

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750095

研究課題名(和文) 規カチオン型光学活性ブレンステッド酸触媒の創製と応用

研究課題名(英文) Development and Application of Novel Chiral Ionic Brønsted Acid

研究代表者：

浦口 大輔 (Daisuke Uraguchi)

名古屋大学・工学研究科・講師

研究者番号：70426328

研究成果の概要(和文)：過去に例のない全く新しいキラルなイオン性ブレンステッド酸を開発した。この分子は、一般に難しいとされるニトロオレフィンへのヘテロ求核剤の付加反応を効率的に促進し、高い選択性で望みのエナンチオマーを優先して与える。ここで得られた生成物は、生理活性化合物の有用な合成中間体であるキラルなジアミンや、キラルなタウリン誘導体の原料として非常に有望である。さらに、分子構造を修飾することでより進化した触媒分子を合成することに成功した。

研究成果の概要(英文)：A series of novel chiral ionic Brønsted acids, *P*-spiro chiral tetraaminophosphonium barfate, have been developed. These chiral salts were found to be an effective catalyst for hetero-Michael addition to nitroolefins with highly enantioselective manner, which is regarded as one of the challenging transformations. The products of these reactions are useful chiral intermediate of biologically relevant molecules. Further, the acidity of the salt was successfully enhanced through the appropriate structural modification.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成有機化学, 有機触媒

1. 研究開始当初の背景

未来型の有機合成プロセスを指向した高度分子変換を実現する上で、高活性な機能性触媒の開発は最も重要な位置を占める課題の一つであり、大きな技術的進歩とそれに向けての新規概念の提案が必須である。なかでも機能性有機分子触媒は、持続型社会実現のための鍵を握る触媒系として脚光を浴び、国内外の多数の研究グループの精力的な取り組みによって近年の進歩が特に著しい。有機分子触媒化学が工業的視点から極めて魅力的とされる理由として、1) 残渣の混入による製品の純度低下や廃棄物処理が問題とな

る有害重金属塩が基本的に系内に存在しない、2) 触媒を構成する主骨格の全てが共有結合から成るために一般に分子の安定性が高く、回収再利用や固相への担持といった工業利用を指向した開発への視界が明るい、3) 厳密な禁水・嫌気条件を必要としない場合が多く、溶媒や反応釜の選択肢が広い、4) これまで知られている金属触媒とは完全に異なった官能基選択性を示す場合がある、等が挙げられ、これらが未来型工業プロセス開発の方向性と一致している。しかし、例えば立体や官能基の選択性においては既にほぼ完全なレベルでの制御が可能な反応系も数

多く報告されている一方で、触媒の活性に目を向けると金属触媒には遠く及ばないなど、未だ解決すべき問題が山積している。従って、高活性かつ高選択性の有機分子触媒の開発、特に新たな触媒作用を期待できる触媒基本骨格の創出は、学際分野のみならず産業界からも高い要請のある火急の課題と位置づけることができる。これに対し申請者は、テトラアミノホスホニウム部位を中心骨格とする光学活性イオン性有機分子触媒を取り上げ、独創性の高い触媒系を構築することにより高い触媒活性と立体選択性を実現してきた。これらの研究は、汎用合成試剤でありながらその反応性の高さが障害となり、触媒的利用への研究が進んでこなかった四級ホスホニウム塩を、光学活性有機分子触媒として利用することに初めて成功したものであり、ホスホニウム塩の化学に新たな領域を切り拓く結果である。また、i) N_4P 中心に非局在化した正電荷による安定なカチオン部位を有する、ii) 窒素上の置換基による触媒構造及び周辺環境の立体・電子的微細修飾が可能、iii) 第一級アミン置換基の導入により二重水素結合を介した対アニオンへの高い認識能力を示す、等のテトラアミノホスホニウム塩特有の機能性はこの触媒系の将来的な広がりを感じさせるものと言うことができる。

