

平成21年 4月30日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19750030  
 研究課題名（和文） 水素結合型トリアミノイミノホスホラン骨格を有する不斉有機強塩基触媒の創製  
 研究課題名（英文） Development of Hydrogen Bond Donor-type Triaminoiminophosphorane as a Chiral Organic Base Catalyst  
 研究代表者  
 浦口 大輔 (URAGUCHI DAISUKE)  
 名古屋大学・大学院工学研究科・講師  
 研究者番号：70426328

## 研究成果の概要：

新規な水素結合供与型光学活性トリアミノイミノホスホランを創製し、これをキラル有機塩基触媒とする高効率かつ高立体選択的なヘンリー反応及びヒドロホスホリル化反応を実現した。反応生成物はそれぞれ、非天然型アミノ酸やアミノ酸等価体等へ容易に導き得ることから、本手法の合成化学的意義は明確である。また、イミノホスホランが既存の有機強塩基をはるかに凌駕する強塩基性を有し、キラル分子触媒としての高い潜在能力を持つことを初めて示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	0	2,400,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,300,000	270,000	3,570,000

## 研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

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志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、持続型プロセス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は、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こと、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志向した開発への視界が明るいこと、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こと、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こと等が挙げられ、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。これまでに研究代表者は、このような時代的要請にこたえる触媒系として、水素結合を介した基質認識能を特徴とする、有機分子触媒系の構築を行っている。具体的には、触媒の機能性部位として生体内で必須の情報伝達部位・構造認識部位であるリン酸骨格に着目し、これを Brønsted 酸-水素結合供与型-触媒として用いることによる、高効率高選択的な直接的炭素-炭素結合形成反応の開発に成功している。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、水素結合を介する相互作用を機軸とした触媒的分子変換の新たな局面として、リン酸の窒素誘導体であるトリアミノイミノホスホランを機能性部位の中心骨格とする、新規水素結合受容型-Brønsted 塩基-触媒に着目した。具体的には、リン酸分子の有する全ての酸素原子を窒素原子に置換した形の触媒を設計・合成することにより、リン酸分子と等電子構造を有しながら強い塩基性を示すイミノホスホランを創製し、これを触媒として利用する反応系を実現することができれば、各種塩基性条件下で進行する直接的結合形成反応が極めて効率よく進み得る可能性に注目した。これまでに高い機能性を有する強塩基性有機触媒創製への試みとしては、グアニジン型の触媒が知られておりいくつかの研究例があるが、グアニジン骨格が持つ平面的な立体構造が選択性を要求される触媒設計においては大きな問題となっており、高い選択性の実現が困難であった。これに対し本触媒においては、中心元素であるリンが四面体配座を有していることから、触媒の基本骨格自体が本質的に立体的であり、選択性を指向した触媒構造の設計を柔軟に行うことが可能なことから、多様な触媒構造の創出を容易にすると期待され、明確な優位性を有している。また、本研究で着目した水素結合型トリアミノイミノホスホラン触媒系は、これまで有機合成反応への適用例が全く知られていない高い新規性を有しているのみならず、イミノホスホラン骨格の構造化学的・物理化学的特徴から、極めて興味深い触媒機能を発現することが期待できる。

本研究では、有機合成反応における水素結合型トリアミノイミノホスホランが示す強塩基性の適用範囲を明らかにすると共に、その

構造修飾により官能基・立体選択性を付与した高機能性触媒の創製を目的とし、真に力量ある有機合成反応へとつながる結合形成反応の実現を目指す。具体的には、触媒構造の理解が容易な対称性の高い構造を有するトリアミノイミノホスホランとして、4つの等価な第一級アミンを置換基とする触媒を合成し、その物理・構造化学的な性質を明らかにすると共に各種基本反応の促進効果等についての基礎的データの収集を行うところから研究を開始し、最終的には不斉合成反応を高い選択性及び触媒効率で実現する新規触媒の創出を目標とする。

## 3. 研究の方法

本研究において注目する、水素結合型トリアミノイミノホスホラン分子を有機合成反応に適用した例がこれまでに無いことから、まず実際に合成した触媒の機能性評価から研究を開始した。具体的には、低温核磁気共鳴法測定及び X 線構造解析等の分光学的な手法による塩基性度の測定、基質分子との相互作用の程度の解析及び分子の三次元構造の明確化等から、触媒分子の物理・構造化学的特徴を把握した。また同時に、種々の反応系へ触媒を直接適用し、その活性及び選択性を評価した。これらの実験化学的なデータと物理・構造化学的な情報を相補的に評価する手法は、触媒構造の最適化による高活性触媒の創製へ理論的にせまるうえで強力な武器となった。加えて、ここで得られた高活性指向の分子構造を基にさらに修飾を施し、反応場制御、つまり選択的反応を指向した触媒構造の分子設計を行った。特に、ホスホランの窒素置換基として用いるアミン上アルキル基への不斉中心の導入及びリン原子を中心としたスピロ不斉の利用が、適当な光学活性有機分子触媒系の創出において効果的であると予想した。すなわち、実際の触媒デザインとして、光学活性ジアミンの導入による特徴的な *P*-スピロ環構造を有する触媒を想定し、その効率的合成法を確立した。この時、*P*-スピロ環構造の持つ構造的な特異性とこれまでほとんど系統的に評価されたことのない4つのアミノ基を有するリン原子を中心とする構造は、有機合成化学における触媒としての価値に加えて、構造化学的な観点から興味を持たれた。また、本触媒により特に効率的に促進される反応系を探索し、これを高立体選択に高い触媒効率で実現することを目指した。

