

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02714

研究課題名(和文) 高反応性カチオン種の制御を志向した非配位性キラルアニオンの触媒化学

研究課題名(英文) Chemistry of weakly-coordinating chiral anion for controlling highly reactive cationic species

研究代表者

浦口 大輔 (Uraguchi, Daisuke)

北海道大学・触媒科学研究所・教授

研究者番号：70426328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：プロキラルカチオンおよびカチオンラジカル種の立体制御が、求核力をもたない非金属アニオン触媒(有機分子触媒)によって高いレベルで達成できることを初めて実証した。具体的には、ピナフチルジアミンから簡単に合成できる非常に堅牢な構造を備えたキラルボラートを合成し、プロトン化駆動型プリンズ環化反応および[3+2]光環化反応において高い触媒性能を発揮することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬合成等において重要なキラル化合物を得るために必要なプロキラルカチオンを経る立体選択的分子変換に有効な非金属触媒(有機分子触媒)を生み出した。本触媒を用いると例えば、カチオン性の光触媒を協働させることで脂環式 - アミノ酸の不斉合成が初めて可能になる。本研究により多様なカチオンと安定な塩(イオン対)を形成できるキラルアニオンに立体制御能を付与できることを実証したことで、イオン反応を用いる物質生産に新たな可能性を拓いた。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated feasibility of precise steric control of prochiral cation and cation radical species by non-nucleophilic, non-metallic anion catalysts (organic molecular catalysts). Specifically, we have synthesized a binaphthylidiamine-derived chiral borate ion with very robust structure and demonstrated its high catalytic performance in protonation-driven Prince cyclization and [3 + 2] photocycloaddition.

研究分野：有機化学

キーワード：有機分子触媒 イオン対 ラジカル反応 光触媒反応 不斉合成

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

電子豊富な化学種と電子不足の化学種の間には結合を作ること、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る。すなわち、電荷を帯びた化学種(イオン性化学種)は最も身近でシンプルな反応活性種と位置付けられ、これを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。このため、イオン性化学種の制御を目指した触媒開発は古くから試みられ、特に反応性アニオン種をそのままの形で制御できるキラルなカチオン性触媒に関する研究が注目されている。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、様々な試みのかいなく今世紀に入るまで全くと言ってよいほど成功していなかった。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およびキラルアニオンを備えたカチオン性金属触媒といった、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。しかし、既存システムのアニオンはピナフトールから誘導されたキラルリン酸ジエステルイオンに代表されるような、ヘテロ原子-水素結合をもつ Brønsted 酸の共役塩基にほぼ限られ、適用できる反応系に制限がある。すなわち、共役塩基型のアニオンはヘテロ原子上に電荷が局在化し易く本質的に求核力をもつため、カチオンの反応性が高い場合に対イオンと結合を形成しイオン性を失ってしまう点に問題を有している。これに対し、触媒置換基をかさ高くするなどの方法による求核力の抑制が試みられているが、触媒活性部位への基質の接近も同時に阻害されるために反応速度が犠牲になりやすいうえに、結局のところ活性部位近傍でカチオンが生成するために結合を形成してしまうなど問題の根本的な解決には至っていない。従って、様々なプロキラルカチオンを触媒的に制御し望みの分子を自在に合成するためには、新たな戦略に基づくキラルアニオン触媒系の整備が必要とされている。つまり、力量あるキラルアニオン触媒系を見出すことができれば、イオン対を触媒とする化学に陰陽の両輪が揃い、反応性イオン種の自在制御への道が拓けると期待される。

### 2. 研究の目的

改めて教科書を紐解くまでもなく、カチオン性中間体を経る分子変換は有機分子を合成するための最も基本的な手法として汎用され、様々な立体・化学・位置選択的な反応が開発されてきた。しかし、そのほとんどは基質制御の反応であり、触媒制御の反応は意外なほど少ない。10年ほど前から、キラルなアニオンの触媒化学が進展を見せ始め、結合形成の絶対立体配置の制御に有効な触媒システムが提案されるようになってきているが、利用できるカチオン種はイミニウムやオキシニウムのような比較的安定なものに限られている。これは、アニオン種が本来的にも求核力が高反応性カチオン種を経る反応への展開を妨げていることに起因する。本研究では、高反応性カチオン種とも安定なイオン対を形成する非配位性アニオンによる反応制御を実現し、広範なカチオン種の振る舞いを統一的に理解した反応設計を可能にする学理の構築を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究で目標とする、「既存のキラルアニオンを適用し難い高反応性カチオンの制御の実現」を基盤として非配位性キラルアニオン触媒の特性を明確化するまでに残されている課題として、未だ整理されていないキラルアニオンによる遷移状態構造の規定原理の講究と、新たな触媒構造あるいは反応系を論理的に設計するための学理の構築が挙げられる。そこで、既に比較的安定なカチオン種の立体制御への有効性を確認済みの独自のキラル非配位性アニオンを武器に、段階的に高反応性イオン種の制御に挑む。研究初期はモデル反応系を用いた検討から触媒構造と選択性の相関について知見を集積し、最終的にカチオンと明確な相互作用をもたないキラルアニオンによる立体制御の適用範囲と作用機序を明らかにする。

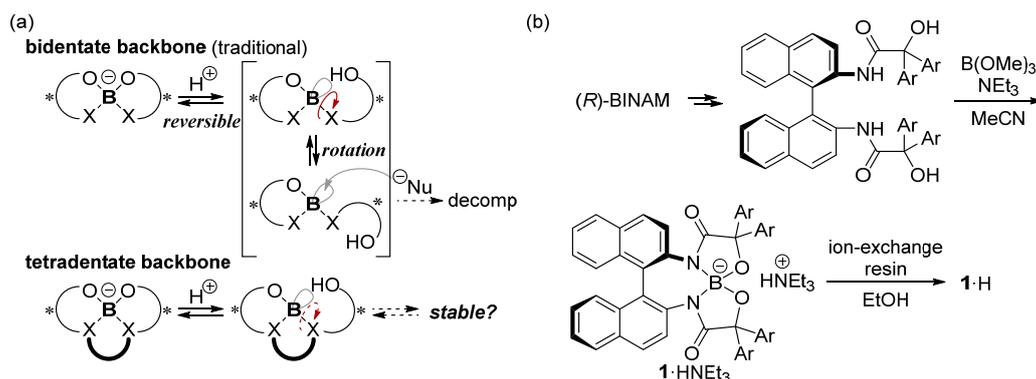
### 4. 研究成果

#### ①高堅牢性キラルボラートの創製とカチオン制御能の実証

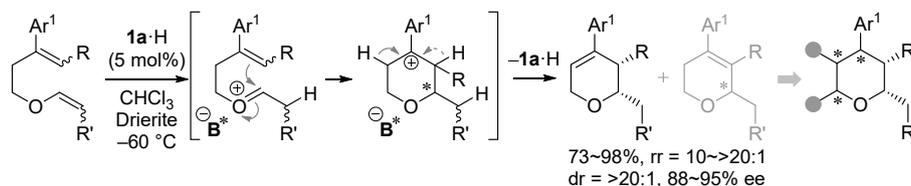
現在汎用されるキラルアニオンのほぼ全てがヘテロ酸の共役塩基であり、ヘテロ原子上に局在化した電荷のために本質的に求核力をもつことが、様々なプロキラルカチオンを触媒的に制御し望みの分子を自在に合成するための障害になっていると考え、求核力をもたないキラルアニオンの創製を目指した。本研究では、代表的な非配位性アニオンのひとつであるボラートの不安定性を構造修飾により克服することで、カラム等の一般的な単離精製に耐える高堅牢性キラルボラートを初めて生み出し、そのプロトン塩が高性能なキラル Brønsted 酸触媒として働くことを実証した。

具体的にはまず、既存の二座配位子をもつボラートの分解過程に含まれるヘテロ-ホウ素結合の回転を四座配位子の採用により阻害すれば、ホウ素の空軌道があらわにならず求核攻撃を経た分解を防ぎ得ると想定した。設計したボラート **1** は、ピナフチルジアミン由来のアミドアルコールとホウ酸エステルから容易に得られ、期待通りシリカゲル精製に耐える安定性を有し

ていた。また **1** は、イオン交換樹脂を用いる簡便な操作で対イオンを交換できる。なお、興味深いことに、一般に非配位性アニオンのプロトン塩は不安定とされているが、本ボラートのプロトン塩 **1·H** は常温空气中で数か月保存しても目立った純度低下は見られなかった (500 MHz,  $^1\text{H}$  NMR)。

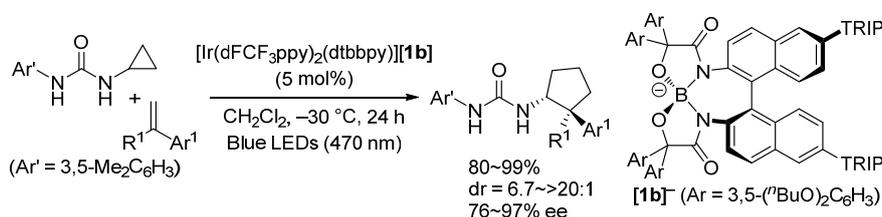


調製した **1·H** は高性能な Brønsted 酸触媒として働き、合成化学的な価値を念頭に置いて新たに設計したプロトン化駆動型 Prins 環化反応において高い選択性を発現する。本反応では、立体選択性に加えて中間体カルボカチオンからの脱プロトン化方向に関わる位置選択性を制御しなければならないが、構造最適化した **1a·H** (Ar = 3,5-*t*Bu<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) を用いると、ほぼ完全な選択性が得られた。本反応は、**1·H** の触媒機能評価のためのモデル反応としてだけでなく、光学活性多置換ヒドロピラン類を与えるユニークな手法を提供するものとして価値をもつ。



## ②キラルイリジウムボラートを光触媒とする立体選択的[3+2]環化付加反応

①にて開発したキラルボラート **1** が光触媒を用いる酸化還元反応条件に耐え得る堅牢性をもつことを見出し、ラジカルイオン種を経る分子変換の遷移状態制御にキラルイオン対触媒の考え方をもち込むことで高立体選択的光環化付加反応が可能になった。ここでは、イオン間相互作用に加えてラジカルカチオン種にアニオン捕捉能を付与するために配向基を利用することが、高い選択性を得るための鍵である。すなわち、キラル触媒と適切な配向基を導入した基質との間に働く非共有結合性相互作用によって組み上がる複合体から反応性ラジカル中間体を生成させる戦略に基づき、モデルシステムとしてアミノシクロプロパンとスチレン類の[3+2]ラジカル付加環化反応における立体制御を達成した。本反応では、カチオン性イリジウム錯体[**Ir**]<sup>+</sup>とキラルボラートイオン **1** を組み合わせたキラルイオン対 [**Ir**]**1** を光触媒とし、酸化還元活性のある配向基としてウレア基をもつアリアルシクロプロピルウレアを基質とすることで、光触媒と基質の水素結合を介して超分子型イオン対の形成に続く励起イリジウム錯体による一電子酸化と三員環の開裂を経て生じるディストニックラジカルカチオンがアルケンと立体選択的に環化付加する。



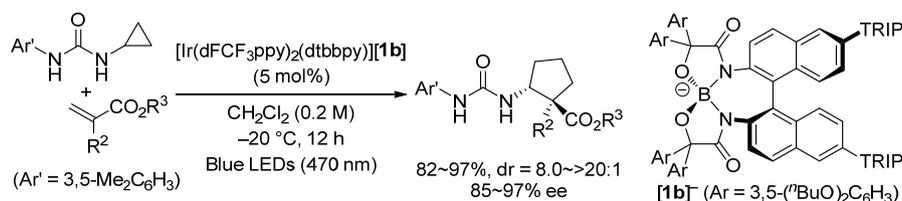
立体選択性を獲得するためには基質がもつウレア配向基とキラルボラートの適度な配位性が重要であり、窒素上をメチル化して水素結合能を減じた基質やジアリール部位 (Ar) に電子供与性の置換基をもたないボラートを用いた場合には、著しく立体選択性が損なわれる。また、配向基として利用したウレア部位は立体選択性を損なうことなく簡便にアミノ基へと変換できるため、本法は合成化学的にも価値ある変換になり得る。加えて、金属を媒介とした触媒的イオン反応の分野では古くから汎用されてきた一方で、反応性の高いラジカル中間体の反応経路や立体化学を規定する手段にはあまり用いられて来なかった配向基の化学に新たな可能性を提示した成果と位置付けられる。

### ③キラルイリジウムボラートを光触媒とする $\alpha$ -4 級アリサイクリック $\beta$ -アミノ酸の合成

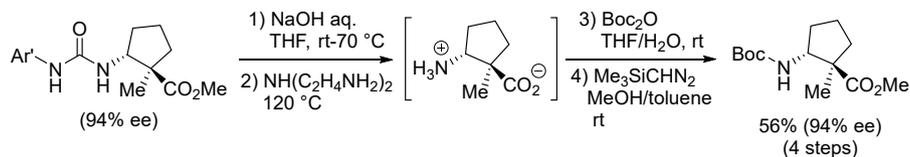
$\beta$ -アミノ酸は、 $\beta$ -ペプチドやペプチドミメティクスの基本構成成分であるだけでなく、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質をはじめとする生理活性化合物の部分構造にも多く含まれていることから、薬理学的特性および複雑化合物の合成中間体としての有用性をもつ分子として注目されている。また、環状構造や 4 級炭素を有するアミノ酸は、その剛直な骨格を活かして人工ペプチドの三次元構造の規定に用いられることもある。このような背景から、様々な位置に置換基を有する非環状および環状の 4 級  $\beta$ -アミノ酸を立体選択的に得るための合成法の開発が多く化学者により進められてきた。しかし、アミン官能基とカルボン酸官能基の両方が脂肪族環状炭化水素に隣接して結合しているアリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸は、隣り合う 2 つの立体中心の絶対立体化学と相対立体化学を同時に制御することが本質的に困難であるため、有機合成化学の観点から挑戦的な標的化合物であると認識されている。実際、既存のアリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸の触媒的不斉合成法は非常に限られており、立体化学の定まった 2 つの不斉中心を同時に制御しながら  $\alpha$ -4 級アリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸を与える触媒的反応は未だ開発されていない。

そこで、②で開発した不斉光触媒反応を立体選択的な  $\alpha$ -4 級アリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸の合成へと応用した。これは、本光触媒環化反応における中間体であるシクロプロピルウレア由来のディストニックラジカルカチオンは電子豊富な求核性末端アルキルラジカルとしての挙動を示すため、求核的ラジカルとの相性が良い電子不足アルケンである  $\alpha$ -置換アクリル酸エステルが本触媒系に適用できるとの予測に基づく。また、反応生成物が 5 員環型  $\alpha$ -4 級  $\beta$ -アミノ酸誘導体となることから、本反応系がアミノ酸類の触媒的不斉合成の新たな手法になり得る点も魅力的である。

実際には、アリールシクロプロピルウレアと  $\alpha$ -置換アクリル酸エステルであるメタクリル酸メチルを基質として、キラルイオン対型光触媒  $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})][\mathbf{1b}]$  存在下に青色 LED を照射すると付加環化反応が円滑に進行する。また、反応温度や濃度を最適化することで  $\alpha$ -4 級アリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸誘導体を良好な収率および立体選択性で得られる条件が確立できた。本反応における  $\alpha$ -置換アクリル酸エステルの適用範囲は広く、様々な置換基を導入したエステル類に対して一様に高い立体選択性で収率良く進行する。



また、反応生成物である付加環化体から、簡便な操作で対応する  $\beta$ -アミノ酸が得られる。すなわち、付加環化体のエステル部位を含水テトラヒドロフラン中で水酸化ナトリウムを作用させてけん化した後、ジエチレントリアミンを加えて 120 °C で加熱するとウレア部分が除去されて無保護の  $\beta$ -アミノ酸が得られる。



本研究により、独自に開発した不斉光触媒反応が  $\alpha$ -4 級アリサイクリック  $\beta$ -アミノ酸の不斉合成に応用可能であることが示されたことは、立体化学的に規定された脂環式  $\beta$ -アミノ酸へのアクセス性を高め、新規機能性  $\beta$ -ペプチドやペプチドミメティクスの開発に大きく貢献すると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uraguchi Daisuke, Ooi Takashi	4. 巻 79
2. 論文標題 Catalysis of Chiral Iminophosphorane for Simultaneous Control of Multiple Selectivity: Experimental and Theoretical Investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 406 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kato Kohsuke, Uraguchi Daisuke, Ooi Takashi	4. 巻 100
2. 論文標題 o-Quinone methide with overcrowded olefinic core as a catalytically-active surrogate of triarylmethyl cation for dehydridative oxidation of benzylic alcohols under aerobic photoirradiation conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132459 ~ 132459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uraguchi Daisuke	4. 巻 79
2. 論文標題 Believe in the Power of Molecules	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 696 ~ 698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.696	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimura Yuto, Uraguchi Daisuke, Ooi Takashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Catalytic asymmetric synthesis of 5-membered alicyclic $\alpha$ -quaternary $\beta$ -amino acids via [3 + 2]-photocycloaddition of $\alpha$ -substituted acrylates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1744 ~ 1747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00126D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uraguchi Daisuke, Kato Kohsuke, Ooi Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 o-Quinone methide with overcrowded olefin component as a dehydration catalyst under aerobic photoirradiation conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 2778 ~ 2783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC06240E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uraguchi Daisuke, Kimura Yuto, Ueoka Fumito, Ooi Takashi	4. 巻 142
2. 論文標題 Urea as a Redox-Active Directing Group under Asymmetric Photocatalysis of Iridium-Chiral Borate Ion Pairs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19462 ~ 19467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Yuto, Onai Ryota, Uraguchi Daisuke, Ooi Takashi	4. 巻 56
2. 論文標題 Redox-regulated divergence in photocatalytic addition of -nitro alkyl radicals to styrenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11014 ~ 11017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC04821F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uraguchi Daisuke, Ueoka Fumito, Tanaka Naoya, Kizu Tomohito, Takahashi Wakana, Ooi Takashi	4. 巻 59
2. 論文標題 A Structurally Robust Chiral Borate Ion: Molecular Design, Synthesis, and Asymmetric Catalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 11456 ~ 11461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202001637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 キラル有機イオン対の触媒化学
3. 学会等名 2021年度有機合成化学協会九州山口支部講演会「合成有機化学のフロンティア」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 非求核的キラルアニオンの触媒化学：O,N,N,O型四座配位子をもつキラルポラートの創製と機能評価
3. 学会等名 統合物質創製化学研究推進機構 第6回国内シンポジウム「物質創製化学の精密戦略」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 非求核的キラルアニオンの触媒化学：O,N,N,O型四座配位子をもつキラルポラートの創製と機能評価
3. 学会等名 第13回有機触媒シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 有機イオン対の触媒化学
3. 学会等名 第434回触媒科学研究所コロキウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 有機イオン対の触媒化学
3. 学会等名 日本化学会年会特別企画「分子空間を活用した精密有機合成と機能創製」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 カチオンの制御を担う非求核的キラルアニオンの創製
3. 学会等名 生産技術・商品開発ディビジョン講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦口 大輔
2. 発表標題 有機イオン対の触媒化学
3. 学会等名 先端化学研究部 有機合成化学ミニシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 浦口 大輔, 大井 貴史	4. 発行年 2022年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 216
3. 書名 有機光反応の化学	

1. 著者名 Kohsuke Ohmatsu, Daisuke Uraguchi, Takashi Ooi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 656
3. 書名 Supramolecular Catalysis New Directions and Developments	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------