2. 研究の目的

本研究課題では上記 i)~iii) 中から特に iii) に注目し、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、新規カチオン型光学活性ブレンステッド酸触媒機能の創出を目指した。つまり、既に単結晶 X 線構造回折により明らかにした光学活性ホスホニウム塩の 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」として改めて位置付け直し、適切な分子設計を基盤とする機能向上により中性分子に対するブレンステッド酸機能発現を狙うこととした。また今回取り上げるカチオン型光学活性ブレンステッド酸触媒には、既存の電氣的に中性のブレンステッド酸触媒とは明確に異なった潜在的機能性があることが期待されるが、これまで報告されたアミジニウム・グアニジニウム塩を用いる反応系において実際にそれがイオン性であることに本質的な意味を見出している研究はほとんど見られない。2008 年にハーバード大学の Jacobsen グループがイオン性に注目した先駆的反応系を報告したものの、その触媒活性は未だ不十分と言わざるを得ない。本課題では、申請者のこれまでの塩基性有機イオン対に関する基礎的知見の集積及び電氣的に中性な光学活性ブレンステッド酸であるキラルリン酸

エステルの開発経験を武器として、カチオン型光学活性ブレンステッド酸を特徴づける新規触媒機能性を発掘することを一つの目標とし、これを基盤とした高活性かつ高選択性を示す触媒構造及び触媒系の設計を行う。また、その実現を将来の酸-塩基触媒作用における有機イオン対の化学に統一的な学理を築く上での足掛かりとして位置づけた。

3. 研究の方法

テトラアミノホスホニウム塩の光学活性有機分子触媒としての利用例は、申請者による塩基性条件下での研究に限られており、そのブレンステッド酸触媒機能については全く知見がないといっても過言ではない。従って、本分子骨格自体にブレンステッド酸としての機能、つまり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検討することが最初の課題になる。そこで、アキラルな分子構造をモデルに、窒素上の置換基がブレンステッド酸性に与える影響を系統的に調べ、適切な酸性度と触媒活性を示す分子構造に必須の要件を規定する。この時、これまでに蓄積している塩基性条件下での知見とのつながりを意識し、テトラアミノホスホニウム塩の塩基性-酸性を制御する置換基効果を体系化する。同時に、イオン性化学種において 1 次相互作用はイオン間の静電的相互作用であることから、対イオンの構造もブレンステッド酸性を獲得する上で重要であると考えており、どのような因子が静電的相互作用を抑えて中性分子とカチオン型ブレンステッド酸との複合体形成を優位にするかについても詳細に検討する。また、これらの置換基及び対イオンの効果について十分な理解が得られた後、これを光学活性触媒の分子設計につなげ、本研究で目標とする不斉触媒系の構築を実現する。当初、触媒機能性評価は既存の反応系を用いるが、そこから得られた触媒分子の特性を基に、最終的には電荷を有するブレンステッド酸であることに意味を求めた新しい形式の反応系開発及びこれまで触媒的に促進することが困難であった反応系の不斉触媒化を目指す。特に中心に配したリン原子が持つ d 軌道が、中性分子と複合体を形成する際に分極構造を誘起する助けになると期待している。

4. 研究成果

まず、一連のアキラルなホスホニウムバフェートを合成し、窒素上置換基の構造が分子の酸性度に及ぼす影響について精査した。その結果、アリールアミンを持つホスホニウム塩であり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。この知見を元に、キラルユニットとしてピナフチルジアミンを利用した、新規アリールアミノホスホニウムバフェートを設計・合成し、これを触媒とするニトロオレフィンへのアザ共役付加反応を高エナンチオ選択的に実現した。本反応は、完全な原子効率で進行することに加え、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生成物を与えることから極めて合成化学的価値が高いが、既存の触媒では比較的困難な反応系の一つとして知られており、これを低触媒量で穏和な条件下で実現したことは本研究で開発した触媒系の力量を明確に示すものであるといえる。また、光学活性ブレンステッド酸の化学が爆発的に進展している今日においても未知の部分が多い、カチオン型ブレンステッド酸の新たな機能性と特異性を示したことで、その本質に迫る端緒となることが期待される。

次に、引き続きニトロオレフィンへのヘテロ共役付加反応について検討を行い、高エナンチオ選択的なサルファ共役付加反応の開発に成功した。ここで得られた生成物は、これまで合成し難かった光学活性タウリン誘導体の有望な前駆体である。

