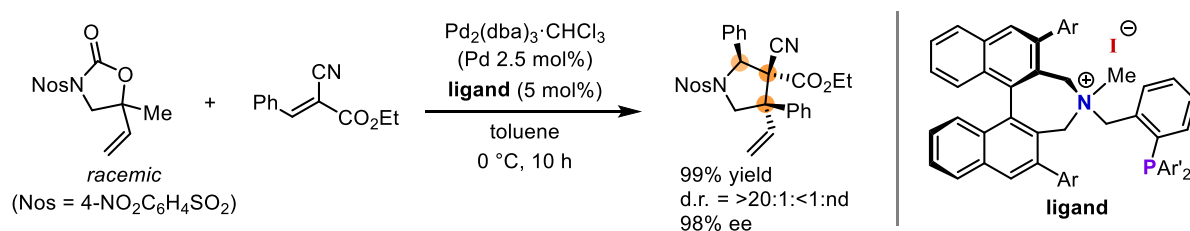


Figure 4. キラルオニウム複合型ホスフィン配位子を用いた連続不斉炭素構築反応

■ 光学活性 1,2,3-トリアゾリウムイオン

1,2,3-トリアゾール誘導体は、クリックケミストリーの代表例である Huisgen 環化反応によって簡便に合成可能であるが、その触媒としての潜在的機能に光が当たるとはほとんどなかった。我々は、「合成が簡単」という安易な理由で 1,2,3-トリアゾールに着目したが、文献を読み、自分達でも分子を合成して機能を調べるうちに、これらの分子がもつユニークな性質に気が付いた。Huisgen 環化生成物である 1,4 位に置換基を持つ 1,2,3-トリアゾールは、3 位の窒素原子が水素結合受容能を、5 位の

炭素上の水素が結合供与能を有することから、疑似的なアミド (ペプチド) ユニットとして機能する。また、超分子化学の分野では、ハロゲン化物イオンなどのアニオンを認識するための鍵構造として、トリアゾールが利用されている。さらに、トリアゾール部位をトリアゾリウムイオンへ変換すると、C(5)-H の酸性度が向上し、より優れたアニオン親和性の発現に繋がる (Figure 5)。我々は、1,2,3-トリアゾリウムイオンが有するこのユニークな性質を活用することで、新しいイオン性不斉触媒を創製できるのではと期待した。

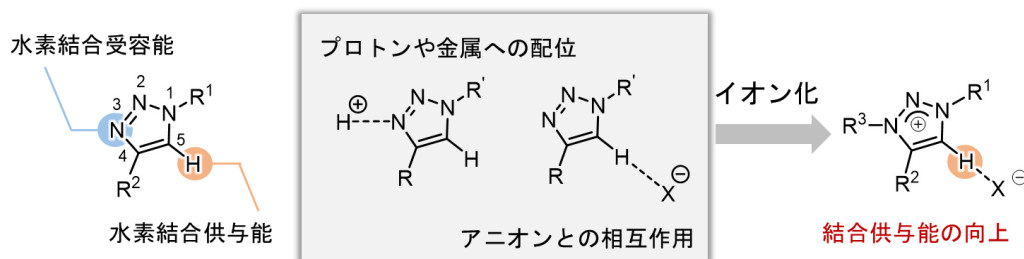


Figure 5. 1,2,3-トリアゾール誘導体の結合能

触媒を設計するにあたっての最初の問題は「トリアゾールを核として、キラルな分子構造をいかに組み立てるか？」であった。多くの **privileged chiral catalysts** がそうであるように、不斉炭素あるいは軸不斉を含む環状構造を採用し、剛直なキラル骨格をつくるのが常套手段である。しかし我々は、あえて定石には従わず、鎖状構造を採用することにした。その理由は、合成の簡便さである。1,2,3-トリアゾリウムイオンとキラルな環状構造を組み合わせようとすると、どうしても煩雑な多段階合成が避けられない。一方、鎖状構造の場合には、キラルな側鎖を有するアジドまたはアセチレン化合物を用いて、Huisgen 環化によって“クリック”するだけで比較的簡単に合成を達成できると考えた。

ただ、定石とは異なる手を打つことは、必ずしも賢明な戦略ではない。鎖状構造は、その骨格の柔軟さゆえに不斉場が定まらず、立体選択性の発現には不利になると予想されるからである。このデメリットを補うため、鎖状構造でありながら、環状構造化合物のような堅牢なキラル骨格を構築するための仕掛けが必要になる。我々の策は、トリアゾリウムイオンの側鎖に、もうひとつの水素結合供与性官能基を導入し、「イオン対全体で環構造を形成する」というものである (Figure 6)。

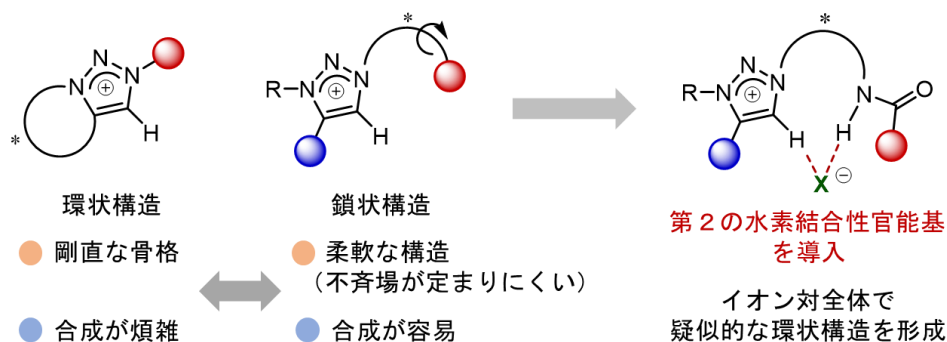


Figure 6. キラルトリアゾリウムイオンの設計戦略

カチオンであるトリアゾリウムイオンには、対イオンであるアニオンが常に近傍に存在する。二つの結合供与部位を有するカチオンが水素結合を介してアニオンと

二点で相互作用すれば、擬似的な環構造が組み上がり、比較的堅牢な不斉場が構築されるのではないか。この発想に基づき、身近にあった光学活性 α -アミノ酸誘導体を変換し、クリックしてみた。

合成した光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩の性質を調べるため、X線回折による三次元構造の解析を試みた。その結果、アニオンは水素結合供与能をもつ二つの水素（アゾール環の5位の炭素上の水素と、アミド基の水素）の近傍に存在し、擬似的な環構造を形成していることが覗えた。さらに、NMR スペクトルから、溶液中でもアニオンと二つの水素結合を介して相互作用していることを確認した。

次に、光学活性 1,2,3-トリアゾリウムイオンの不斉触媒としての機能を評価するため、天然物や生理活性物質の主骨格として重要なオキシインドールの不斉アルキル化反応への適用を試みた (Figure 7)。その結果、触媒量のトリアゾリウム塩存在下、良好なエナンチオ選択性で目的のアルキル化反応が進行した。比較実験として、トリアゾリウムイオンの二つの結合供与性水素のうち、どちらか一方をメチル基で置き換えた分子を触媒として反応を行った場合には、立体選択性がほとんど発現しなかった。この事実は、トリアゾリウムイオンとアニオンの間に働く二つの水素結合が、不斉触媒としての機能発現に必須であることを示唆している。また、反応中間体であるアニオンが二つの水素結合供与性基の近傍に位置しているという推測にもとづき、触媒の構造修飾を行った結果、期待通り立体選択性の劇的な向上が見られ、ほぼ完全なエナンチオ選択性で目的のアルキル化を進行させることに成功した^{3a}。

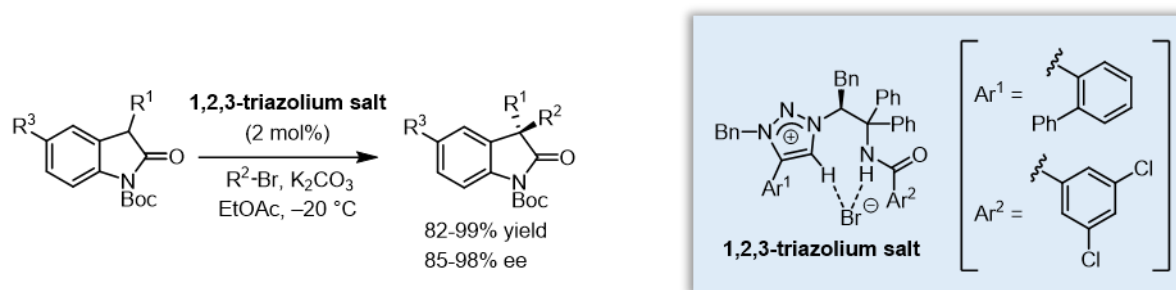


Figure 7. 光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒とする不斉アルキル化反応

■ 双性イオン型トリアゾリウムアミデート

水素原子移動 (HAT) を介した $C(sp^3)$ -H 結合の直接的変換はラジカル特有の代表的な反応であり、我々が研究してきたイオン反応では実現困難な化学変換を可能にする。この特徴に大きな魅力を感じ、HAT 触媒の開発にも取り組むことにした。

