

令和元年6月12日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04147

研究課題名(和文)キラルイオン対の構造制御を基盤とした協奏触媒系の開発

研究課題名(英文)Development of Cooperative Catalysis of Chiral Ion Pair

研究代表者

浦口 大輔 (Uraguchi, Daisuke)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：70426328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自のキラルイオン対触媒を武器に、高次制御が必要な様々な炭素-炭素結合形成反応を高い選択性で実現した。例えば、位置・ジアステレオ・エナンチオ選択性の同時制御が必要な拡張型共役付加において、全ての選択性を完全に制御すると共に、ひとつの選択性のみを反転させることにも成功した。また、キラルな非配位性アニオンを創製し、プロキラルカチオンの構造を規定し、エナンチオ選択的反応が実現できることを実証した。さらに、分子内イオン対の触媒化学に全く新しい方向性を導入し、一電子移動触媒を生み出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、キラルイオン対触媒により制御できる反応の種類や形式が飛躍的に増えたため、分子レベルのものづくりにおける生産効率が向上した。特に、多くの官能基を含む基質を使いこなし、より複雑な分子を得る上で有効な方法論が提案されたことは、今後の関連分野の発展を刺激するものと期待される。また、本研究で開発された分子触媒のうちのいくつかは史上初の構造をもち、その物性と触媒機能が明らかにされたことは、全く新しい領域を拓く端緒となる成果と位置付けられる。

研究成果の概要(英文)：A series of chiral ion pair catalysts has been developed for precise regulation of C-C bond formations requiring (multiple) selectivity control. For example, by use of our iminophosphorane catalysts, virtually complete control of regio-, diastereo-, and enantioselectivities was realized in the extended conjugate addition and its diastereoselectivity was successfully reversed through very small modification of the catalyst structure. Development of a chiral non-coordinating anion consisting from phosphorus and tridentate chiral ligands is another remarkable achievement of the program. Furthermore, an intramolecular ion pair having a single-electron transfer ability debuted to the organic molecular catalysis arena during the program period.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 有機イオン対 選択性 不斉合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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反応系は、「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、四半世紀以上にわたり精力的な研究が進められてきた。これは、電子豊富な化学種と電子不足な化学種の間に結合を作ることが有機化合物の骨格を組み上げるための基本的な戦略であり、最も身近でシンプルな反応活性種である電荷を帯びた化学種(イオン性化学種)を対イオンによって自在に制御することができれば望みの分子を効率よく合成するための強力な武器となるためである。

イオン性化学種の制御を目指した触媒開発の歴史は、二相条件下でのキラルなカチオン性分子の触媒作用に関する研究の進展と歩みを同じくしてきたと言っても過言ではない(K. Maruoka ed., *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, 2008, Wiley-VCH)。しかし、複雑なイオン交換プロセスが関与する二相系や、分子軌道に基づかない相互作用であり本質的に距離と方向が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。すなわち、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力量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。

一方、キラルカチオンの触媒化学と相補的な、カチオン性中間体への電子豊富化合物の付加を触媒的に制御できるキラルアニオンの分子設計や反応システムの創出は難しく、今世紀初頭に至るまで永く様々な試みを拒み続けていた。このような中、キラルアニオンによるイミニウムイオンの制御(List, B. *ACIE* **2006**, *45*, 4193.)、キラルアニオンを備えたカチオン性金属触媒(Toste, D. F. *Science* **2007**, *317*, 496.)、さらには逆相間移動触媒(Toste, F. D. *JACS* **2008**, *130*, 14984.)といった、高選択的な触媒系が相次いで報告されたことを契機に、この分野は爆発的な成長を始めた(Review: Toste, F. D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 603.)。しかし、このような急激な研究の進展は特定の構造を備えたキラルアニオンへの研究資源の集中により達成された限定的なものであり、現状の触媒の構造多様性の低さは適用できる反応系を著しく制限している。例えば、最も代表的なキラルアニオンであるリン酸イオンは本質的に求核力を持つオキシアニオンであるため、反応性が高いカチオンと結合しイオン性を喪失してしまうなどの問題を有している。従って、汎用触媒としての地位を確立しつつあるキラルカチオン性触媒と対を成すべきキラルアニオン性触媒の化学が成熟し、合成化学的に利用できるツールのひとつとなるためには、疑いなく新たな構造を備えたキラルアニオンの創製が必要である。

2. 研究の目的

本研究提案では「協奏」をキーワードとし、活性種の発生を担うアキラル触媒とキラルイオン性触媒あるいは二種のキラルイオン性触媒の協働を機軸として、従来まで酸/塩基型の単純な反応系でのみ用いられてきたイオン性触媒の高い立体制御能の適用範囲を拡張する。この戦略により、キラルイオン対の触媒化学の成熟度を飛躍的に高め、持続型物質生産に寄与し得る合成化学的手法へと結実させたい。同時に、物理化学的手法を駆使して溶液中でのイオン対の振る舞いへの理解を深め、得られた知見を反応開発へとフィードバックすることで、イオン反応の高次制御に基づく新たな物質変換の未来が拓き得る。

有機合成化学におけるイオン性化学種が関わる分子変換の重要性を鑑み、本研究では反応性イオン種の自在制御を実現するための「真のキラルイオン対触媒化学」を講究する。特に、イオン性触媒を含む複数の触媒が協奏するシステムの確立により、電荷をもった化学種への科学的な理解を深化し、イオン対の触媒化学が世紀を超えて持続的に利用可能な力量あるものづくりプロセスへの確かな戦略として高い価値を備えていることを実証する。

3. 研究の方法

キラルカチオン キラルアニオン キラル分子内イオン対に加えて、キラル分子間イオン対触媒に関する研究をグループ間の連携を密に取りながら推し進める。いずれの触媒系においても複数の触媒の「協奏」を念頭ににしたシステムの構築を目指し、金属錯体・イオン/キラルイオン性触媒あるいは二種のイオン性触媒が同時に働く反応に取り組む。必要に応じて分光分析などの物理化学的測定により溶液中でのイオン対の振る舞いを理解し、得られた知見を反応・触媒開発へとフィードバックすることで、四つの項目間の有機的な連携に基づいた研究を展開する。最終的には、イオン性化学種の関わる反応系の高次制御の基盤となる学理を導き、イオン対協奏型触媒系を持続型物質生産に寄与し得る力量ある合成プロセスのひとつとして結実させる。

4. 研究成果

キラルカチオンを利用した立体制御を伴う反応として、ジアステレオ分岐型反応系の実現を念頭にプロキラルな不飽和カルボニル化合物へのプロキラルエノラートの付加を取り上げた。求電子種と求核種の独立制御によるジアステレオマー作り分けの可能性を探る中で、キラルなカチオン種が両活性種を同時に制御し触媒構造のわずかな修飾によりジアステレオ選択性が反

転する現象を発見した。また、計算化学的な解析を併用することで用いたカチオン性触媒のユニークな分子構造が、単独触媒によるジアステレオ分岐型反応実現の鍵であることを明らかにした。さらに、位置分岐型の共役付加反応を非常に高い選択性で実現できる触媒システムを発見した。

経路選択的アルドール反応を開発し、触媒構造の工夫により一般的な塩基触媒で優先する反応経路を阻害し、望みの炭素-炭素結合形成を優先させることに成功した。本反応の機構については、DFT 計算を用いて詳細に解析し、触媒分子がもつかさ高い置換基が経路選択において決定的な役割を果たしていることを明らかにした。

これまでに積み上げたキラルカチオンを利用した立体制御に関する知見の、ラジカルアニオンを経る反応系への適用可能性について検証した。特に、照射下での一電子酸化・還元過程を経て生じるラジカルアニオン種の利用を念頭に反応系を設計し、水素結合供与型アミノホスホニウムイオンの作用により立体選択性が発現し得るかについて検討した。今のところジアステレオ選択性に課題が残っているが、既に 90% を超えるエナンチオ選択性が得られており、触媒構造と反応条件の最適化によりキラルカチオンによるラジカルアニオンの精密制御が達成できると考えている。

いくつかの独自のキラルアニオンの合成と立体制御能の評価を行い、モデル反応において中程度から高いエナンチオ選択性を示す構造を見出した。また、それぞれのアニオンに合わせたカチオン交換プロセスの最適化に取り組み、プロトン・金属イオン・金属錯体を対イオンとするキラルイオン対を定量的に調整できる手順を確立した。

独自のキラルアニオンである 6 配位型ホスフェイトイオンの合成を完了したことを受け、その触媒機能をモデル反応系において評価し、高い立体選択性を発現する構造最適化に成功した。また、研究の過程で元素化学に新しい可能性を拓き得る知見を得たため、構造化学的な研究を並行して推進した。

プロトンに対イオンとするキラルボラートを調製し、キラル Brønsted 酸としての機能を評価した。具体的には、プロトン化駆動型 Prins 反応を案出し、環化段階のエナンチオ選択性を指標に反応系の最適化に取り組んだ。X 線構造解析により明らかになったキラルボラートの三次元構造に対して、カチオン中間体が空間的に占める位置を想定した構造修飾を施すことで選択性の向上に成功し、非常に高いエナンチオ選択性を発現する触媒構造を見出すことに成功した。

キラル分子内イオン対型触媒を用いて、芳香環縮環型のラクタム類の直接的修飾に成功した。また、カチオン部に電子受容能を付与した分子を生み出し、プロトン共役電子移動触媒としての機能をもつことを明らかにした。本分子は、外部からのエネルギーの供給を必要とせずラジカル反応を促進し、酸素分子を唯一の駆動力とする点で、従来型の金属系触媒とは一線を画す能力を備えている。

キラル分子内イオン対型触媒として新たな方向性を模索し、従来全く注目されていなかったカチオン種を利用できる可能性を示唆する実験結果を得た。

いくつかのキラル分子間イオン対を調製し、実際の反応への適用に着手した。例えば、キラルボラートを機能性カチオン種と組み合わせた触媒的反応系の開発に成功し、90% を超えるエナンチオ選択性が発現することも確認した。現在までに中間体イオン対の構造についての情報は得られていないが、基質を取り込んだ超分子型イオン対形成が鍵となっていると想定しており、新たなイオン対協奏型触媒系が開発できたと考えている。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件) 全て査読あり

(1) Chemistry of Ammonium Betaines: Application to Ion-Pair Catalysis for Selective Organic Transformations

Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi

J. Synth. Org. Chem. Jpn. **2018**, 76, 1144-1153. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaiishi.76.1144>

(2) Catalyst-Directed Guidance of Sulfur-Substituted Enediolates to Stereoselective Carbon-Carbon Bond Formation with Aldehydes

Daisuke Uraguchi, Kohei Yamada, Makoto Sato, and Takashi Ooi

J. Am. Chem. Soc. **2018**, 140, 5110-5117. DOI: [10.1021/jacs.7b12949](https://doi.org/10.1021/jacs.7b12949)

(3) Catalyst-Enabled Site-divergent Stereoselective Michael Reactions: Overriding Intrinsic Reactivity of Enynyl Carbonyl Acceptors

Daisuke Uraguchi, Ryo Shibazaki, Naoya Tanaka, Kohei Yamada, Ken Yoshioka, and Takashi Ooi

Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 4732-4736. DOI: [10.1002/anie.201800057](https://doi.org/10.1002/anie.201800057)

(4) Allenedicarboxylate as a Stereochemically Labile Electrophile for Chiral Organic Base-Catalyzed Stereoselective Michael Addition

Daisuke Uraguchi, Yasutaka Kawai, Hitoshi Sasaki, Kohei Yamada, and Takashi Ooi

Chem. Lett. **2018**, 47, 594-597. DOI: [10.1246/cl.180031](https://doi.org/10.1246/cl.180031)

(5) Molecular Design, Synthesis, and Asymmetric Catalysis of a Hexacoordinated Chiral Phosphate Ion

Daisuke Uraguchi, Hitoshi Sasaki, Yuto Kimura, Takaki Ito, and Takashi Ooi

J. Am. Chem. Soc. **2018**, 140, 2765-2768. DOI: [10.1021/jacs.7b13433](https://doi.org/10.1021/jacs.7b13433)

(6) *N*-Sulfonyl α -Imino Ester-Derived Chiral Oxaziridines: Catalytic Asymmetric Synthesis and

Application as a Modular Chiral Organic Oxidant

Naoya Tanaka, Ryosuke Tsutsumi, [Daisuke Uraguchi](#), Takashi Ooi

Chem. Commun. **2017**, 53, 6999-7002. DOI: [10.1039/C7CC02502E](#)

(7) Unique Site-selectivity Control in Asymmetric Michael Addition of Azlactone to Alkenyl Dienyl Ketones Enabled by *P*-Spiro Chiral Iminophosphorane Catalysis

Ken Yoshioka, Kohei Yamada, [Daisuke Uraguchi](#), Takashi Ooi

Chem. Commun. **2017**, 53, 5495-5498. DOI: [10.1039/C7CC01715D](#)

(8) Acridinium Betaine as a Single-Electron-Transfer Catalyst: Design and Application to Dimerization of Oxindoles

[Daisuke Uraguchi](#), Masahiro Torii, Takashi Ooi

ACS Catal. **2017**, 7, 2765-2769. DOI: [10.1021/acscatal.7b00265](#)

(9) Complete diastereodivergence in asymmetric 1,6-addition reactions enabled by minimal modification of a chiral catalyst

[Daisuke Uraguchi](#), Ken Yoshioka, Takashi Ooi

Nat. Commun. **2017**, 8, 14793. DOI: [10.1038/ncomms14793](#)

(10) [5.5]-*P*-Spirocyclic Chiral Triaminoiminophosphorane-Catalyzed Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes and Ynones

[Daisuke Uraguchi](#), Takaki Ito, Yuto Kimura, Yumiko Nobori, Makoto Sato, Takashi Ooi

Bull. Chem. Soc. Jpn. **2017**, 90, 546-555. DOI: [10.1246/bcsj.20170040](#)

(11) Stereoselective Aza-Henry Reaction of 3-Nitro-Dihydro-2(1*H*)-Quinolones with *N*-BOC-Aldimines under the Catalysis of Chiral Ammonium Betaines

[Daisuke Uraguchi](#), Masahiro Torii, Kohsuke Kato, Takashi Ooi

Heterocycles **2017**, 94, 441-447. DOI: [10.3987/COM-16-13642](#)

(12) Origin of High Regio-, Diastereo-, and Enantioselectivities in 1,6-Addition of Azlactones to Dienyl *N*-Acylpyrroles: A Computational Study

Masahiro Yamanaka, Ken Sakata, Ken Yoshioka, [Daisuke Uraguchi](#), Takashi Ooi

J. Org. Chem. **2017**, 82, 541-548. DOI: [10.1021/acs.joc.6b02572](#)

(13) Chiral Ammonium Betaine-Catalyzed Asymmetric Mannich-Type Reaction of Oxindoles

Masahiro Torii, Kohsuke Kato, [Daisuke Uraguchi](#), Takashi Ooi

Beilstein J. Org. Chem. **2016**, 12, 2099-2103. DOI: [10.3762/bjoc.12.199](#)

(14) Independence from the Sequence of Single-Electron Transfer of Photoredox Process in Redox-Neutral Asymmetric Bond-Forming Reaction

Tomohito Kizu, [Daisuke Uraguchi](#), Takashi Ooi

J. Org. Chem. **2016**, 81, 6953-6958. DOI: [10.1021/acs.joc.6b00445](#)

〔学会発表〕(計 39 件)

(1) 浦口 大輔 「*P*-スピロ型キラルアミノホスホニウム骨格が拓く触媒化学」

第 45 回有機典型元素化学討論会

朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター, 2018 年 12 月 13~15 日, 新潟市

(2) 浦口 大輔 「キラル有機カチオン触媒による多重選択性の同時制御」

第 13 回プロセス化学ラウンジ

富士フィルム和光純薬株式会社 湯河原研修所, 2018 年 11 月 30 日, 熱海市

(3) 浦口 大輔 「有機イオンペアが織りなす反応場を使った有機合成」

CSJ フェスタ 2018 フェスタ企画 テーマ企画: これぞ日本が誇る有機合成化学! ~ 多彩な反応から暮らしに役立つ製品開発まで ~

タワーホール船堀, 2018 年 10 月 24 日, 東京都

(4) [Daisuke Uraguchi](#) 「Molecular Design, Synthesis, and Asymmetric Catalysis of a Hexacoordinated Chiral Phosphate Ion」

International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS)

Kyoto University, 2018 年 8 月 25 日, Kyoto

(5) 浦口 大輔 「多官能性分子の合成戦略: *P*-スピロ型アミノホスホニウムイオンによる多重選択性制御」

第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム (MCS2017)

名古屋大学, 2017 年 10 月 25 日, 名古屋市

(6) 浦口 大輔 「キラル有機イオン対の触媒化学」

「第 2 回分子性触媒若手セミナー」

東京農工大学, 2017 年 10 月 17 日, 東京都

(7) [Daisuke Uraguchi](#) 「Betaine-Type Electron-Transfer Catalyst: Design and Application」

International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017

Hotel Continental Saigon, 2017 年 6 月 8-10 日, Ho Chi Minh City (HCMC), Vietnam

(8) 浦口 大輔 「デザイン型有機イオン対の触媒化学」

有機合成 2 月セミナー 有機合成のニュートレンド 2017

大阪科学技術センター, 2017 年 2 月 1-2 日, 大阪市

- (9) Daisuke Uraguchi 「Highly Stereoselective Transformations under the Catalysis of *P*-Spiro Chiral Tetraaminophosphonium Salts」
21st International Conference on Organic Synthesis (ICOS21)
Indian Institute of Technology, Bombay (IIT, Bombay), 2016 年 12 月 15 日, Mumbai, India
- (10) 浦口 大輔 「デザイン型有機イオンの力を活かした触媒化学」
CSJ フェスタ 2016 コラボレーション企画 文科省科研費 新学術領域研究「有機分子触媒」特別企画：有機分子触媒による未来型分子変換
タワーホール船堀, 2016 年 11 月 16 日, 船堀
- (11) 浦口 大輔 「キラルアミノホスホニウム塩を用いる触媒的分子変換」
分子研研究会 「若い世代が創る次世代型分子触媒の開発とその展望」
分子科学研究所, 2016 年 11 月 10-11 日, 岡崎

〔図書〕(計7件)

- (1) “Organic Molecular Catalysts in Radical Chemistry: Challenges Toward Selective Transformations”
Daisuke Uraguchi, Kohsuke Ohmatsu, Takashi Ooi
“*Molecular Technology: Synthesis Innovation, Volume 4*” H. Yamamoto and T. Kato Eds. Wiley-VCH; 163-197 (2019)
- (2) 「多機能型キラルオニウム塩の設計に基づく高選択的分子変換」
大松 亨介, 浦口 大輔, 大井 貴史
“*有機分子触媒の開発と工業利用*” シーエムシー出版; 50-63 (2018)
- (3) 「有機イオン対の触媒化学：構造に由来する機能発現」
浦口 大輔, 大松 亨介, 大井 貴史
ケミカルタイムズ 2018, (2), 19-25.
- (4) 「有機分子触媒の化学 - 「輪」をもって尊しとなす - 」
浦口 大輔, 大井 貴史
現代化学 2017, 558(9), 52-56.
- (5) 「[5.5]-*P*-スピロ型キラルテトラアミノホスホニウム塩を用いる触媒的分子変換」
浦口 大輔, 大井 貴史
Wako Organic Square 2017, 59(3), 2-5.
- (6) 「イオン対を中心とした不斉塩基触媒」
浦口 大輔, 大井 貴史
“CSJ カレントレビュー「有機分子触媒の化学」” 日本化学会; 109-117 (2016)
- (7) “Site-Selective Conjugate Addition through Catalytic Generation of Ion-Pairing Intermediates”
Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi
“*Topics in Current Chemistry: Site Selective Catalysis*” T. Kawabata Ed. Springer; 55-84 (2016)

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称：キラルボラート塩及びその製造方法
発明者：大井 貴史, 浦口 大輔
権利者：国立大学法人名古屋大学
種類：C 0 7 F 5 / 0 2
番号：特願 2018-221395
出願年：2018 年
国内外の別：国内

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。