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、広範な合成反応へ本触媒系を展開することでカチオン性の Brønsted 酸触媒に特有の触媒機能性の明確化を目指した。すなわち、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することで、より高い酸性度を示す新たな分子構造を設計・合成した。また本分子の触媒機能を、極めて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により評価し、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。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、これまで積極的に注目されることのなかった、カチオン性 Brønsted 酸の特性を利用した反応開発の端緒になると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Uraguchi, Daisuke; Kinoshita, Natsuko; Kizu, Tomohito; Ooi, Takashi, **Enantioselective Aza-Michael Addition to Conjugated Nitroenynes Catalyzed by Chiral Arylaminophosphonium Barfates**, *Synlett*, 2011, in press. (査読有)

ated Nitroenynes Catalyzed by Chiral Arylaminophosphonium Barfates, *Synlett*, 2011, in press. (査読有)

- ② Uraguchi, Daisuke; Kinoshita, Natsuko; Ooi, Takashi, **Catalytic Asymmetric Protonation of α -Amino Acid-Derived Ketene Disilyl Acetals Using *P*-Spiro Diaminodioxaphosphonium Barfates as Chiral Proton**, *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132, 12240–12242. (査読有)
- ③ Uraguchi, Daisuke; Nakashima, Daisuke; Ooi, Takashi, **Chiral Arylaminophosphonium Barfates as a New Class of Charged Brønsted Acid for the Enantioselective Activation of Nonionic Lewis Bases**, *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131, 7242–7243. (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

- ① 木下 奈津子, 浦口 大輔, 大井 貴史, 光学活性アリールアミノホスホニウムバフェートを触媒とする位置及びエナンチオ選択的プロトン化反応、日本化学会第91 春季年会、2011年3月11日、予稿集
- ② 木津 智仁, 木下 奈津子, 浦口 大輔, 大井 貴史, 触媒的不斉プロトン化反応による α -アルコキシカルボン酸の合成、日本化学会第91 春季年会、2011年3月11日、予稿集
- ③ 木下 奈津子, 浦口 大輔, 大井 貴史, 光学活性ジアミノジオキサホスホニウムバフェートを触媒とした不斉プロトン化反応、第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2010年11月7日、豊橋技術科学大学
- ④ 木下 奈津子, 浦口 大輔, 大井 貴史, Asymmetric Protonation of α -Amino Acid-Derived Ketene Disilyl Acetals Using Enantiomerically Pure *P*-Spiro Aminophosphonium Barfate as Chiral Proton、22nd International Symposium on Chirality (ISCD-22): Chirality 2010、2010年7月12~15日、札幌コンベンションセンター
- ⑤ 木下 奈津子, 浦口 大輔, 大井 貴史, Asymmetric Thio-Michael Reaction to Nitroolefin Catalyzed by Axially, Chiral Cationic Brønsted Acid、Nagoya University Global COE in Chemistry, 3rd Annual Symposium、2010年6月16日、名古屋大学
- ⑥ 木下奈津子, 浦口大輔, 大井貴史, アリールアミノホスホニウムバフェートを触媒とした不斉プロトン化反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26~29 日、近畿大学
- ⑦ 中島大輔, 浦口大輔, 大井貴史, 光学活性アリールアミノホスホニウムバフェートをカチオン性 Brønsted 酸触媒とする不斉共役付加反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3

- 月 26~29 日、近畿大学
- ⑧ 中島大輔、浦口大輔、大井貴史、新規カチオン性 Brønsted 酸の創製と触媒的不斉 Aza-Michael 付加反応への適用、第 3 回物質科学フロンティアセミナー、2009 年 11 月 30 日~12 月 1 日、名古屋大学
- ⑨ 中島大輔、浦口大輔、大井貴史、光学活性テトラアミノホスホニウムボレートの創製とカチオン性ブレンステッド酸触媒としての機能発現、第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009 年 11 月 7~8 日、岐阜大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦口 大輔 (Daisuke Uraguchi)
名古屋大学・大学院工学研究科・講師
研究者番号：70426328

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし