

平成 27 年 9 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685018

研究課題名(和文)キラル有機イオン対の構造制御を基盤とした触媒的分子変換プロセスの開発

研究課題名(英文)Structural modification of chiral organic ion-pair for the development of stereoselective catalytic transformations

研究代表者

浦口 大輔(Uraguchi, Daisuke)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70426328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、有機カチオンと有機アニオンから成るイオン対が協奏的に働く触媒系を創出し、それぞれのイオン単独での触媒作用を超える機能発現につなげることで新規反応を開発することを目指して行った。分子構造を指標に有機カチオンと有機アニオンの関係を、大きく(1)分子間イオン対、(2)分子内イオン対の二つに分けて研究を展開し、それぞれ有用物質創成に資すると期待される高度分子変換の実現へと結実させた。

研究成果の概要(英文)：This program was performed for the development of synergistic catalysis of an organic cation and an organic anion. Intermolecular ion-pairs such as chiral phosphonium aryloxide-arylhydroxide assemblies showed extraordinary high performance in a stereo- and regio-selective 1,6-addition reaction. On the other hand, intramolecular ion-pairs, chiral ammonium betaines, were found to be a key catalyst for accomplishing a series of highly stereoselective aza-Henry reactions of unsaturated nitroalkanes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒

1. 研究開始当初の背景

分子レベルでのものづくりにおいて、有機合成化学が果たすべき役割が大きいことは論をまたない。特に、キラルな有機分子を触媒とする化学は、「持続的利用に耐え得る化学合成法の確立」への社会的な要請の高まりとともに大きな注目を集め、世界的な研究・開発競争が激化している。その中で、キラルな有機イオン対を触媒とする化学はユニークな位置を占め、これまで主に二相条件下での触媒作用について精力的な研究が進められてきた (K. Maruoka ed., *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, 2008, Wiley-VCH)。しかし、イオン間力を鍵相互作用として反応性のアニオン種を直接的に制御できるという、キラル有機カチオンの触媒機能の可能性が明確であるにもかかわらず、分子に潜在する能力を十分に引き出した反応が開発されてきたとは言い難い。これは、複雑なイオン交換プロセスが関与する相間移動条件や、本質的に距離と方向があいまいなイオン間力といった要素が、有機イオン対の触媒化学を詳細に理解することを妨げてきたためといえる。これに対し申請者は最近、水素結合を介したイオン間相互作用という概念を導入することで構造の定まったキラルイオン対が生成し、結合形成を高立体選択的に制御できることを初めて実証した (*J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 2010, 68, 1185.)。さらにこの時、低温 NMR 等の分光学的手法を用いた反応経路の追跡が可能になることを併せて明らかにした。この成果は、キラル有機イオン対が持つユニークな触媒機能の新たな可能性を拓くとともに、触媒作用への深い理解に基づく戦略的な触媒構造および反応の設計を行うための指針を示すものと位置づけることができる。

2. 研究の目的

「持続的利用に耐え得る化学合成法の確立」という社会的要請の高まりとともに、近年キラル有機分子触媒の化学が爆発的な発展を続けている。この分野にさらなるブレイクスルーをもたらすため本研究では、独自に開発した有機イオン対触媒の構造制御を基盤とする高効率・高選択的分子変換反応の開拓を今世紀の物質生産にふさわしいレベルで実現し、金属を持たない有機小分子を触媒とする化学に全く新しい流れを生み出す。すなわち、従来から用いてきた有機カチオンに有機アニオンを組み合わせることで、イオン対が協奏的に働く触媒系を創出し、それぞれのイオン単独での触媒作用を超える機能発現につなげる。この時、触媒構造と選択性等の反応結果の相関に加えて、分光学的手法を駆使することでイオン間力と水素結合などの二次相互作用の協働に関する知見を継続的に集積し、カチオンならびにアニオンの分子構造に潜在する機能を十分に引き出す。さらに、

ここで見出した独特の触媒機能に基づく新規反応の開発を目指す。本研究により、有機イオンによって直接的にイオン性の反応中間体を制御することの合成化学的意義を明確化し、有機イオン対の触媒化学に共通する学理を追求したい。