## 4. 研究成果

本研究課題において着目した水素結合型トリアミノイミノホスホラン分子は、これまで

有機合成化学において適用例の無い極めて新規性の高い分子骨格であったことからまず、予備実験から得た基礎的な知見を足がかりに、(1) アキラルなイミノホスホランをモデルとする基質適用範囲の探索及び、窒素上のアルキル置換基あるいは立体構造が触媒活性・塩基性に与える効果の精査、(2) 光学活性イミノホスホランを触媒とする、ニトロナートを起点とした不斉炭素—炭素結合形成反応の開発、(3) 多様な触媒構造に対応可能なアミノホスフィン誘導体の効率的合成法の開発、について重点的に取り組んだ。特に(2)について、モデル反応系により効率よく進行することが明らかになった Henry 反応に注力し、触媒構造と選択性及び反応活性の相関から高選択性と高反応性を両立する触媒構造の探索を行った。その結果、アミノ酸から容易に合成されるジアミンと五塩化リンから1段階で得られる *P*-スピロ型のホスホニウム塩が、本反応の触媒前駆体として最適であることを見出した。また特に、バリンを原料として合成したテトラアミノホスホニウム塩が有効に機能し、これまでに全く例のない高いアンチ選択性と極めて広い基質一般性で触媒的な直截的 Henry 反応を促進することを明らかにした。さらに、触媒機能の鍵を握るホスホニウム—イミノホスホランの相互変換を含む反応の各段階を、低温核磁気共鳴法測定や X 線構造回折により精査し、中間体イオン対の構造明確化することを試みた。その結果、X 線を用いた構造解析及び低温核磁気共鳴法を用いた分析により、本触媒の作用機構の詳細を明らかにした。これにより、これまでブラックボックスとして詳細な反応機構が明らかにされてこなかったオニウム塩触媒化学に新たな局面を拓くことに成功したと言える。また、研究過程で得られたイミノホスホランの強塩基性とホスホニウム塩のアニオン認識能についての知見を利用した反応開発の一環として、アルデヒドへの高エナンチオ選択的ヒドロホスホリル化の開発に成功した。この時、中間体として想定されるホスホニウムホスホナートを低温核磁気共鳴法により観測することに初めて成功し、これまで仮定の域を出なかった、塩基触媒によるヒドロホスホリル化におけるホスホナート型化学種の果たす役割についての明確な証拠を得た。

##### 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 4 件)

- (1) “Generation of Chiral Phosphonium Dialkyl Phosphite as a Highly Reactive

*P*-Nucleophile: Application to Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes”

Daisuke Uraguchi, Takaki Ito, and Takashi Ooi

*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836-3837.

- (2) 「*P*-スピロ型テトラアミノホスホニウム塩の創製と有機分子触媒としての機能発現」

浦口大輔

触媒, **2008**, *50*, 683-687.

- (3) “Synthesis of Chiral Tetraaminophosphonium Chlorides from *N*-BOC  $\alpha$ -Amino Acid Esters”  
Daisuke Uraguchi, Sawako Sakaki, Yusuke Ueki, Takaki Ito, and Takashi Ooi  
*Heterocycles* **2008**, *76*, 1081-1085.

- (4) “Chiral Tetraaminophosphonium Salt-Mediated Asymmetric Direct Henry Reaction”  
Daisuke Uraguchi, Sawako Sakaki, and Takashi Ooi  
*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392-12393.

[学会発表] (計 4 件)

- (1) 「高活性リン求核剤としての光学活性テトラアミノホスホニウムホスファイト:触媒的不斉ヒドロホスホリル化反応への適用」  
伊藤 崇希, 浦口 大輔, 大井 貴史  
日本化学会第 89 春季年会, 日本大学, 2009.03.28.
- (2) “Molecular Design of Chiral Tetraaminophosphonium Salts and Their Applications to the Catalytic Asymmetric Henry Reaction”  
Sawako Sakaki, Daisuke Uraguchi, and Takashi Ooi  
3<sup>rd</sup> International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 大津国際会議場, 2008.05.26.
- (3) 「キラルテトラアミノホスホニウム塩の分子設計と有機分子触媒としての利用」  
榊 佐和子, 浦口 大輔, 大井 貴史  
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 1 回物質科学フロンティアセミナー—精密分子設計に基づく機能創出—, 名古屋大学, 2008.01.11.
- (4) 「光学活性テトラアミノホスホニウム塩の創製と触媒的不斉 Henry 反応への適用」  
榊 佐和子, 浦口 大輔, 大井 貴史

日本化学会第 88 春季年会, 立教大学,  
2008.03.26.

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・講師

研究者番号: 70426328