アミジルラジカルは高い水素原子引き抜き能をもち、前駆体であるアミドの構造修飾によって立体的・電子的性質を自在に変化させることができるため、HAT 触媒として大きな可能性を秘めている。しかし、アミド N-H の高い結合解離エンタルピー (BDE) ゆえにアミジルラジカルの発生自体が困難であり、HAT 触媒としての利用に成功した例は皆無であった。近年、プロトン共役電子移動 (PCET) や一電子移動 (SET) によってアミドやスルホンアミドからアミジルラジカルを生成する手法が報告されているが、活性種の生成効率が低く、適用範囲が限られる等の課題が残されていた。この問題に対して我々は、安定に単離可能な双性イオン型トリアゾリウムアミデートを創製し、その一電子酸化によって容易に生成するアミジルラジカルが優れた HAT 触媒として機能することを見出し、様々な炭化水素化合物の直接的かつ効率的 C-H 変換反応を達成した (Figure 8)⁴。

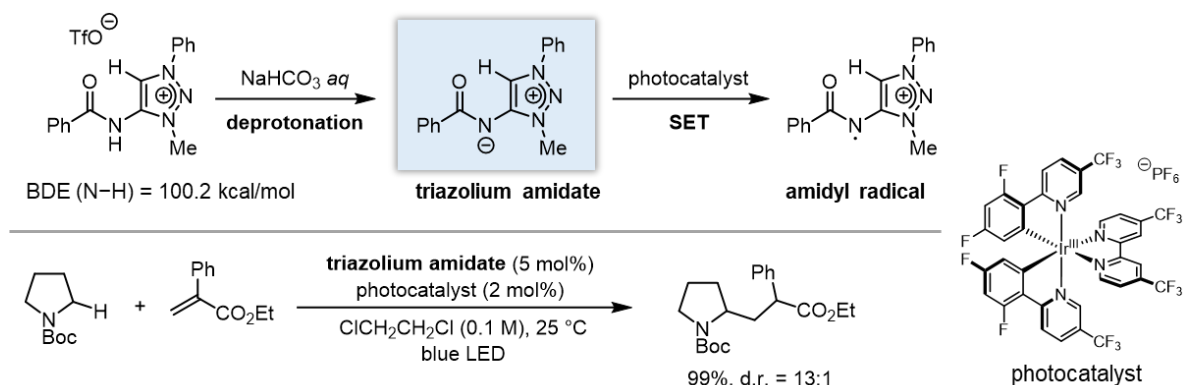


Figure 8. トリアゾリウムアミデートの構造と C-H アルキル化反応

■ おわりに

有機化学を特徴づける最大の魅力のひとつは、新しい分子を自らの手で創り出せることである。我々は、独自の発想にもとづく新規分子を設計・合成し、その性質を理解することを通して、反応を司る触媒としての機能創出をターゲットに研究に取り組んでいる。出発点となる分子設計の段階では、期待はあるが、成功の確信はない。とにかく新しい分子構造を描いて、実際にそれを形にしてみるのみである。ただ、新しい分子には必ず、何かしらの固有の機能が隠されている。どのような構造を設計するかということも大切だが、創り出した分子の性質を正しく知ることが重要である。理解しようと試みる実験から、発見が生まれ、機能の向上や更なる応用への道筋が拓けてくる。すべては、新しい分子をつくり、理解することから始まる。革新的な機能を有する触媒を創製することを夢見て、これからも自分達の分子とまっすぐに向き合っていきたい。

■ 謝辞

ここで紹介した研究はすべて、名古屋大学・大井貴史教授のご指導の下で遂行し、学生・博士研究員諸氏の努力によって形になったものです。誌面をお借りして、共同研究者の皆様に深く深く感謝申し上げます。

■ 参考文献

1. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
2. (a) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 473. (b) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 590. (c) Ohmatsu, K.; Imagawa, N.; Ooi, T. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 47. (d) Ohmatsu, K.; Hara, Y.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3645. (e) Ohmatsu, K.; Kawai, S.; Imagawa, N.; Ooi, T. *ACS Catalysis* **2014**, *4*, 4304.
3. (a) Ohmatsu, K.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307. (b) Ohmatsu, K.; Hamajima, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8794. (c) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18706. (d) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *Chem* **2016**, *1*, 802. (e) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *Synlett* **2017**, *28*, 1291.
4. Ohmatsu, K.; Suzuki, R.; Furukawa, Y.; Sato, M.; Ooi, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2627.
5. Ohmatsu, K.; Nakashima, T.; Sato, M.; Ooi, T. *Nature Commun.* **2019**, *10*, 2706.
6. (a) Lacour J.; Hebbe-Viton, V. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 373. (b) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
7. (a) Wieland J.; Breit, B. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 832.