3. 研究の方法

2つの鍵構造である、(I) *P*-スピロ型キラルアミノホスホニウムイオンと (II) キラルアンモニウムベタインから多彩な触媒機能を引き出し、触媒の立体・電子的な修飾に基づく構造制御により、新規かつ有用な高度分子変換プロセスを完全な選択性で実現する。具体的には、主に取り上げる触媒機能別に小テーマを設定し、モデルとなる結合形成反応を絞って研究を開始する。この時、触媒構造と選択性等の反応結果の相関に加えて、分光学的手法によるイオン間力と水素結合の協働に関する知見を継続的に集積する過程で、触媒分子構造に潜在する機能を発掘する。さらに、ここで見出した独特の触媒機能に基づく新規反応の開発を行い、有機カチオンによる直接的なアニオン制御の合成化学的意義を明確にするとともに、有機イオン対の触媒化学に共通する学理を追求したい。

4. 研究成果

分子構造を指標に有機カチオンと有機アニオンの関係を、大きく(1)分子間イオン対、(2)分子内イオン対の二つに分けて研究を展開した。

(1) *P*-スピロ型アミノホスホニウムイオンとエノラートのような求核的アニオンから成るイオン対に、フェノール類等を加えることで自発的に形成する超分子型イオン対の機能評価を行った。具体的には、6位にアリール置換基を持つジエニルアシルピロールへのビニロガス型 Michael 付加をモデルに、位置および立体選択性と添加した水酸基を持つ Lewis 塩基の構造に明確な相関が現れることを実証した。加えてこの過程で、ホスホニウムイオンの持つアルキル置換基の構造が反応のジアステレオ選択性に決定的な影響を及ぼし、適切な分子修飾により選択性を反転できるという興味深い現象を見出した。最終的に、超分子型の遷移状態を安定に生じるために必要な要件を精査し、高い位置および立体選択性を示す反応条件を確立した。

一方、キラルアニオンを持つイオン対型触媒の創製においては、二系統の新たなキラルアニオン構造を組み上げる合成経路を確立し触媒機能評価を行った。例えば、リン原子と N,N,O 型三座配位子から成るアニオンを持つキラルイオン対触媒が、イミニウムイオンを経る環化反応 (Pictet-Spengler 型反応) を高立体選択的に制御する力を持つことを明らかにした。また、キラルホスフェイト塩の三

次元構造を X 線を用いて解析し、三座配位子が形成する平面が中心原子上で直行した構造を有していることを明らかにした。

(2) ピナフトールから誘導したアンモニウムアリールオキシド (アンモニウムベタイン) の二官能性有機塩基触媒作用に関する研究の過程で、不飽和ニトロ化合物を求核剤とするアザ Henry 反応を開発し、立体的に組み合った連続立体中心の新しい構築法を提案した。さらに、ここで得られた知見を基に、Nutlin3 等の生物活性化合物の核構造である 1,2 - ジアリールアミンの前駆体として非常に有用な β - ニトロアミンを高い立体選択性で与える、 α - アリールニトロメタンを用いた反応に有効な触媒構造を見出した。加えて、従来まで求電子剤として用いられてきた共役ニトロオレフィンに求核剤として利用できることを初めて実証した。すなわち、 α 位にアリール基を持つ β - 置換型共役ニトロオレフィンにベタインを作用させると速やかにビニロガスニトロナートが生じることを見出し、これを *N* - Boc イミンに付加させることで連続した三級 - 四級の不斉中心とオレフィンを備えた 1,2 - ジアミンが高立体選択的に得られることを明らかにした。ビニロガスニトロナートを用いる有機合成はこれまで未知と言っても過言ではなく、本研究によりビニロガスニトロナートを発生させるための戦略が示されその性質の一端が明らかになったことで、ニトロオレフィンの化学に新たな方向性が生まれたとすることができる。

また、アンモニウムアリールオキシドが示す求核触媒機能に関する展開として、*N* - アシルトリアゾールへの求核攻撃を端緒とする形式的[2+2]付加環化反応を案出した。また、本反応において生成可能な 4 種類の構造異性体のうちの 2 種類を選択的に作り分け得る触媒分子構造を見出し、中程度の立体選択性を獲得した。

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 6 件)

(1) Precise Control of Spontaneous Molecular Assembly of Chiral Tetraaminophosphonium Aryloxide-Arylhydroxide(s) in Solution
Uraguchi, Daisuke; Ueki, Yusuke; Ooi, Takashi
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 3681-3683.
DOI: 10.1002/anie.201007752

(2) Highly Stereoselective Catalytic Conjugate Addition of Acyl Anion Equivalent to Nitroolefins

Uraguchi, Daisuke; Ueki, Yusuke; Ooi, Takashi
Chem. Sci. **2012**, *3*, 842-845.

