

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20350018

研究課題名(和文) キラルホスホニウム塩の構造制御を基盤とする触媒機能創出と実践的不斉合成への活用

研究課題名(英文) Molecular Design and Synthetic Applications of Chiral Aminophosphonium Salts

研究代表者：

大井 貴史 (001 TAKASHI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：80271708

研究成果の概要(和文)：アミノホスホニウム塩の安定性と中心構造に着目し、これまで合成例さえほとんど知られていなかったキラルなテトラアミノホスホニウム塩の創製と応用に取り組んだ。その結果、水素結合部位(N-H)をもつ単一の基本骨格から独自の分子設計によって(1)共役塩基であるトリアミノイミノホスホランの有機強塩基触媒作用、(2)機能性イオン対型均一系触媒作用、(3) *N*-アルキル型アミノホスホニウム塩の相間移動触媒作用、(4)アリールアミノホスホニウムカチオンのブレンステッド酸触媒作用という多様で、しかも合成化学的価値の高い機能を引き出し、それらを活かした高立体選択的な炭素-炭素及び炭素-ヘテロ(リン、窒素)結合反応を実現した。

研究成果の概要(英文)：A series of P-spiro chiral tetraaminophosphonium salts have been designed and synthesized as a new class of organic molecular catalysts, and their inherent abilities to exert four different, synthetically relevant asymmetric catalyses have been brought out through the unique molecular design on a single core structure,  $N_4P^+$ . Further, these catalyses have been applied to the development of various C-C, C-P, and C-N bond-forming reactions, in which the remarkably high catalytic performances and stereocontrolling abilities of the chiral tetraaminophosphonium salts have been successfully demonstrated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：有機化学、不斉合成、ホスホニウム塩、酸・塩基触媒、分子認識

## 1. 研究開始当初の背景

化学は、分子の言葉で物質・生命世界を理解する基幹学問として人類社会に貢献し、生活の質的向上をもたらしてきた。特に、未知なる物質創製の基盤となる有機合成化学は、炭素資源の効率的利用や、医薬品・機能性材料に代表される高付加価値化合物を世に送り出す上で中心的な役割を担い、物質科学の発展をリードしてきた。しかし、21世紀を迎え

た現在、一層顕在化する環境破壊、エネルギー資源の枯渇に加え、地球規模での爆発的人口増加に伴う食料補給、衛生管理といった未曾有の課題に直面しており、これらの解決も他ならぬ化学の責任と捉えるべきであろう。この観点から、様々な物質生産を支える化学合成においても、用いる元素、分子の構造、原子効率、反応媒体などを考慮した本質的な転換を図り、今世紀に求められる持続型

社会の実現に向けた新たなパラダイムを創り出さなければならない。そのためには、決定的な反応性・選択性を低環境負荷型のプロセスとして実現し得る触媒創製のための基礎研究が不可欠である。このような認識の高まりと同時に、活性中心に金属原子を持たない低分子キラル有機触媒の開発研究が脚光を浴び、国内外を問わず多数のグループの精力的な取組みにより、近年著しい進歩を遂げている。その中で、有機イオン対であるオニウム塩の触媒作用はユニークな位置を占め、主に両親媒性を活かした相間移動条件下での反応制御に用いられてきた。水の存在下穏和な条件で実施でき、大量スケールへの移行にも適するため工業化しやすいという合成化学的優位性は明確だが、初期の研究は天然アルカロイド由来の分子骨格に依存していたため、その価値が十分認知されていなかった。我々は、純粋に化学的手法による分子設計の重要性を早い時期から見抜き、 $C_2$ 対称なキラルテトラアルキルアンモニウム塩を創製することで相間移動触媒を用いた不斉合成に新局面を切り拓くとともに、その後一気に活発化した世界的な研究展開を主導してきた。一方で、オニウム塩のアニオン部位に塩基性・求核性を持たせ、対カチオンとの協同作用に基づく均一系分子触媒としての機能を期待するという概念に基づいた反応開発が極めて限られていた中、キラルアンモニウムビフルオリドのデザインを機軸とするアプローチにより、今後の大きな広がりを見せる成果を挙げてきた。しかし、キラルオニウム塩を有機分子触媒とする化学を有機合成化学の中で改めて位置づけてみる時、その潜在的な可能性にもかかわらず、依然として特定の触媒作用・反応様式を標的とした従来の枠組みの中にあることを否定できない。この事実の背景には、立体化学も含めて構造の明確に定まったキラルカチオンの自在合成については柔軟な設計の困難さと、静電的相互作用のみによって結びついた有機イオン対であるオニウム塩の三次元構造と触媒機能の相関を正確に理解するための学理の欠如という本来的な問題が横たわっている。我々は、これまでの研究成果を土台としてこの問題に斬り込むため、武器となる分子としてアミノホスホニウム塩に着眼した。当初これが分子触媒として働き得るかは未知であったが、独自に設計・合成したP-スピロ型のキラルテトラアミノホスホニウム塩から発生させたトリアミノイミノホスホランの光学活性有機強塩基触媒としての機能創出に初めて成功し、オニウム塩の構造制御と新たな触媒機能を合理的に結びつける手がかりを掴んだ。

## 2. 研究の目的

本研究では、この成果を飛躍的に発展させるため、キラルホスホニウム塩の精密な分子設計と均一・不均一系での触媒機能の創出を総合的に行い、新規かつ多彩な高選択的炭素-炭素、炭素-ヘテロ結合形成反応の開拓へと結実させることを目的とした。具体的には、光学活性アミン、ジアミン類とハロゲン化リン化合物から一挙に基本骨格を合成できるキラルテトラアミノホスホニウム塩を鍵構造に据え、(1) 共役塩基であるトリアミノイミノホスホランの塩基性に基づいた触媒作用、(2) 対アニオンの機能性を積極的に取り入れた均一系触媒作用、(3) 二相系での相間移動触媒作用、(4) アリアルアミン骨格の導入によるキラルブレンステッド酸触媒作用の創出、という四つの指針に沿って分子構造を組み上げ、各系の特徴を活かした、実践的場での利用に耐え得る不斉合成法の案出を図った。初期段階の統一した方針として、アミノ酸を筆頭とする含窒素キラル素子の不斉合成に注力し、反応開発が触媒の構造多様性の飛躍的拡大に直結する「自己構造多様化型」のシステムを構築することとした。これを基盤とし、有機合成の根幹をなす諸反応への適用、さらには新たな結合形成反応の開発を推し進めるという戦略を取った。この過程で、自在な分子修飾を武器にキラルアミノホスホニウム塩に内在する触媒機能を完全に引き出すことで、オニウム塩の触媒作用に対する既成概念を打破り、その合成化学的力量と適用範囲の広がり进行を明らかにすることを強く意識した。同時に、イオン対の分子構造と望みの反応における反応性・選択性との関係を浮き彫りにするとともに触媒設計のための一般的な方法論の確立につなげ、今世紀の分子触媒化学に全く新しい潮流を生み出すことを目指した。

## 3. 研究の方法

キラルテトラアミノホスホニウム塩の合成法を改善し、(1)有機強塩基触媒作用、(2)機能性イオン対型均一系分子触媒作用、(3)相間移動触媒作用、(4)ブレンステッド酸触媒作用の創出という四つの指針に沿った分子設計を行い、各系の特徴を活かした高選択的結合形成反応の開発に取り組んだ。

## 4. 研究成果

研究の出発点から予定期間である3年間、3. 研究の方法欄にも記載した四つの具体的な指針に沿ってキラルアミノホスホニウム塩の分子設計と構造制御を行い、それに基づく触媒機能の創出と不斉合成への応用研究を一貫して推進することで、それぞれ以下にま

とめるような成果を得た。

(1) トリアミノイミノホスホランの強塩基触媒作用の創出と応用：独自に設計・合成したキラルなテトラアミノホスホニウム塩と強塩基 (KOBU<sup>4</sup>) から調製されるトリアミノイミノホスホランの構造を決定するとともに、それを触媒とするヘンリー反応の機構をNMRなどの分光学的手法を駆使して詳細に検討し、当初想定した触媒サイクルの妥当性を裏づけた。さらに、イミノホスホランをアルデヒド類のヒドロホスホリル化反応に適用し、有機強塩基触媒としての特徴を明確にした。ここでの最も重要な知見は、イミノホスホランの共役酸であるアミノホスホニウムカチオンが二重水素結合供与能を有することが、真の求核種であるホスファイトアニオンの寄与と反応性の増大に必須であるということである。ここまでの成果を基盤とし、キラルなイミノホスホランの有機強塩基触媒としての可能性を追究する中で、先例のないアセチレンアルデヒド類の高アンチ及びエナンチオ選択的ヘンリー反応の開発、及びそれを鍵段階とする生理活性化合物及び有用医薬中間体の短段階での触媒的不斉合成を達成した。一方で、アセチレンケトン類の立体選択的ヒドロホスホリル化反応の実現にも成功している。

(2) 機能性イオン対型均一系触媒作用の創出と応用：有機アニオンとのキラルイオン対としてアミノホスホニウムカルボキシラートを創製し、アズラクトンとN-スルホニルイミンとの直截的マンニッヒ反応に適用することで、アニオンの構造と反応性の相関を明らかにすると同時に、 $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミノ酸の不斉合成を実現した。この成果を出発点に、イオン対協奏型触媒作用のさらなる展開を目指してアミノホスホニウムフェノキシドを創製しX線結晶構造解析により三次元構造を明らかにしたところ、これが中性分子であるフェノール2分子を組み込み、イオン間相互作用と水素結合に支えられた高次のネットワーク構造を自発的に形成することを見出した。さらに、このキラル有機小分子会合体が、2位無置換アズラクトンの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和N-アシルベンゾトリアゾールへの共役付加反応の良好な触媒として機能し、しかも、会合体構成要素すべての構造が高立体選択性の発現に密接に関与することを明確に示すことができた。初期の段階では、この複合体の溶液中での挙動は不明であったが、低温でのNMR測定によって詳細な検討が可能であることがわかり、カチオン部位の共役塩基であるイミノホスホランに対するフェノール類の当量を調整するだけで、3種類の異なる会合体を選択的に発生させ得ることを見出し、キラル有機小分子会合体触媒の構造多様性の

拡張に成功した。さらに、溶液中での会合体形成が溶媒の極性の影響を強く受けることも明らかにし、この知見を、2位無置換アズラクトンのニトロオレフィンへの立体選択的共役付加反応の実現につなげた。

(3) キラル相間移動触媒作用の創出と応用：テトラアミノホスホニウム塩の相間移動触媒機能を確認するとともにN-アルキル型の触媒を創製し、アズラクトンのアルキル化反応による四置換 $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成を達成した。さらに、ここで見出した系をペプチドの官能基化へと拡張し、アズラクトンがアシル供与体であることを活かした、N最末端以外の保護基を必要としない、ペプチド主鎖への光学活性四置換 $\alpha$ -アミノ酸の自在導入法を開発した。同時に、N-アルキル型のテトラアミノホスホニウム塩を相間移動触媒とするアズラクトンのアルキル化反応の適用範囲について詳細に検討し、四置換 $\alpha$ -アミノ酸の不斉合成法としての現状での有効性と適用限界を明らかにした。ここでの知見を踏まえてさらなる展開を図るためには、本触媒の構造修飾が必須であると考え、母体となるキラルジアミンの簡便な不斉合成法を確立した。また、これによって得られる触媒の評価を、チアゾロン誘導体のアルキル化反応において行い、選択性向上のための端緒を掴んだ。

(4) キラルブレンステッド酸触媒作用の創出と応用：芳香族アミンを母体とするN-H型ホスホニウム塩にブレンステッド酸としての機能を求め、非配位性アニオンとしてテトラアリアルボレートを持つものを合成した。これをニトロアルケンへのアリアルアミンの共役付加反応に適用し、構造と触媒活性との関係を精査した。さらに、この構造活性相関についての情報を基にビナフチルジアミンからキラルなブレンステッド酸触媒を設計し、高立体選択性の獲得に成功した。このキラルなN-H型アリアルアミノホスホニウム塩のブレンステッド酸触媒作用は、ニトロアルケンへのアリアルチオールとの立体選択的共役付加反応にも有効であることを明らかにし、生成物の分子変換によって、光学活性タウリン誘導体の不斉合成法を提供できる可能性を示した。ここからさらに、ブレンステッド酸性の向上を図るため、本触媒の中心骨格の4つの窒素原子の内の2つを酸素原子に置換したホスホニウム塩を新たに合成し、三次元構造に関する知見を得た。加えて、この分子が高いプロトン供与能を有するという特徴を活かし、 $\alpha$ -アミノ酸から誘導したケテンジシリルアセタールの触媒的不斉プロトン化反応を開発した。

## 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 16 件 : すべて査読有)

- ① Catalytic Asymmetric Direct Henry Reaction of Ynals: Short Syntheses of (2S,3R)-(+)-Xestoaminol C and (-)-Codonopsinines, Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562-7565.
- ② Catalytic Asymmetric Protonation of  $\alpha$ -Amino Acid-Derived Ketene Disilyl Acetals Using P-Spiro Diaminodioxaphosphonium Barfates as Chiral Proton, Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12240-12242.
- ③ Site-directed Asymmetric Quaternization of Peptide Backbone at C-Terminal Azlactone, Uraguchi, D.; Asai, Y.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 733-737.
- ④ Asymmetric Synthesis of  $\alpha, \alpha$ -Disubstituted- $\alpha$ -Amino Acids via Enantioselective Alkylation of Azlactones under Biphasic Conditions Using P-Spiro Chiral Tetraaminophosphonium Salts as a Phase-Transfer Catalyst, Uraguchi, D.; Asai, Y.; Seto, Y.; Ooi, T. *Synlett*, **2009**, 658-660.
- ⑤ Generation of Chiral Phosphonium Dialkyl Phosphite as a Highly Reactive P-Nucleophile: Application to Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes, Uraguchi, D.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3836-3837.
- ⑥ Chiral Arylamino-phosphonium Barfates as a New Class of Charged Brønsted Acid for the Enantioselective Activation of Nonionic Lewis Bases, Uraguchi, D.; Nakashima, D.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7242-7243.
- ⑦ Chiral Organic Ion Pair Catalysts Assembled Through a Hydrogen-Bonding Network, Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *Science*, **2009**, *326*, 120-123.
- ⑧ Diastereo- and Enantioselective Direct Henry Reaction of Pyruvates Mediated by Chiral P-Spiro Tetraaminophosphonium salts, Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Sakaki, S.; Ooi, T. *Chem. Lett.*, **2009**, *38*, 1052-1053.
- ⑨ Synthesis of Chiral

Tetraaminophosphonium Chlorides from N-BOC  $\alpha$ -Amino Acid Esters, Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ueki, Y.; Ito, T.; Ooi, T. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1081-1085.

- ⑩ Chiral Tetraaminophosphonium Carboxylate-Catalyzed Direct Mannich-Type Reaction, Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088-14089.

[学会発表] (計 14 件)

- ① Molecular Design of Chiral Tetraaminophosphonium Salts and Their Unique Asymmetric Catalyses, Ooi, T. The International Symposium on Advancing the Chemical Sciences 1<sup>st</sup> (ISACS1), San Francisco, USA, 2010.7.9.
- ② Design of Chiral Tetraaminophosphonium Salts as an Organic Molecular Catalyst for Selective Chemical Synthesis, Ooi, T. Lecture Tour for Asian Core Program Lectureship Award, Academia Sinica, National Chiao Tung University, and National Tsing Hua University, Taipei and Hsinchu, Taiwan, 2009.12.13-17.
- ③ Design of Chiral Tetraaminophosphonium Salts and Their Unique Asymmetric Catalyses, Ooi, T. 2009 Workshop on Organometallic Chemistry, Kyushu University, Fukuoka, 2009.10.28.
- ④ Molecular Design and Synthetic Applications of Chiral Tetraaminophosphonium Salts, Ooi, T. The 19th Symposium on Optically Active Compounds, Nagai Memorial Hall, Tokyo, 2009.10.23.
- ⑤ アミノホスホニウム塩の分子設計に基づく触媒機能創出と応用, 大井貴史, 理研シンポジウム: 第4回「有機合成化学のフロンティア」, 理化学研究所 和光研究所, 和光, 2009.7.3.
- ⑥ Toward Asymmetric Synthesis of Oligopeptides Site-Specifically Incorporating Chiral  $\alpha, \alpha$ -Dialkyl- $\alpha$ -Amino Acid Residues, Ooi, T. UK/Japan Symposium on Asymmetric Catalysis, Kyoto University, Kyoto, 2008.12.8-9.
- ⑦ Molecular Design and Synthetic Utilities of Chiral Organic Ion Pair Catalysts, Ooi, T. 5th Annual Japanese-German Frontiers of Science Symposium, Atrium Hotel Mainz, Germany, 2008.10.31-11.2.

- ⑧ アミノホスホニウム塩の分子設計に基づく触媒機能創出と不斉合成への活用, 大井貴史, 北海道大学グローバル COE シンポジウム「触媒的不斉合成の最先端」, 北海道大学, 札幌, 2008.10.24.
- ⑨ Chiral Ammonium Betaines: Design and Application as an Enantioselective Organic Base Catalyst, Ooi, T. 3rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia under Asian Core Program (ICCEOA-3), Liu Ying Hotel, Hangzhou, China, 2008.10.19-23.

[図書] (計 4 件)

- ① シンコナルカロイド型相間移動触媒, 大井貴史, *進化を続ける有機触媒*, 丸岡啓二 編, 2009年, 第2部, 第2章.
- ② 光学活性な炭素の三角形を作る—Corey-Chaykovsky 反応と親電子剤活性化法の組み合わせ, 浦口大輔, 大井貴史, *化学*, 2008年, 63, 66-67.
- ③ Cinchona-derived Chiral Phase-Transfer Catalysts for Amino Acid Synthesis, Ooi, T. In *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; WILEY-VCH: Weinheim, 2008; Chapter 2, pp 9-33.
- ④ Chiral Quaternary Ammonium Fluorides for Asymmetric Synthesis, Shirakawa, S.; Ooi, T.; Maruoka, K. In *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*; Maruoka, K., Ed.; WILEY-VCH: Weinheim, 2008; Chapter 9, pp 189-206.

[その他]

ホームページ等

<http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/06-II-3/ooiken/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大井 貴史 (OOI TAKASHI)  
名古屋大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号: 80271708

(2) 研究分担者

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  
大松 亨介 (OHMATSU KOHSUKE)  
名古屋大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号: 00508997

(3) 連携研究者 なし