DOI: 10.1039/C1SC00678A

(3) Ionic Nucleophilic Catalysis of Chiral Ammonium Betaines for Highly Stereoselective Aldol Reaction from Oxindole-Derived Vinylic Carbonates

Uraguchi, Daisuke; Koshimoto, Kyohei; Ooi, Takashi

J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 6972-6975.

DOI: 10.1021/ja3022939

(4) Nitroolefins as a Nucleophilic Component for Highly Stereoselective Aza-Henry Reaction under the Catalysis of Chiral Ammonium Betaines

Uraguchi, Daisuke; Oyaizu, Keigo; Ooi, Takashi
Chem. Eur. J. **2012**, *18*, 8306-8309.

DOI: 10.1002/chem.201201259

(5) Chiral Ammonium Betaine-Catalyzed Highly Stereoselective Aza-Henry Reaction of α -Aryl Nitromethanes with Aromatic *N*-Boc Imines

Daisuke Uraguchi, Keigo Oyaizu, Haruhiro Noguchi, Takashi Ooi

Chem. Asian J. **2014**, *10*, 334-337

DOI: 10.1002/asia.201402943

(6) Vinylogy in Nitronates: Utilization of α -Aryl Conjugated Nitroolefins as a Nucleophile for Highly Stereoselective Aza-Henry Reaction

Keigo Oyaizu, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
Chem. Commun. **2015**, *51*, 4437-4439

DOI: 10.1039/C4CC10261D

〔学会発表〕(計 26 件)

(1) Nagoya University Global COE in Chemistry, 4th Annual Symposium (名古屋) 2011/06/15

P-45 “Nitroolefins as a Nucleophilic Component for Highly Stereoselective Aza-Henry Reaction”
Keigo Oyaizu, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi (poster presentation)

(2) 第 28 回 有機合成化学セミナー (天童) 2011/08/31-09/02

2P72 「アンモニウムベタインをイオン性求核触媒とする不斉 Steglich 反応の開発」

越本 恭平, 三宅 修平, 浦口 大輔, 大井 貴史 (ポスター発表) ポスター賞受賞

(3) 第 28 回 有機合成化学セミナー (天童) 2011/08/31-09/02

2P73 「求核剤としてのニトロオレフィン-高立体選択的 Aza-Henry 反応」

小柳津 圭吾, 浦口 大輔, 大井 貴史 (ポスター発表)

(4) 第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 2011/11/05-06

1P05 「ビニロガスニトロナートを経る高立体選択的 Aza-Henry 反応の開発」

小柳津 圭吾, 浦口 大輔, 大井 貴史 (一般研究発表・ポスター発表)

(5) 名古屋大学 G-COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」第 5 回物質科学フロンティアセミナー「新時代の物

質創製を目指して「一光、金属、生命を操る一」(名古屋)2011/11/21-22
P-12 「アシルアニオン等価体のニトロオレフィンへの共役付加反応」
上木 佑介, 浦口 大輔, 大井 貴史 (ポスター発表)
(6) Nagoya University Global COE International Symposium on on Elucidation and Design of Materials and Molecular Functions & 7th and 8th Yoshimasa Hirata Memorial Lecture (名古屋) 2011/11/28-30
P-22 “Precise Structural Control of Spontaneous Molecular Assembly of Chiral Tetraaminophosphonium Aryloxide-Arylhydroxide(s)”
Yusuke Ueki, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(7) 日本化学会第 92 春季年会 (東京) 2012/03/25-28
4K6-08 「キラルアンモニウムベタインを触媒とする不斉アザ Henry 反応」
小柳津 圭吾, 野口 晴大, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭 A 講演)
(8) 日本化学会第 92 春季年会 (東京) 2012/03/25-28
4K6-09 「ピニリックカーボネートをエノラート前駆体とする高立体選択的アルドール型反応の開発」
越本 恭平, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭 B 講演)
(9) IGER Annual meeting 2012 (名古屋) 2013/01/10
G-5 「A New Procedure for Concise Synthesis of 2,2'-Functionalized Chiral 1,1'-Binaphthyl Compounds」
小柳津 圭吾(ポスター発表)
(10) IGER Annual meeting 2012 (名古屋) 2013/01/10
G-18 「Development of Highly Regio-, Diastereo-, and Enantioselective 1,6- and 1,8-Additions」
吉岡 謙(ポスター発表)
(11) 日本化学会第 93 春季年会 (草津・滋賀) 2013/03/22-25
1E5-14 「高位置・高立体選択的な 1,6-および 1,8-付加反応の開発」
吉岡 謙, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭 A 講演)
(12) 有機分子触媒による未来型分子変換第 1 回 国際会議 (兼) 第 6 回有機触媒シンポジウム (大津・滋賀) 2013/5/27-28
PS40 “Development of a Vinylog of Stereoselective Michael Addition to δ -Substituted Dienyl N-Acylpyrroles”
Ken Yoshioka, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(13) 第 10 回カルバニオン化学国際シンポジウム (ISCC-10) (京都) 2013/9/23-26
P-95 “Diastereodivergent Catalysis of Chiral Aminophosphonium Aryloxides for Highly

Regio- and Stereoselective 1,6-Addition to δ -Aryl Dienyl N-Acylpyrroles”
Ken Yoshioka, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(14) 第 3 回 キャンパスアジアシンポジウム (ソウル・韓国) 2013/11/7-8
PS-16 “Diastereoselectivity Ambivalence in 1,6-Selective Conjugate Additions under the Catalysis of Chiral Aminophosphonium Aryloxides”
Ken Yoshioka, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(15) IGER Annual meeting 2013 (名古屋) 2014/1/8
G-14 "Development of Catalytic Organic Transformations under the Photoredox Catalysis"
Tomohito Kizu, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(16) IGER Annual meeting 2013 (名古屋) 2014/1/8
G-23 "Synthesis and Structural Analysis of Hypervalent Tetraaminophosphorane Compounds"
Takaki Ito, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(17) 日本化学会第 94 春季年会 (名古屋) 2014/03/7-30
2B6-38 「キラル超分子イオン対触媒による高位置・高立体選択的 1,6-付加反応の開発」
吉岡 謙, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭 A 講演)
(18) 日本化学会第 94 春季年会 (名古屋) 2014/03/27-30
3B6-03 「ベタイン型エノラートを鍵中間体とする分子変換」
鳥居 雅弘, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭 A 講演)
(19) The 2nd International Symposium on Transformative Bio-Molecules 2014 (名古屋) 2014/05/12
12 "Chiral Tetraaminophosphonium Salts Mediated Highly Vinylog of Michel Additions"
Ken Yoshioka, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(20) 第 45 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (春日井・愛知) 2014/11/29-30
2A03 “キラルアミノホスホニウム塩を用いる高位置・高立体選択的共役付加反応の開発”
吉岡 謙, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭発表)
VIP 賞受賞
(21) IGER Annual meeting 2014 (名古屋) 2014/12/18
G-34 “Chiral Tetraaminophosphonium Salts Mediated Highly Regio- and Stereoselective 1,6-Additions”
Ken Yoshioka, Daisuke Uruguchi, Takashi Ooi (poster presentation)
(22) IGER Annual meeting 2014 (名古屋) 2014/12/18
G-37 “Development of Chiral Hydrogen

Phosphates as a Brønsted Acid Catalyst”
Takaki Ito, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
(poster presentation)
(23) IGER Annual meeting 2014 (名古屋)
2014/12/18
G-41 “Molecular Design of Betaine-Type
Electron-Transfer Catalysts”
Masahiro Torii, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
(poster presentation)
(25) IGER Annual meeting 2014 (名古屋)
2015/01/08
“ピニロガスニトロナートの生成に立脚した
高立体選択的アザ Henry 反応”
小柳津 圭吾, 浦口 大輔, 大井 貴史 (口頭発表
表)
(26) 日本化学会第 95 春季年会 (船橋・千葉)
2015/03/26-29
1E3-20 “Molecular Design and Application of a
New Brønsted Acid Possessing Hexacoordinating
Chiral Phosphate”
Takaki Ito, Daisuke Uraguchi, Takashi, Ooi (oral
presentation A)
(27) 日本化学会第 95 春季年会 (船橋・千葉)
2015/03/26-29
2E3-30 “Strategy for Vinylogous Nitronate
Generation: Application to Highly
Stereoselective Aza-Henry Reaction”
Keigo Oyaizu, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
(oral presentation A)
(28) 日本化学会第 95 春季年会 (船橋・千葉)
2015/03/26-29
2E3-31 “Betaine-Type Electron-Transfer
Catalyst: Design and Application”
Torii Masahiro, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
(oral presentation A)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/06-11-3/ooiken/index.html>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
浦口 大輔 (URAGUCHI, Daisuke)
名古屋大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：70426328

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし