

THE CHEMICAL TIMES

2018 No.2(通巻248号)

ISSN 0285-2446

特集 有機分子触媒

- キラル相間移動触媒としての丸岡触媒®及び関連触媒の開発 _____ 丸岡 啓二 **02**
- 有機超強塩基触媒が拓く新たな炭素-炭素結合生成反応 _____ 近藤 梓 **08**
寺田 眞浩
- チオ尿素・アリールボロン酸ハイブリッド触媒の開発 _____ 竹本 佳司 **14**
- 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 **19**
大井 貴史
- **トピックス** 実用的な水素移動型還元的アミノ化触媒の開発 _____ 渡辺 正人 **26**



キラル相間移動触媒としての丸岡触媒[®]及び関連触媒の開発

Design of Maruoka Catalyst[®] and Related Catalysts as Chiral Phase-Transfer Catalysts

京都大学大学院理学研究科 教授 **丸岡 啓二**
 Keiji Maruoka (Professor)
 Graduate School of Science, Kyoto University



キーワード

相間移動触媒、アミノ酸、ペプチド

01 | はじめに

近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ減らし、いわゆる環境にやさしい化学合成、環境にやさしい触媒・反応の設計を目指してより良い環境を作るためにグリーン・ケミストリーへの取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを主に目指してきた有機合成化学の分野でも、資源を無駄遣いしてきた従来のやり方から質の転換が求められている。特に天然資源の少ないわが国では、資源を有効利用しつつ環境調和型の有機合成を進める必要がある。ところが、20世紀後半に急速に発達したキラル触媒は、生体触媒に加え、そのほとんどが金属元素に不斉要素を持った配位子を配位結合させたキラル金属触媒であった。一方、興味深いことに、このような金属を用いないキラル触媒としての有機分子触媒は既に1970年代に使われていたものの、約30年間研究の表舞台には登場しなかった。しかし、2000年頃、複数の研究論文を契機として、有機分子触媒研究者の興味の熟成が大爆発を起こした。この観点から、私どもは1999年以来、金属を使わないキラル有機分子触媒の分子設計に取り組んでいる。本稿では、特に実用的な観点も考慮した高性能キラル相間移動触媒としての丸岡触媒[®]や簡素化丸岡触媒[®](図1)とそれらの関連した触媒の創製と活用について概説する。

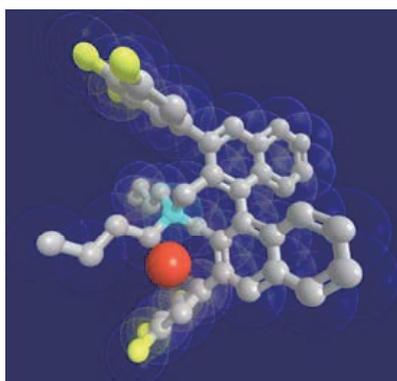


図1 簡素化丸岡触媒[®]

02 | 古典的な相間移動触媒反応

エーテル合成においては、塩基性条件下、アルコールとハロゲン化アルキルから調製するWilliamson合成が著名である。通常、強塩基(NaOH)でアルコールの脱プロトン化を行い、アニオンを生成させて求電子剤(塩化ベンジル)とのS_N2置換反応が行われる。しかしながら、収率向上や溶解性などの点から、通常、DMFやDMSOなどの非プロトン性極性溶媒を用いる必要がある。これらは高沸点のために除去が難しく、また比較的高価なため大量合成には向いていない。そこで、第四級アルキルアンモニウム塩としての相間移動触媒を利用すると、有機化合物と水の二相系での反応が可能になり、温和な条件下で反応が円滑に進行し、後処理も容易になる(図2)¹⁾。

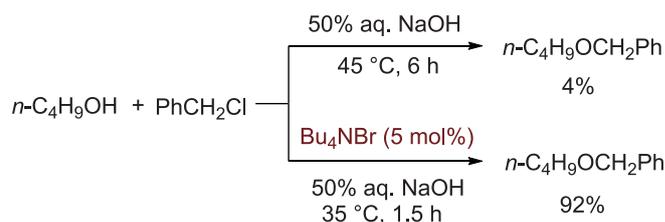


図2 相間移動触媒を用いるエーテル合成

このように、相間移動反応は、水溶液中、常温、常圧、開放系で行なえるため、極めて工業化しやすい反応システムである^{2), 3)}。しかも、金属を使わないテトラアルキルアンモニウム塩を触媒として用いるため、地球環境にやさしい無公害型反応プロセスとなる。しかしながら、従来、相間移動触媒の化学では、ほとんどの場合、塩基性条件下での反応が取り扱われてきた。私どもは、この相間移動触媒の反応が、塩基性条件下だけでなく中性条件下でも行うことが可能なら、この領域の更なる発展につながるのではないかと考え、それらの可能性について検討した。

03 | 塩基性条件下での不斉相間移動反応

3-1. 丸岡触媒®及び簡素化丸岡触媒®の開発と光学活性 α -アルキルアミノ酸合成への応用

これまでキラル相間移動触媒として有効なものほとんどが天然由来のシンコナルカロイド誘導体に限られており、これらは常に触媒設計における制限(通常は、図3の黄色部分のみ修飾が可能)や触媒自体の分解(ホフマン脱離など)などの欠点を有していた⁴⁾⁻⁹⁾。こういった問題の抜本的な解決を図るため、(i)キラル源として両鏡像体が入手可能である;(ii)合理的な触媒設計の観点からC₂対称軸を導入する;(iii)ホフマン脱離をひき起こす β -水素が無い系を構築する、という三大前提で次世代型のキラル相間移動触媒の創製に取り組んだ。そして、市販の安価なキラル有機分子としての光学活性(R)-及び(S)-ビナフトールから独自の発想に基づいて第四級スピロアンモニウム型キラル相間移動触媒のデザインを行ない、スピロ型キラル相間移動触媒(R,R)-**1**体及び(S,S)-**1**体を調製した¹⁰⁾⁻¹²⁾。

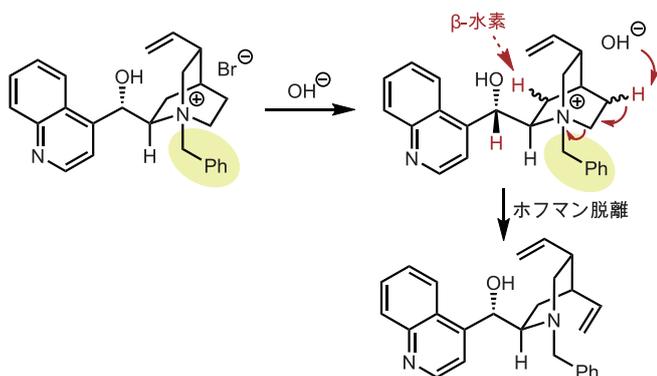


図3 シンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒

このキラル相間移動触媒**1**を1モル%(基質の100分の1の量)用いて、最も簡単なアミノ酸であるグリシンの誘導体**2a**の不斉アルキル化反応を行うと、(R,R)-**1**体からは天然型のアミノ酸**3**が、一方、(S,S)-**1**体からは非天然型のアミノ酸**4**が得られる。この際、エナンチオ選択性は、触媒**1**のアリール置換基(Ar)に大きく依存する。すなわち、アリール置換基がフェニル基やナフチル基に較べて、3,5-ジフェニルフェニル基や3,4,5-トリフルオロフェニル基を導入したキラル相間移動触媒**1d**や**1e**は、グリシン誘導体の不斉アルキル化反応において極めて高いエナンチオ選択性、一般性を有することが判り、ほとんどの場合、98~99% eeという極めて高いエナンチオ選択性が認められた¹²⁾。このようにキラル触媒を使い分け、しかも各種のアルキルハライド(R-X)と組み合わせるだけで、無数の天然型、及び非天然型のアミノ酸が合成できることになる(図4)。これらの手法を利用すると、生理活性アミノ酸であるパーキンソン病の治療薬L-ドーパ、抗生物質L-アザチロシン、ACE拮抗剤などが容易に合成できる。本キラル触媒は実用性の点で産業界からも注目を集めており、既に海外・国内試薬メーカーから「丸岡触媒®(Maruoka Catalyst®)」として、本キラル触媒の商品化、販売が行なわれている。

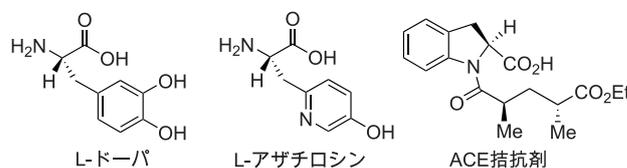
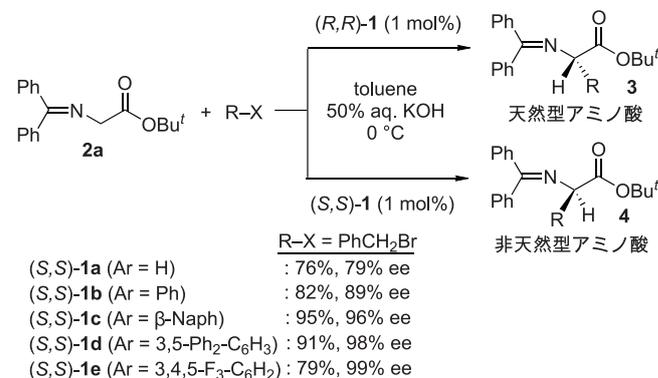
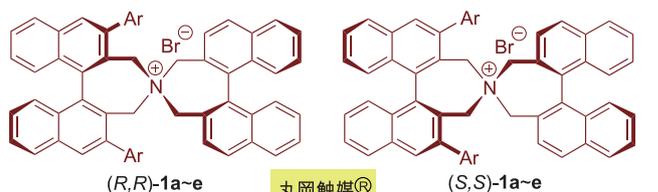


図4 丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

スピロ型キラル相間移動触媒**1**は、ふたつの異なる光学活性ビナフトル基を含んでいる。実用的見地からこのようなスピロ型キラル相間移動触媒における構造の簡素化を試み、三成分連結法を駆使して、鍵中間体となる光学活性3,3'-ジプロモ-2,2'-ビナフトルジカルボン酸、市販の第二級アミンおよびアリールポロン酸から容易に簡素化されたキラル相間移動触媒を合成する方法を開発した。特に、ジブチルアミンと3,4,5-トリフルオロフェニルポロン酸から導かれた触媒**5**をグリシン誘導体**2a**の不斉アルキル化反応に適用したところ、触媒活性が極めて高いことが判り、わずか0.01~0.05モル%の触媒量でも反応が円滑に進行し、しかも優れたエナンチオ選択性が得られることを見出した(図5)^{13), 14)}。現在、この簡素化触媒**5**を用いて、光学活性アリルグリシンを始め各種の人工アミノ酸合成の事業化が国内メーカーで進んでおり¹⁵⁾、また、海外・国内試薬メーカーからは、「簡素化丸岡触媒®(Simplified Maruoka Catalyst®)」として市販されている。

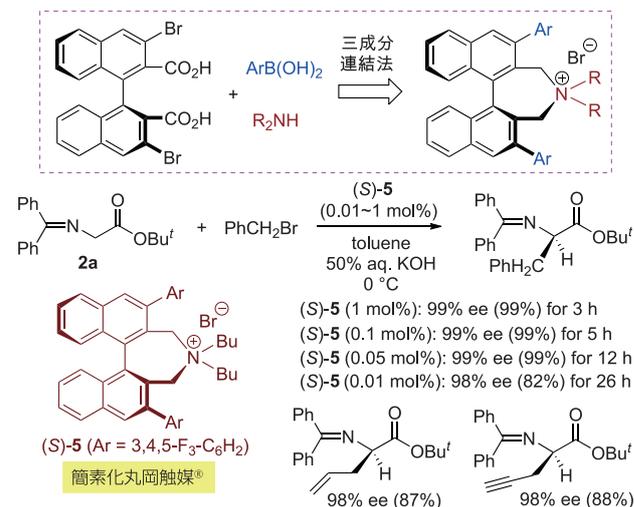


図5 簡素化丸岡触媒®を用いる実用的な光学活性 α -アミノ酸の合成

続いて、キラル相間移動触媒**1**を用いた反応系をさらに実用的なものにするため、反応機構の考察を基に、助触媒としてのアキラル相間移動触媒の添加効果について検討した。その結果、アキラル相間移動触媒として18-クラウン-6-エーテルを添加することで反応速度が劇的に増進し、わずか0.05 mol%の触媒**1d**を用いることで、エナンチオ選択性を損なうことなく反応が円滑に進行することを見いだした(図6)¹⁶。

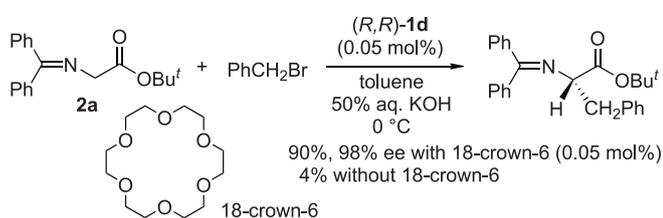


図6 不斉相間移動反応におけるアキラル相間移動触媒の添加効果

また、従来のマグネティック・スターラーによる攪拌の代わりに、ローター型のホモジナイザーを固体-液体の二相系の不斉相間移動反応の攪拌に適用した。ホモジナイザーの大きな攪拌速度に加えて、ホモジナイザーにより固体塩基を粉砕して表面積が大幅に増加された結果、固体-液体の二相系の反応において著しい加速効果が認められた(図7)¹⁷。

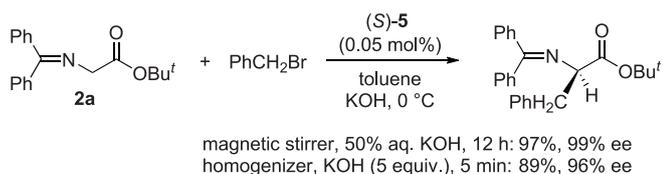


図7 不斉相間移動反応におけるホモジナイザーの加速効果

3-2. α,α -ジアルキルアミノ酸の実用的合成

光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸は天然に存在しないが、ペプチド修飾や酵素阻害剤あるいは不斉合成におけるキラル素子として高い潜在需要を持っている。このため、私どもは光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸の最も直截的な不斉合成手法の開発に取り組んだ。すなわち、グリシン誘導体**2b**にキラル相間移動触媒**1e**を用い、二種の異なるアルキルハライドを順次加えることにより同一容器内で一挙に不斉二重アルキル化反応が進行する。得られたジアルキル化体は、酸処理によって容易に光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸へと導ける(図8)¹¹。この手法の利点は、二種の異なるアルキルハライドの加える順序を入れ替えれば、同じキラル触媒を用いて両方のエナンチオ生成物が合成できることである。また、簡素化触媒**5**を用いて、アラニンやバリン等の α -アルキルアミノ酸の不斉モノアルキル化によっても、実用的に光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸が得られる¹⁵。この手法を利用すると、L-メチルドーパや新規PET診断薬 [¹⁸F]AA-7などが容易に合成できる。

国内メーカーでは、「丸岡触媒®」や「簡素化丸岡触媒®」の側鎖を変化させることによって類縁型の各種触媒をセットにして販売しており、人工アミノ酸合成だけでなく、他の有用化合物の合成にも利用されている(図9)¹⁵。また、丸岡触媒®や簡素化丸岡触媒®で合成した各種の人工アミノ酸は、10種類から20種類をワンセットにして販売されており、新しい医薬用ペプチド合成のための原料として利用されている。

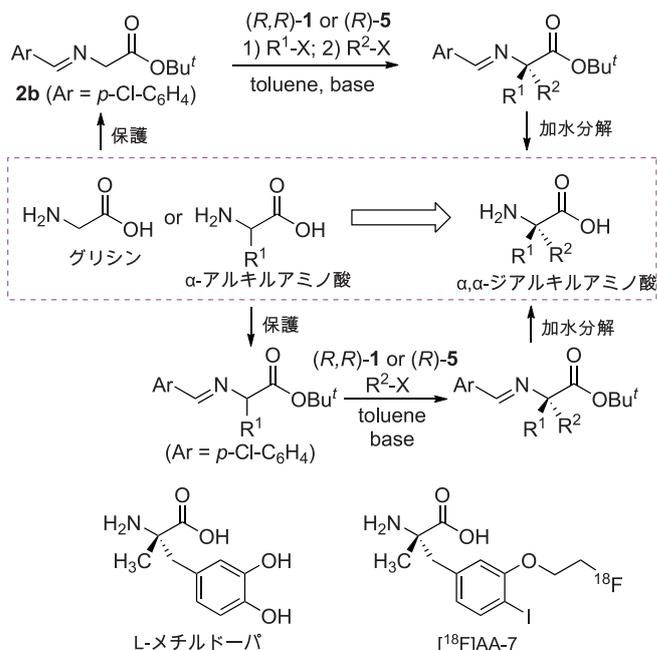


図8 光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸の実用的不斉合成



図9 丸岡触媒®の類縁体セット及び人工アミノ酸のフリーセット(10品目~20品目)

3-3. ペプチド類の末端官能基化

さて、グリシンや α -置換アミノ酸の*tert*-ブチルエステルを出発とした不斉合成反応をアミドにも拡張できれば、ペプチドの末端アルキル化も可能になり、本法の有用性がさらに広がることが期待される。試みにジペプチドのベンジル化をテトラブチルアンモニウムブロミドの存在下で行うと、ほとんど選択性が見られなかった。一方、キラル触媒を用いると、触媒の絶対配置とジペプチドの絶対配置との相性が問題になる。ここでは、L体のアミノ酸を含む基質に対しては、(S,S)-**1**型触媒がマッチする。特に、3,5位にかさ高い*tert*-ブチル置換基をもつフェニル基を導入した(S,S)-**1f**やさらに伸張した(S,S)-**1g**を用いると選択性が97% deまで向上する^{18, 19}。この触媒(S,S)-**1g**は、オリゴペプチド類の選択的末端アルキル化にも適用でき、高いジアステレオ選択性が発現することを見いだした(図10)。

3-4. 不斉アルドール合成

グリシンエステルとアルデヒドとのアルドール反応によって生成する β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、生理活性ペプチドの重要なキラルユニットとして、また、不斉合成におけるキラル素子としても有用である。従来、こういった β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は、酵素L-トレオニナルドラーゼを用いて極微量合成されていたが、実用的見地からはほど遠いものであった。しかしながら、スピロ型キラル相間移動触媒(R,R)-**1h**の2モル%存在下、トルエン/1%水酸化ナトリウム水溶液の二相系でグリシンエス

ウム水溶液を用いて、スルホニルイミン(R = cyclohexyl)の触媒的不斉ストレッカー反応を試みたところ、高い選択性でシアノ化物が得られた(83%; 89% ee)。さらに、キラル相間移動触媒**6b**を用いると、エナンチオ選択性は95% eeまで向上した²³⁾。

04 | 中性条件下で使える キラル相間移動触媒

光学活性ビナフチル基由来の簡素化キラル相間移動触媒**5**をさらに官能基化することにより、より進化した触媒を設計することが可能になる。例えば、近年、一連の二官能性キラル相間移動触媒**7**をいくつかデザインすることにより、興味深い結果を得ている。特に、二官能性キラル触媒(**S**)-**7a**を活用すると、塩基を使わない中性反応条件下での不斉相間移動反応が可能になることを見出している。このユニークな反応を可能にしているのは、キラル触媒の構造と水を主溶媒として用いた点である。もとより、最も望ましい環境調和型の実践的有機合成プロセスとしては、水を主溶媒とする中性反応条件下、金属フリーの触媒を用いて原子効率の良い反応を開発することであろう。こういった観点から、私どもは水を主溶媒としたオキシインドールの不斉共役付加反応が中性条件下で円滑に進行することを見出し、共役付加体を高エナンチオ選択的に得ることに成功した(図14)²⁴⁾。

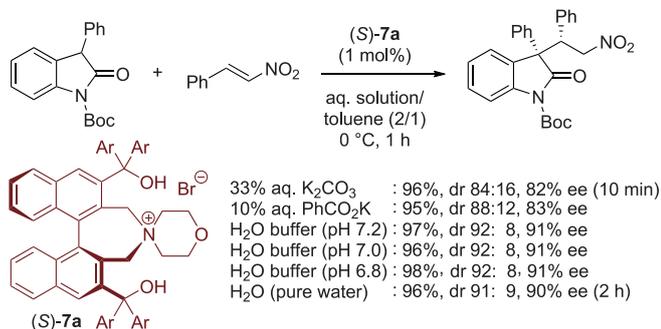


図14 二官能性キラル相間移動触媒を用いる
中性条件下での不斉共役付加反応

この二官能性キラル相間移動触媒**7**を水溶媒系で用いる中性条件下での反応系は、オキシインドールの不斉共役付加反応のみならず、ニトロオレフィンへの不斉共役アミノ化やニトロエステルのマレイミドへの不斉共役付加反応にも適用可能であることが判った(図15)^{25),26)}。

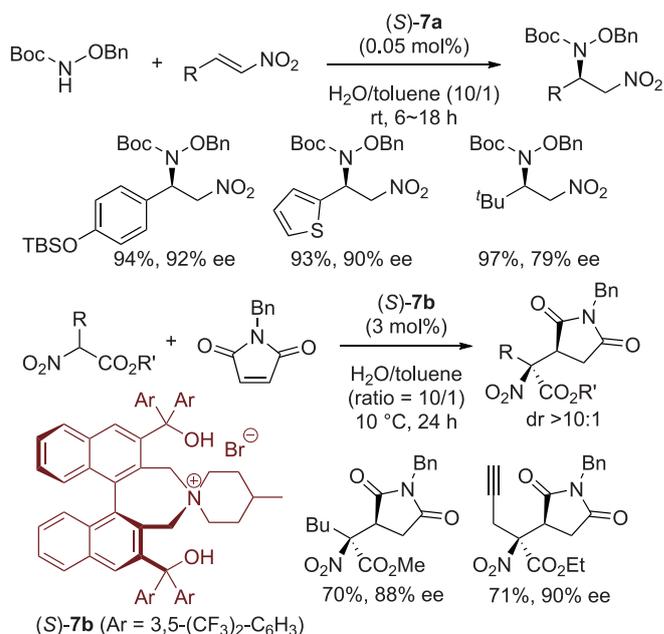


図15 二官能性キラル相間移動触媒を用いる中性条件下での不斉変換反応

光学活性ホスフィン、遷移金属錯体の光学活性配位子として汎用されており、今では多種多様な光学活性ホスフィンが市販されている。これらの光学活性ホスフィンから容易に誘導できる第四級ホスホニウム塩をキラル相間移動触媒として利用できるなら、多彩な有機触媒を生み出すことが可能になる。例えば、光学活性ホスフィン配位子(**S**)-**8**から誘導できる第四級ホスホニウム塩(**S**)-**9**を用いて、オキシインドールの不斉共役付加反応に適用したところ、3,5-ジニトロベンジル基を有する(**S**)-**9**が最も良い結果を与えることを見いだした(図16)²⁷⁾。

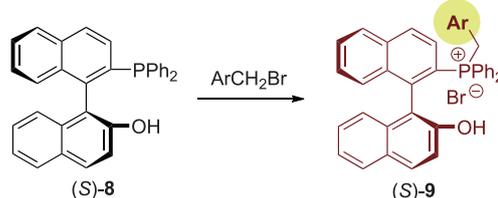
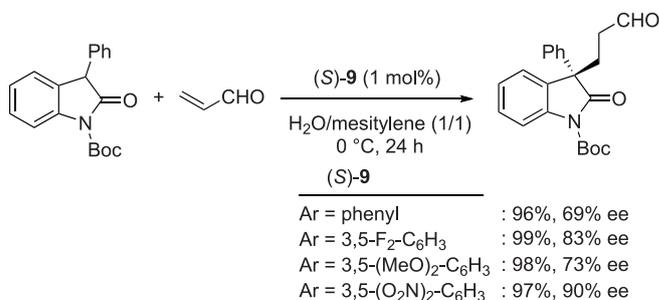


図16 光学活性ホスフィン配位子由来の二官能性キラル相間移動触媒を用いる中性条件下での不斉共役付加反応

参考文献

- 1) H. H. Freedman, R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **16**(38), 3251-3254 (1975).
- 2) Y. Sasson, R. Neumann, Eds. *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, (Blackie Academic & Professional, London, 1997).
- 3) M. E. Halpern, Ed. *Phase-Transfer Catalysis : ACS Symposium Series 659*, (American Chemical Society, Washington DC, 1997).
- 4) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **107**(12), 5656-5682 (2007).
- 5) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(23), 4222-4266 (2007).
- 6) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichimica Acta* **40**(3), 77-86 (2007).
- 7) K. Maruoka, T. Ooi, T. Kano, *Chem. Commun.* **15**, 1487-1495 (2007).
- 8) K. Maruoka, *Org Process Res Dev* **12**(4), 679-697 (2008).
- 9) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(16), 4312-4348 (2013).
- 10) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **121**(27), 6519-6520 (1999).
- 11) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **122**(21), 5228-5229 (2000).
- 12) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **125**(17), 5139-5151 (2003).
- 13) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(10), 1549-1551 (2005).
- 14) M. Kitamura, S. Shirakawa, Y. Arimura, X. Wang, K. Maruoka, *Chem Asian J* **3**(8-9), 1702-1714 (2008).
- 15) 長瀬産業株式会社, NAGASEの非天然アミノ酸ライブラリー, <https://www.nagase.co.jp/pharma/pdf/catalog.pdf> (参照 2018-1-25).
- 16) S. Shirakawa, K. Yamamoto, M. Kitamura, T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(4), 625-628 (2005).
- 17) T. Kano, Y. Aota, K. Maruoka, *Adv. Synth. Catal.* **358**(18), 2996-2999 (2016).
- 18) T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(5), 579-582 (2003).
- 19) K. Maruoka, E. Tayama, T. Ooi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101**(16), 5824-5829 (2004).
- 20) T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(23), 4542-4544 (2002).
- 21) T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(31), 9685-9694 (2004).
- 22) T. Ooi, S. Fujioka, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(38), 11790-11791 (2004).
- 23) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(8), 2548-2549 (2006).
- 24) R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(46), 16620-16621 (2009).
- 25) L. Wang, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50**(23), 5327-5330 (2011).
- 26) S. Shirakawa, S. J. Terao, R. He, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **47**(38), 10557-10559 (2011).
- 27) S. Shirakawa, A. Kasai, T. Tokuda, K. Maruoka, *Chem Sci* **4**(5), 2248-2252 (2013).

有機超強塩基触媒が拓く 新たな炭素-炭素結合生成反応

Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Realized
by Organosuperbase Catalyst

東北大学大学院理学研究科 助教 **近藤 梓**

Azusa Kondoh (Assistant Professor)
Graduate School of Science, Tohoku University

東北大学大学院理学研究科 教授 **寺田 眞浩**

Masahiro Terada (Professor)
Graduate School of Science, Tohoku University



キーワード

有機分子触媒、有機超強塩基、炭素-炭素結合生成

01 | はじめに

アミンに代表されるブレンステッド塩基性を有する有機分子(有機塩基)を触媒として用いる炭素-炭素結合生成反応は、有機合成における最も基本的かつ有用な触媒的分子変換反応のひとつであり、古くから有機合成に汎用されてきた。近年では環境調和型の有機分子触媒反応のひとつとして注目を集め、特に不斉修飾を施した有機塩基を触媒として用いるエナンチオ選択的な反応の開発、すなわち『触媒反応の不斉化』を目指した研究が盛んに行われている¹⁾。この反応は一般に、有機塩基触媒によるプロ求核剤(基質)の脱プロトン化によるアニオン性の求核剤(炭素アニオン種)の発生を起点として進行する(図1)。まず、プロ求核剤に対し触媒を作用させると、脱プロトン化によりアニオン性の求核剤とカチオン性の触媒の共役酸が生じる。続いて、求核剤が求電子剤に付加することで結合生成が起こり、新たなアニオン性の中間体が生じる。最後に、この中間体が触媒の共役酸によりプロトン化されることによって生成物を与えるとともに触媒が再生する。この方法論による反応の設計・開発における出発点となるのは「どのようなアニオン性の求核剤をいかにして発生させるか」ということである。これは用いる有機塩基触媒のもつ塩基性に大きく依存する。なぜなら、先にも述べた通り、触媒によるプロ求核剤の脱プロトン化を起点として反応が進行するからである。しかしながら、一般に触媒として用いられる有機塩基は総じて塩基性が低いため、多くの触媒系においてプロ求核剤として適用可能な化合物は活性メチレン化合物やニトロアルカンなどの酸性度が高い化合物に限られている。このことが有機塩基触媒を用いて新たな反応を開発する際の大きな障壁となっており、先にも触れた『触媒反応の不斉化』は大きく進展してきているのに対し、『新たな求核剤を用いた新たな触媒反応の開発』は十分に進んでいないのが現状である。よってこの障壁を打ち破り、求核剤の適用範囲を大幅に拡充する新たな触媒系の開拓が求められている。実際、

ごく最近になって強塩基性のアルカリ金属アミド(厳密には有機塩基ではないが)を触媒として用いることで、従来の触媒系では適用が困難であった酸性度が低いプロ求核剤を用いた炭素-炭素結合生成反応が開発されてきている^{2),3)}。

我々は有機塩基としては極めて高い塩基性を有し、『有機超強塩基』として知られているホスファゼン塩基(イミノホスホラン塩基)に着目し、従来の触媒系では適用が困難であった求核剤の発生を起点とする新たな炭素-炭素結合生成反応の開発を行っている。本稿では、我々がこれまでに開発した『不斉有機超強塩基触媒』による比較的酸性度が低いプロ求核剤を用いたエナンチオ選択的付加反応および強塩基性のホスファゼン塩基を触媒として用いることで達成した[1,2]-ホスファ-ブルック転位による極性転換型の求核剤の発生を鍵とする炭素-炭素結合生成反応について述べる。

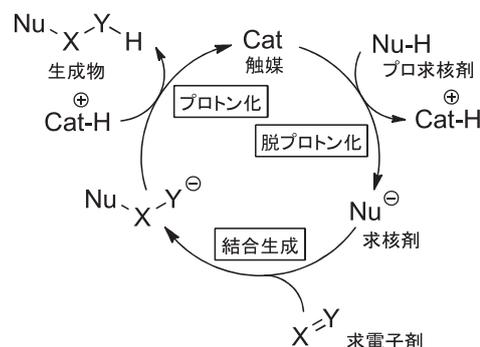


図1 一般的なブレンステッド塩基触媒サイクル

02 | 不斉有機超強塩基触媒の開発と炭素-炭素結合生成反応への利用

2-1. キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒の開発

不斉有機塩基触媒として最も汎用されているのはキラル第三級アミン類である。特に最近では、第三級アミン部位とともに基質認識部位としてチオウレアなどの二重水素結合ドナー部位を触媒分子に導入した二官能性の不斉有機塩基触媒を用いた

エナンチオ選択的付加反応の開発研究が幅広く展開されている。その一方で、第三級アミン類の塩基性はDMSO中の pK_{BH^+} が9程度と非常に低いため、これらを触媒とする反応に適用可能なプロ求核剤は酸性度が高い化合物に限られている。この問題に対し、近年第三級アミン類に比べてより高い塩基性を有する不斉有機塩基触媒が注目を集めている。グアニジン⁴⁾⁻⁶⁾やP1-ホスファゼン^{7),8)}などの有機塩基としては比較的高い塩基性を有する化合物群に不斉修飾を施した触媒に加え、キラルジアミノシクロプロペンイミン触媒⁹⁾やイミノホスホランとチオウレアを組み合わせた二官能性強塩基触媒¹⁰⁾など多彩な不斉有機塩基触媒が開発されている。そして、これらの触媒の塩基性を生かした優れた分子変換反応が報告されている。しかしながら、これらの『不斉有機“強塩基”触媒』と呼べる触媒群についてもDMSO中の pK_{BH^+} の値は16から17程度であり、幅広いプロ求核剤の適用に十分に高い塩基性を有しているとは言い難い。そのため、プロ求核剤の適用範囲のこれ以上の拡充は望めないのが現状である。

このような背景のもと、我々はエナンチオ選択的付加反応に適用可能なプロ求核剤の大幅な拡充を目指し、これまでにない強力な塩基性を付与した不斉有機塩基触媒の開発を行っている。特に、『有機超強塩基』と呼ばれる強塩基性のホスファゼン塩基(DMSO中の pK_{BH^+} が20以上)に着目し、それらを塩基性部位とする『不斉有機超強塩基触媒』の設計・開発に取り組んでいる。そして最近その一つとして、キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒 $\mathbf{1}$ を開発した(図2)^{11),12)}。この触媒の基本骨格であるビス(グアニジノ)イミノホスホランのDMSO中の pK_{BH^+} はおよそ23程度と見積もることができ、この触媒に匹敵する強塩基性を有する不斉有機塩基触媒は知られていない。この触媒は擬 C_2 対称性の[6.6]-*P*-スピロ型の中心骨格を有し、水素結合ドナー部位(N-H部位)と水素結合アクセプター部位(P=N部位：塩基性部位)が中心のリン原子周りの隣接した位置に導入されている。これにより、プロ求核剤の脱プロトン化により生じる触媒の共役酸が基質認識に有効な C_2 対称性の構造を持つとともに、二つのN-H水素によってアニオン性の求核剤と求電子剤を同時に認識し、立体制御の鍵とされる環状の遷移状態の形成が可能な触媒設計となっている。なお、不斉有機超強塩基触

媒としてのその高い機能はDMSO中の pK_a がおよそ25程度である2-アルキルテトラロンをプロ求核剤とする不斉 α 位アミノ化反応において、目的生成物を高収率かつ高エナンチオ選択性で与えたことにより確認された(図3)。

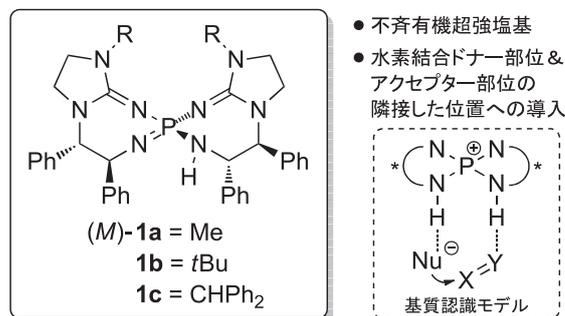


図2 キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒

2-2.1,3-ジチアン誘導体のイミンへのエナンチオ選択的付加反応

キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒 $\mathbf{1}$ の有用性をさらに拡充すべく、新たなエナンチオ選択的付加反応、特に炭素-炭素結合生成反応の開発に着手した。まず、適用するプロ求核剤として1,3-ジチアン誘導体に注目した。1,3-ジチアン誘導体の2位の脱プロトン化により生じる炭素アニオン種は、アシルアニオン等価体として利用可能な有機合成上有用な合成中間体である。単純な1,3-ジチアンはもとより、エステル基が2位に導入された誘導体においても、その酸性度は比較的低い(2-エトキシカルボニル1,3-ジチアンのDMSO中の pK_a の値は約21)。そのため、1,3-ジチアン誘導体を付加反応におけるプロ求核剤として用いる場合、求核剤となるアニオン種を化学量論量の強塩基を用いて事前に調製し、続いて求電子剤を加えて付加させるという方法が従来法として用いられてきた。特に、この方法を用いて光学活性化合物の合成を行う場合には、化学量論量の強塩基に加え、化学量論量の不斉補助基が必要であった。したがって、不斉触媒化を実現することができれば極めて有用性の高い反応系となると考えた。そこでキラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒 $\mathbf{1}$ を用い、2-アルコキシカルボニル1,3-ジチアンをプロ求核剤として用いたイミンへのエナンチオ選択的付加反応の検討を行った(図4)¹³⁾。その結果、窒素

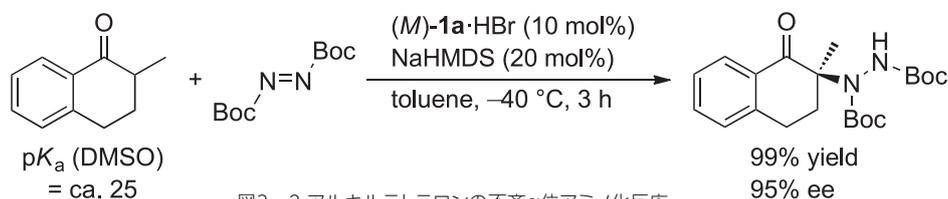


図3 2-アルキルテトラロンの不斉 α 位アミノ化反応

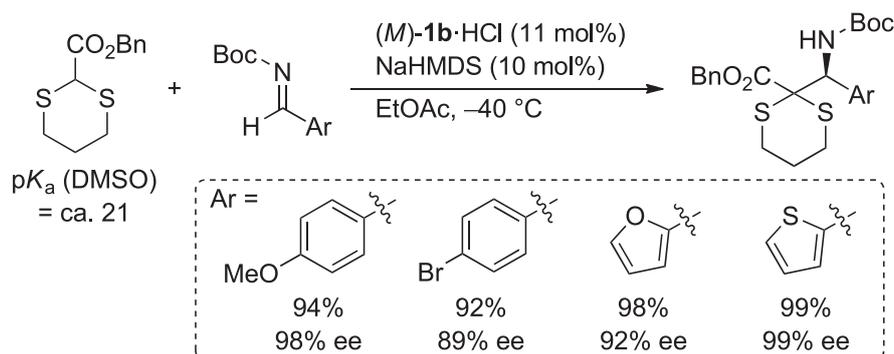
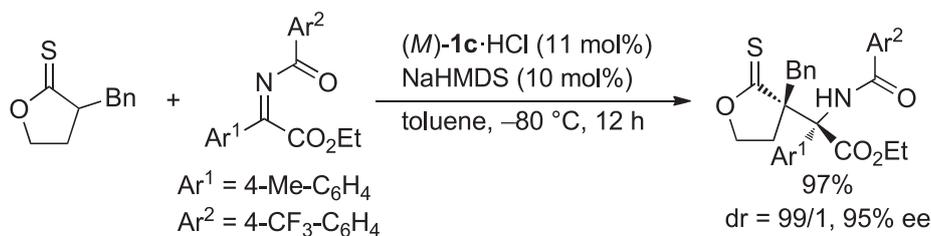


図4 2-アルコキシカルボニル1,3-ジチアンのイミンへのエナンチオ選択的付加反応

図5 チオラクトンと α -イミノエステルのエナンチオ選択的マンニヒ型反応

上にBoc基を有する芳香族イミンへの付加反応が、高収率かつ高エナンチオ選択性で進行することを見いだした。本反応には芳香環上に様々な官能基を有するイミンやフリル基やチエニル基などの複素芳香環を持つイミンを適用することができ、高収率かつ高エナンチオ選択性で付加生成物が得られた。

2-3. 隣り合う二つの第四級不斉中心の構築

次なる展開として、隣り合う二つの第四級不斉中心の構築を伴うジアステロ選択的かつエナンチオ選択的付加反応の開発に取り組んだ。隣り合う二つの第四級不斉中心は、様々な生物活性物質に含まれる骨格であるが、その触媒的な構築法は触媒系を問わずいまだ限られており、有機合成化学における挑戦的な課題の一つとなっている。不斉有機塩基触媒を用いてこのような骨格を構築する最も直接的な方法論は、三置換の炭素プロト求核剤のケトンまたはケチミンへのエナンチオ選択的付加反応である。そこで、予備検討において脱プロトン化に有機超強塩基触媒が必要であることが確認された α 位にアルキル基を有するチオラクトンをプロト求核剤として用い、 α -イミノエステルを求電子剤とするエナンチオ選択的マンニヒ型反応の検討を行った(図5)¹⁴⁾。種々反応条件の精査を行う中で、触媒上の置換基に加え、求電子剤である α -イミノエステルの窒素上の置換基が付加反応における立体選択性、特にジアステロ選択性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。そして窒素上に嵩高いベンズヒドリル基を有する触媒を用い、パラトリフルオロベンゾイル基を有する α -イミノエステルを求電子剤として用いることで、高ジアステロ選択性かつ良好なエナンチオ選択性で、第四級炭素を含む隣り合う二つの第四級不斉中心を構築することに成功した。

03 | [1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用した炭素-炭素結合生成反応

3-1. [1,2]-ホスファ-ブルック転位による極性転換型の求核剤の発生と利用

[1,2]-ホスファ-ブルック転位は α 位にホスホノ基を有するアルコキシドにおいて、ホスホノ基が炭素上から酸素上に[1,2]転位し、 α 位にホスフェート基を有する炭素アニオン種を生じる転位反応である。この転位を利用すれば、ケトン類を出発物質として用い、プレンステッド塩基触媒存在下、亜リン酸ジエステルを作用させることで、亜リン酸ジエステルのアニオン種の付加と[1,2]-ホスファ-ブルック転位の二段階からなる形式的な極性転換型のプロセスによる炭素アニオン種の触媒的な発生が可能である。我々はこの炭素アニオン種の触媒的な発生法を利用して、対応する化合物の酸性度が低く脱プロトン化による直接的な触媒反応への適用が困難な炭素アニオン種を求核剤とする炭素-炭素結合生成反応の設計・開発に取り組んできた(図6)^{15),16)}。そのなかで、多くの反応において強塩基性のホスファゼン塩基が優れた触媒として機能することが明らかとなってきた。

3-2. アミド/エステルエノラートを求核剤とする炭素-炭素結合生成反応

アミドやエステルは、 α 位プロトンの酸性度が比較的lowく、それらをプロト求核剤とする直接的な触媒的付加反応は非常に限られている。そこでまず、 α -ケトアミドあるいは α -ケトエステルを出発物質として用い、[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用して対応するエノラートを触媒的に発生させ、付加反応の求核剤として用いることを考えた。しかしながら、このような反応系を実現するには、いくつかの化学選択性の問題を克服する必要がある。まずエノラートの発生には、亜リン酸ジエステルのアニオン種が、求電子剤存在下で、 α -ケトカルボニル化合物のケト基

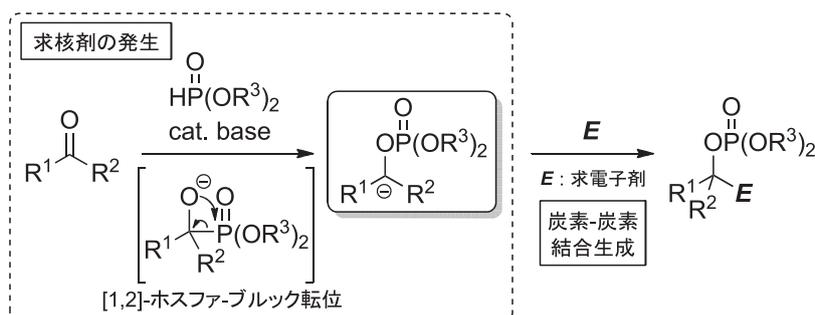


図6 [1,2]-ホスファ-ブルック転位による極性転換型の求核剤の発生

選択的に付加する必要がある。その一方で、生じたエノラートは、求電子的な α -ケトカルボニル化合物存在下で、求電子剤と選択的に炭素-炭素結合生成する必要がある。さらに、アミドやエステルのエノラートは高い塩基性を有しており、目的とする求電子剤との炭素-炭素結合生成と、プレンステッド塩基触媒の共役酸あるいは亜リン酸ジエステルをプロトン源とするプロトン化が競合する。仮にエノラートのプロトン化が起こった場合、生じるアミドやエステルの α 位プロトンの酸性度は低く、脱プロトン化によるエノラートの再生は困難である。したがって、目的とする求電子剤との炭素-炭素結合生成がプロトン化に優先して起こる必要がある。

これらの問題を考慮して、まずアルキニル- α -ケトアニリド**2**を基質とする分子内環化反応を設計した¹⁷⁾。ケト基に比べ求電子性が低いアルキンを求電子剤とすることで、亜リン酸ジエステルのアニオン種の付加はケト基選択的に起こる。一方で、[1,2]-ホスファ-ブルック転位により生じたエノラートのアルキンへの付加は分子内プロセスとなるため、分子間プロセスであるもう一分子の基質のケト基への付加やプロトン化よりも優先して起こると考えた。初期検討として**2**に対し、触媒量の種々のプレンステッド塩基存在下、DMSO溶液中、室温で亜リン酸ジエチルを作用させた(図7)。DBU (DMSO中の $pK_{BH^+} = 13.9$)¹⁸⁾やTBDなどの有機塩基を用いた場合には、エノラートは発生するものの環化反応は全く進行せず、プロトン化によるアミド**4**がほぼ定量的に得られた。これに対し、より塩基性の高いホスファゼン塩基を用いたところ環化反応が進行し、特に強塩基性のホスファゼン塩基であるP2-*t*Bu ($pK_{BH^+} = 21.5$)やP4-*t*Bu (pK_{BH^+}

= 30.3)を用いた場合に目的とするジヒドロキノロン誘導体**3**が良好な収率で得られた。一方*t*BuOKなどの無機塩基を用いた場合には、P2-*t*Buを用いた場合に比べ低収率に留まった。なおコントロール実験により、アミド**4**が分子内環化反応における反応中間体ではないことを確認している。すなわち、本反応においては、[1,2]-ホスファ-ブルック転位により生じたエノラートからの直接的な環化により**3**が生成しており、[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用したエノラートの発生法の有効性が示された。

次に、2位および2'位にケトエステル部位とアルキン部位を有するビアリアルを基質とする分子内環化反応を設計した。すなわち、形式的な極性転換型のプロセスを経るエステルエノラートの発生と分子内アルキンへの付加に加え、芳香環化を駆動力とするアリルホスフェート部位の熱的な転位を組み合わせることでフェナントレン誘導体を得られると考えた。本反応を実現すれば、従来法とは相補的なフェナントレン誘導体の有用な合成法になると期待した。この反応設計に基づき、基質および反応条件の検討を行ったところ、基質のアルキン末端に4-ニトロフェニル基などの電子不足なアリール基を導入し、触媒としてP2-*t*Buを用いることで目的とするフェナントレン誘導体が良好な収率で得られることを見いだした(図8)¹⁹⁾。本反応において、より塩基性の低い有機塩基や強塩基性の無機塩基を用いた場合には、目的生成物の収率が大きく低下した。本反応は、基質のビアリアルの中のいずれかのベンゼン環上に置換基を導入しても問題なく進行し、多置換フェナントレン誘導体を良好な収率で与える。

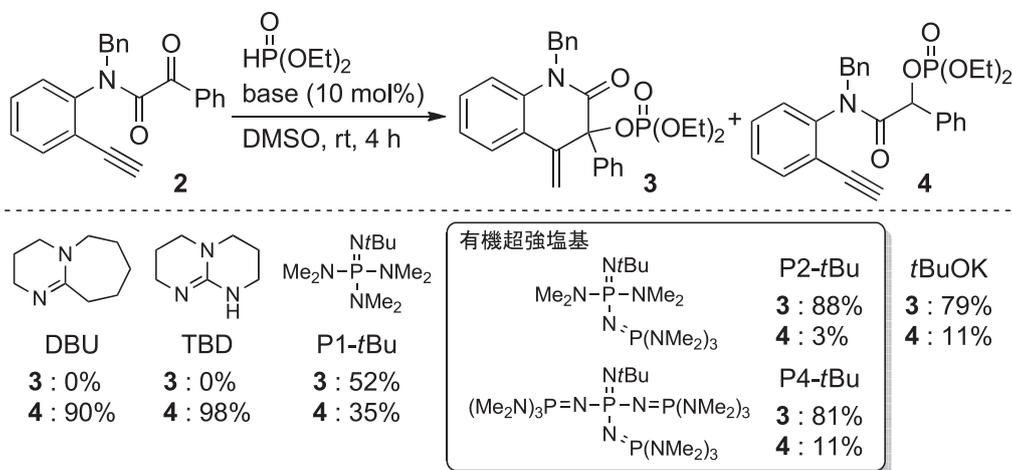


図7 アルキニル- α -ケトアニリドの分子内環化反応

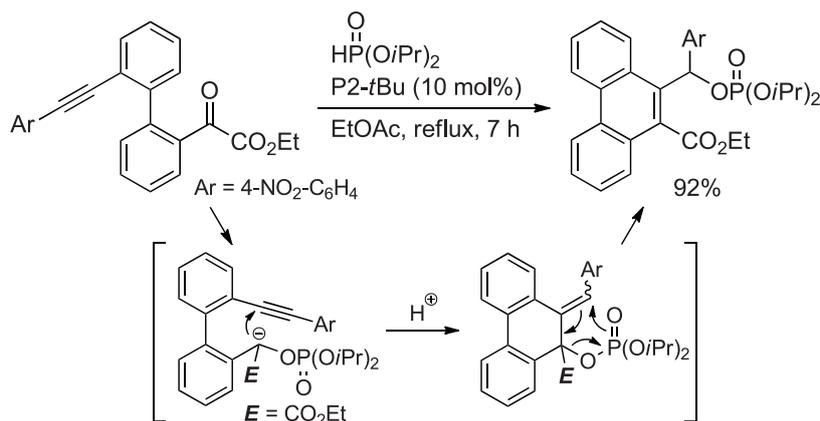


図8 分子内環化反応によるフェナントレン誘導体の合成

3-3. ホモエノラート等価体の新たな触媒的発生法と炭素-炭素結合生成反応への利用

α 位に酸素や窒素などのヘテロ原子が置換したアリルアニオンはホモエノラート等価体として利用可能な有用な合成中間体である。しかしながら、一般にこのアリルアニオンの発生には、対応するアリル化合物の多段階合成と、化学量論量の強塩基によるアリル位の脱プロトン化が必要である。これに対し、[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用することでホモエノラート等価体として利用可能な α -オキシアリルアニオンを触媒的に発生させ、求核剤として炭素-炭素結合生成反応に用いることを考えた(図9)。すなわち、入手容易な α,β -不飽和ケトン**A**に対し、ブレンステッド塩基触媒存在下、亜リン酸ジエステルを作用させることで、形式的な極性転換型のプロセスを経て α -オキシアリルアニオン**B**が生じる。このアリルアニオンを γ 位で求電子剤により捕捉することでアルケニルホスフェート**C**が生じる。最後にホスフェート部位を加水分解すれば形式的なホモエノラートの求電子剤への付加生成物**D**が得られると考えた。

この作業仮説に基づき、まずカルコンをホモエノラート前駆体および求電子剤とする二量化反応の検討を行った。触媒量のP2-*t*Bu存在下、THF溶媒中、 -78°C でカルコン2当量に対し1当量の亜リン酸ジエチルを作用させた。その結果、二量化生成物**5**が高収率かつ高ジアステレオ選択性で得られた(図10)²⁰⁾。この生成物は、カルコンから α -オキシアリルアニオンが生じ、 γ 位でもう一分子のカルコンに1,4-付加したことで生じた化合物である。すなわち、想定した通りホモエノラート等価体が触媒的に発生し、求核剤として炭素-炭素結合生成に利用できたことを示している。本反応の進行には触媒としてP2-*t*BuやP4-*t*Buなどの強塩基性のホスファゼン塩基を用いることが必須であった。より塩基性の低いP1-*t*Buを用いた場合はほとんど反応が進行せず、強塩基性の無機塩基であるKHMDSを用いた場合には、目的生成物**5**ではなく亜リン酸ジエチルのカルコンへの1,2-付加生成物であるアリルアルコール**6**が得られた。P2-*t*Bu

とKHMDSを用いた場合での生成物の違いは、アニオン性の中間体におけるカウンターカチオンの効果によるものであると考えられる。ホスファゼン塩基は、脱プロトン化により高い求核性をもつ“裸の”アニオン種を発生させることが知られている。これは、共役酸であるホスファゼニウムが、立体的に嵩高い分子全体に正電荷を非局在化させることができるためである。本反応において、亜リン酸ジエチルのアニオン種がカルコンに1,2-付加することで、アルコキシド中間体が生じる。P2-*t*Buを用いた場合に生じるホスファゼニウムをカウンターカチオンとするアルコキシド中間体は、ホスファゼニウムの効果により -78°C という低温条件下においても[1,2]-ホスファ-ブルック転位が進行するのに十分な反応性を持ち、その結果 α -オキシアリルアニオンの発生を経て目的とする**5**が得られたと考えられる。一方、KHMDSを用いた場合に生じるカリウムアルコキシド中間体は、アルコキシドとカリウムカチオンの相互作用により[1,2]-ホスファ-ブルック転位が進行するのに十分な反応性を有しておらず、この段階でプロトン化されることで**6**が生成したと考えられる。カリウムアルコキシド中間体の反応性を向上させる目的で、18-crown-6を添加して反応を行ったところ、中程度の収率で**5**が得られた。この結果はこの仮説を支持するものである。

続いて、[1,2]-ホスファ-ブルック転位により生じる α -オキシアリルアニオンの種々の求電子剤での捕捉を試みた。この際は、亜リン酸ジエチルのカルコンへの1,2-付加と求電子剤への直接的な付加の競合の問題を回避するために、アリルアルコール**6**を α -オキシアリルアニオンの前駆体として用いた。検討の結果、本手法により触媒的に発生する α -オキシアリルアニオンは、カルコン誘導体のみならず様々なマイケルアクセプターやイミン、アルデヒドで捕捉可能であり、対応する付加生成物を良好な収率かつ中程度から良好なジアステレオ選択性で与えた(図11)。なお、得られた生成物のアルケニルホスフェート部位は容易にケト基へと変換することができる。

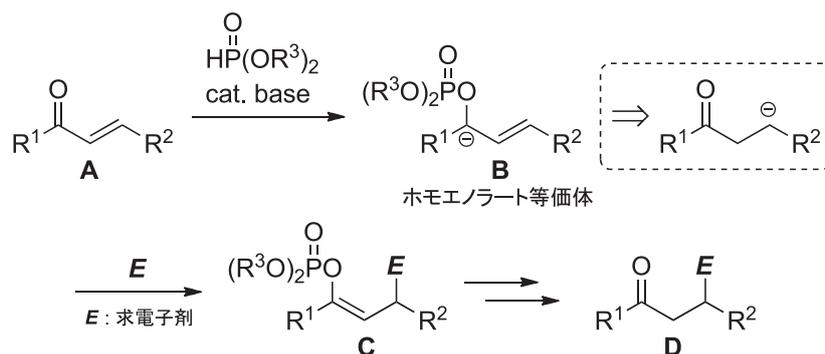


図9 [1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用したホモエノラート等価体の発生と利用

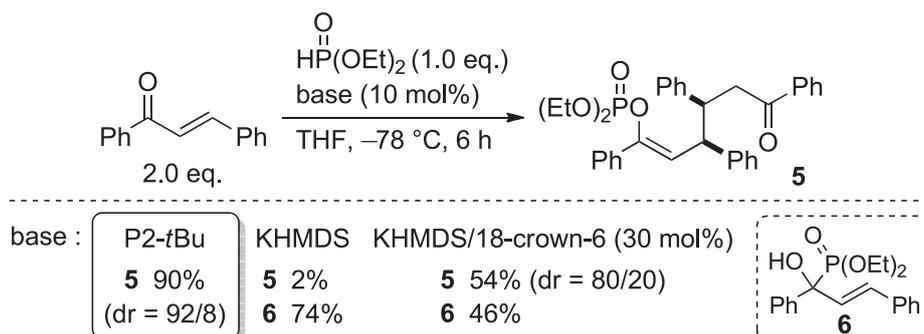


図10 カルコン誘導体の二量化反応

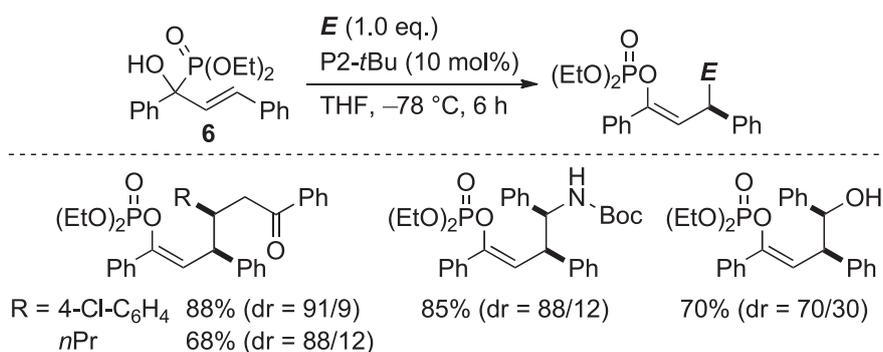


図11 ホモエノラート等価体の求電子剤への付加反応

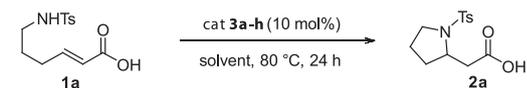
04 | おわりに

有機塩基触媒を用いた新たな炭素-炭素結合生成反応の開発において、有機塩基への『超強塩基性』の付与の有効性が明らかとなってきた。不斉有機超強塩基触媒を用いることで、プロト求核剤の適用範囲が格段に広がった。また、強塩基性のホスファゼンを触媒として用いることで、[1,2]-ホスファ-ブルック転位による新たな高度分子変換が可能となった。その一方で、今後に向けた課題も多く残されている。例えば、キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン触媒による反応の立体選択性の制御が十分でない場合、この触媒に匹敵する塩基性をもつ不斉有機塩基触媒が他に存在しないために現状では打開する術がない。また、[1,2]-ホスファ-ブルック転位を利用した炭素-炭素結合生成反応については、反応のバリエーションや立体選択性の制御が課題となっている。これらの課題の克服を目指し、新たな不斉有機超強塩基触媒の開発ならびに新たな反応系の開発を進めているところである。

参考文献

- 1) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem Soc Rev* **38**(2), 632-653 (2009).
- 2) H. Suzuki, I. Sato, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(13), 4336-4339 (2015).
- 3) W. Bao, H. Kossen, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(12), 4362-4365 (2017).
- 4) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis* **2006**(5), 737-752 (2006).
- 5) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem Asian J* **4**(4), 488-507 (2009).
- 6) M. Terada, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **68**(11), 1159-1168 (2010).
- 7) D. Uruguchi, T. Ooi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **68**(11), 1185-1194 (2010).
- 8) H. Krawczyk, M. Dziegielewski, D. Deredas, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **21**(29), 10268-10277 (2015).
- 9) J. S. Bandar, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(12), 5552-5555 (2012).
- 10) M. G. Núñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(44), 16348-16351 (2013).
- 11) T. Takeda, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(41), 15306-15309 (2013).
- 12) T. Takeda, M. Terada, *Aust. J. Chem.* **67**(7), 1124-1128 (2014).
- 13) A. Kondoh, M. Oishi, T. Takeda, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(52), 15836-15839 (2015).
- 14) T. Takeda, A. Kondoh, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(15), 4734-4737 (2016).
- 15) A. Kondoh, M. Terada, *Org. Biomol. Chem.* **14**, 4704-4711 (2016).
- 16) A. Kondoh, R. Ozawa, T. Aoki, M. Terada, *Org. Biomol. Chem.* **15**, 7277-7281 (2017).
- 17) A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Org. Lett.* **16**(13), 3528-3531 (2014).
- 18) Y. Kondo, M. Ueno, Y. Tanaka, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **63**(5), 453-463 (2005).
- 19) A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Chem. Eur. J.* **21**(36), 12577-12580 (2015).
- 20) A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Chem. Eur. J.* **23**(12), 2769-2773 (2017).

表1 不斉ヘテロマイケル反応の触媒最適化



| entry | catalyst | solvent | yield (%) ^a |
|-------|-----------|---------|------------------------|
| 1 | 3a | toluene | <1 |
| 2 | 3b | toluene | <1 |
| 3 | 3c | toluene | <1 |
| 4 | 3d | toluene | 15 |
| 5 | 3d | acetone | <1 |
| 6 | 3d | DMF | 2 |
| 7 | 3d | DCE | 37 |
| 8 | 3d | MeCN | 99 (98) ^b |
| 9 | 3e | MeCN | 18 |
| 10 | 3f | MeCN | 7 |
| 11 | 3g | MeCN | <1 |
| 12 | 3h | MeCN | <1 |

^a Determined by ¹H NMR. ^b Isolated yield.

触媒**3d**はアザマイケル付加反応を劇的に加速させたが、**3d**がカルボン酸を直接活性化しているのかどうかを確かめる必要がある。そこで、同様の反応をエステル**4a**とケトン**4b**でも行った(図2)。いずれの反応も無触媒条件下では全く起こらなかった。しかし、触媒**3d**を添加するとケトン体からは対応する閉環体**5b**が得られ、エステル体からは生成物**5a**の形成は確認できず原料を回収するのみであった。ケトン体の反応が進行した理由は不明であるが、少なくともエステルが反応しなかったことから、触媒**3d**は予想通りカルボン酸と相互作用することで触媒機能を発揮していると考えている。

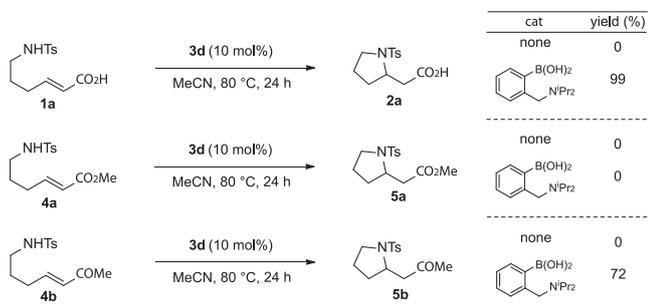


図2 各種カルボン酸誘導体のアザマイケル付加反応

次に、反応基質の適用範囲を調べるために、触媒**3d**を用いた最適条件下で様々な基質を試した(図3)。カルバメート体からは目的物**2b**は全く生成しなかったが、トシル基以外のスルホンアミド体からは反応温度(室温~110 °C)に違いはあるものの、5員環と6員環ともに収率よく環化反応が進行し目的物**2c-i**が得られた。また、本触媒はスルホンアミドのみならず、フェ

ノール性水酸基やヒドロキシルアミンのオキサマイケル付加にも有効に機能し、各種フェノールとヒドロキシルアミン誘導体からそれぞれ対応するジヒドロベンゾフラン**7a-c**、クロマン**7d-h**、イソオキサゾリジン**7i**が合成できた⁵⁾。

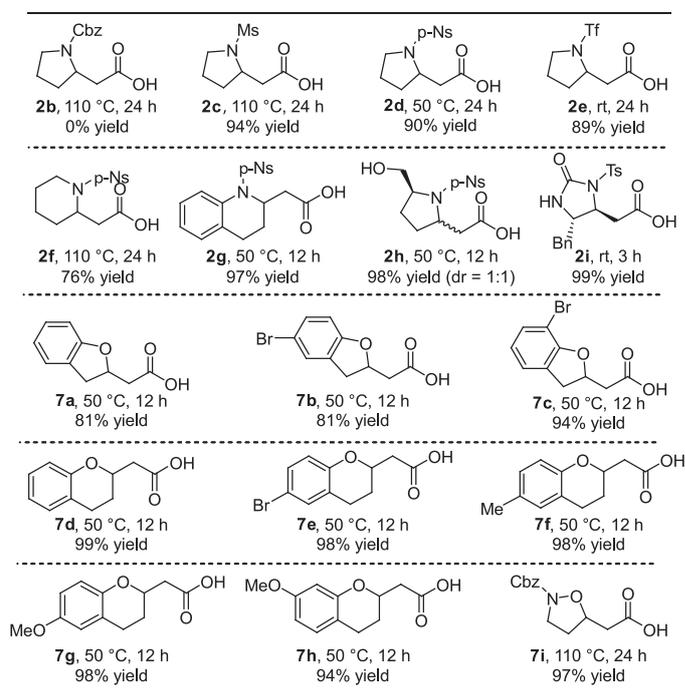
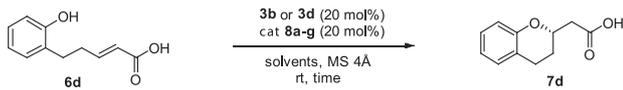


図3 不飽和カルボン酸の分子内ヘテロマイケル反応

03 | α,β -不飽和カルボン酸の不斉分子内ヘテロマイケル付加反応の開発

不斉分子内ヘテロマイケル付加反応は多様な複素環骨格を合成できる有用な手法であるが、 α,β -不飽和エステルやアミドのような不活性なマイケル受容体への不斉反応は極めて少ない^{12,13)}。我々は、アミノボロン酸**3d**が不飽和カルボン酸の分子内マイケル付加に有効であることを見出したので、基質**6d**を用いて触媒的な不斉反応の開発に取り組んだ。最初にキラルなアミノボロン酸触媒を合成し試したが、エナンチオ選択性は発現しなかった。そこでアキラルなボロン酸とキラルな共触媒を用いる二元触媒条件を種々検討した(表2)。その結果、電子不足なアリールボロン酸**3b**とキラルなアミノチオ尿素**8d**の共触媒系により、環化体**7d**が良好な収率及びエナンチオ選択性で得られた(entry 7)。また、この反応の進行には、モレキュラーシーブ(MS 4Å)の添加が必須であり、BuOMe/CCl₄混合溶媒中で行うことで収率と選択性が向上した。興味深いことに、この反応はボロン酸**3b**やチオ尿素**8d**を単独で使用した時には全く進行せず(entries 11-12)、2つの触媒が共存して初めて生成物を与える。

表2 不斉分子内マイケル反応の条件検討



| entry | 3 | 8 | solvent | time (h) | yield (%) ^a | ee (%) ^b |
|----------------|----|----|------------------------------------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 ^c | 3d | - | MeCN | 8 | 36 | - |
| 2 ^c | 3d | 8a | MeCN | 8 | 65 | - |
| 3 | 3d | 8b | DCE | 36 | 99 | 0 |
| 4 | 3b | 8b | DCE | 36 | 67 | 31 |
| 5 | 3b | 8b | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 79 | 59 |
| 6 | 3b | 8c | MTBE/CCl ₄ ^d | 24 | 99 | 84 |
| 7 | 3b | 8d | MTBE/CCl ₄ ^d | 24 | 99 (91) ^e | 93 |
| 8 | 3b | 8e | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 36 | 8 |
| 9 | 3b | 8f | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 49 | 45 |
| 10 | 3b | 8g | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 25 | 21 |
| 11 | - | 8d | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 0 | - |
| 12 | 3b | - | MTBE/CCl ₄ ^d | 36 | 0 | - |

^aDetermined by ¹H NMR. ^bEstimated by chiral HPLC after treatment with TMSCHN₂. ^cThe reactions were performed using 10 mol % of **3d** (and **8a**) in the absence of MS 4Å. ^dThe ratio of MTBE/CCl₄ was 1:2 (v/v). ^eIsolated yield.

次に、最適化条件でフェノール類**6a-h**の基質適用範囲を精査した(図4)。ベンゼン環上の置換基によらず、対応するジヒドロベンゾフラン**7a-b**とクロマン**7e-h**に適用可能であり、エナンチオ選択性に関しては前者よりも後者の方がより高いことがわかった。残念ながら、Tsアミド体**1a**に適用した場合には望みのピロリジン体**2a**は生成したが、反応速度は遅く収率と立体選択性ともに大幅に低下する結果になった。

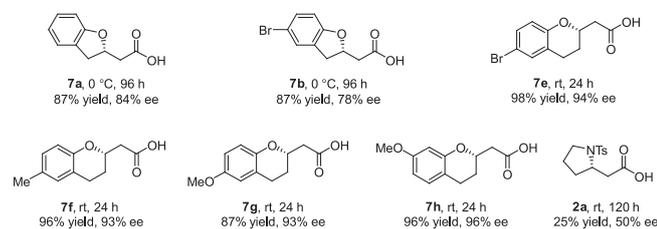


図4 二元触媒を用いた不斉分子内マイケル付加反応

最後に、この不斉付加反応の特徴を生かして、生物活性天然物のone-pot合成と共にその類縁体の不斉合成にも活用できる分岐型合成法を検討した(図5)。すなわち、二環性ヘミアセタール**9**から2工程で合成した不飽和カルボン酸**10**に対して、**3b**と**8d**からなる二元触媒反応に付することでオキサマイケル付加が進行し、環化体**11**が94%収率、94% eeで得られた。一方、生成物**11**を単離することなく、1当量のイソブチルアミンを反応系内に加え50 °Cに加熱することで、光学純度を低下させることなく天然物(+)-erythroccamide Bへと変換した。さら

に、このone-pot合成では別の多様なアミンの導入も可能であることから、一例として*p*-ブロモベンジルアミド**12**の不斉合成にも展開した⁵⁾。

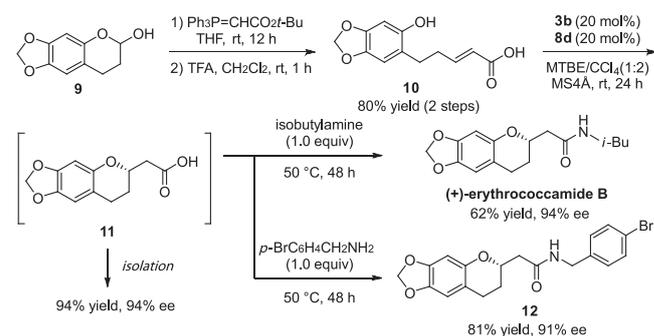


図5 二元触媒オキサマイケル付加を用いた天然物のone-pot不斉合成

04 | 分子間不斉アザマイケル付加反応の開発

β -アミノ酸は様々な医薬品、天然物を構成する重要な化合物である。その不斉合成法の一つとして α,β -不飽和カルボン酸誘導体の不斉アザマイケル付加反応が知られており、触媒的不斉合成法の開発が盛んに行われている。我々は本法の課題の一つであった原子効率、作業効率を大幅に改善することを目的に不飽和カルボン酸の直截的アザマイケル付加反応の開発に着手した⁶⁾。 α,β -不飽和カルボン酸を無保護のまま β -アミノ酸へ直截的に変換する不斉触媒としては酵素¹⁴⁾が知られているのみであり、人工触媒では難易度の高い分子変換である。その原因として、不飽和カルボン酸のマイケル受容能が低いことやカルボン酸と求核剤あるいは触媒のアミンとが不活性な塩を形成することなどが挙げられる。我々は、有機ボロン酸触媒が不飽和カルボン酸のマイケル受容能を向上させることを見出しており、まず前述のチオ尿素触媒共存下での二元触媒反応で分子間反応を試した。しかしながら、反応は進行するものの1,4-付加体以外に1,2-付加体が副生すること、さらにエナンチオ選択性が発現しない等の理由でこの手法の適用を断念した。そこで、より難易度の高い分子間マイケル付加反応を達成すべく、アミノチオ尿素とボロン酸を同一分子内に有するハイブリッド触媒を種々合成した(図6)。

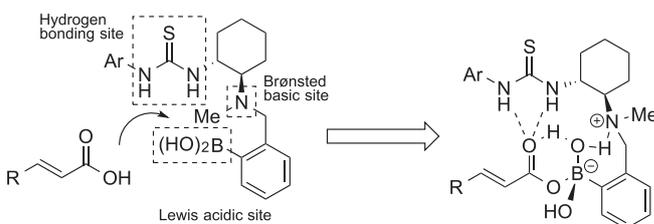


図6 ハイブリッド触媒の設計概念図

本触媒の3つの異なる官能基を適切な位置関係に配置することにより、それぞれが協同的に α,β -不飽和カルボン酸を活性化することを期待した。すなわち、ブレンステッド塩基により脱プロトン化されたカルボン酸が有機ボロン酸により活性化されると同時に、チオ尿素部位が水素結合により更にカルボキ

シラートを活性化することで不飽和カルボン酸のマイケル受容能を大幅に向上できると考えた。種々検討の結果、触媒**15**を用いた場合に不飽和カルボン酸**13a**とBnONH₂の分子間アザマイケル付加反応が進行し、高収率・高立体選択的に所望の付加体**14a**を与えることを見出した(図7)。

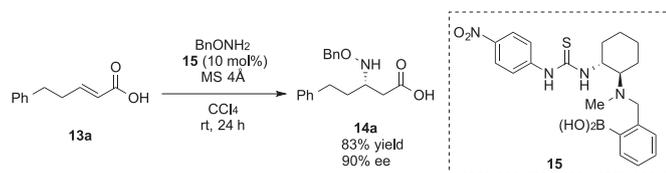


図7 不飽和カルボン酸の分子間不斉アザマイケル付加反応

また、本触媒反応は酵素反応と異なり広い基質一般性を有していることを明らかにした(図8)。不飽和カルボン酸**13**のβ-置換基は、メチル基からヘプチル基に至る種々のアルキル側鎖に適用可能であり、またアルキル側鎖上には様々な芳香環のみならずアルコールやアミン誘導体があっても反応は問題なく進行した。唯一、芳香環が直結したケイ皮酸誘導体では反応は起

こらなかった。また、収率はそれほど低下しないが、イソプロピル基(**14g**)やベンジル基(**14k**)など高い置換基を持つ場合やカルバメート(**14i**)やトリフルオロメチル基(**14j**)などの極性官能基が存在する場合には、エナンチオ選択性がかなり低下する結果になった。そこで、これらの点を改善するためにさらに検討を行った結果、1当量の安息香酸を添加すること、そして反応基質**13**、安息香酸、触媒**15**そしてモレキュラーシーブを溶媒と十分に攪拌したのち最後に求核剤を添加する操作法を採用することで、エナンチオ選択性を大幅に改善しかつ再現性を確保することに成功した。

本反応の合成上の利点として、以下の点が挙げられる。1)生成物のN-O結合を接触水素化により切断することで無保護アミノ基へ変換できる。2)反応基質をDoebner法を用いて種々のアルデヒドより簡便に調製できる。3)生成物のカルボキシ基を縮合や脱炭酸反応により様々な誘導体に変換できる。これらの特徴を活かして異常アミノ酸iturinic acid¹⁵⁾と医薬品sitagliptin¹⁶⁾の不斉合成を実施した(図9)。

長鎖脂肪鎖を有するアルデヒド**17**からDoebner法により調

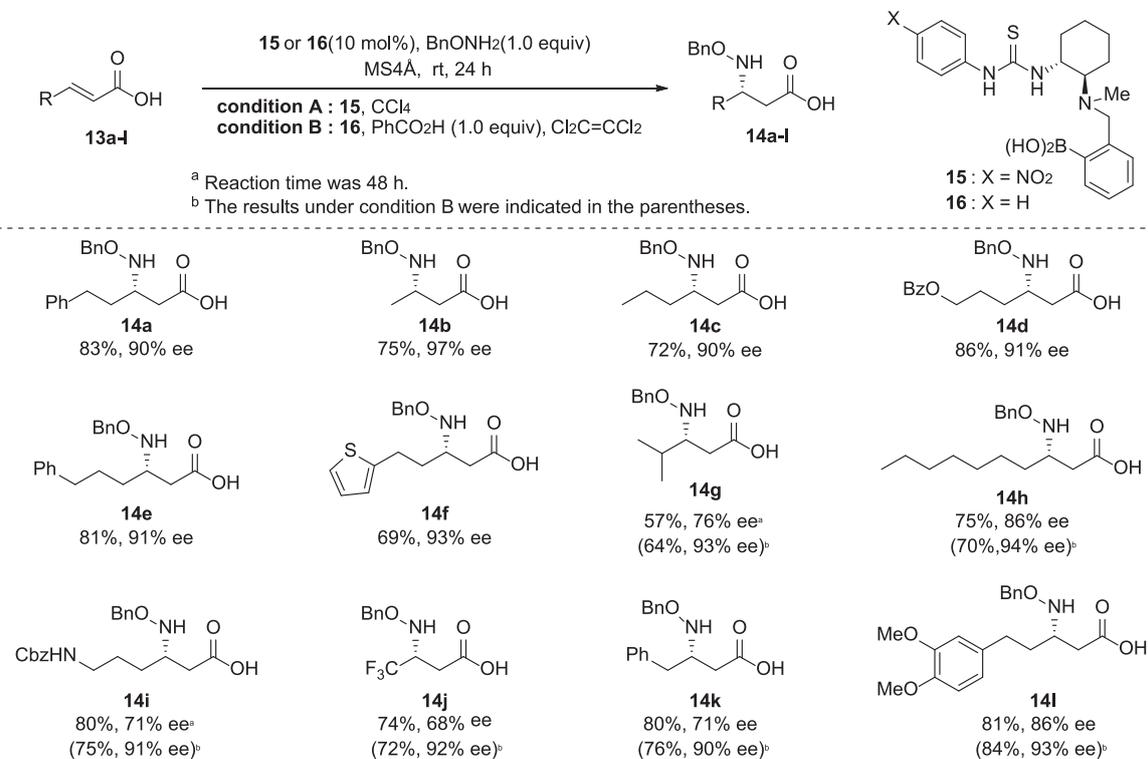


図8 ハイブリッド触媒を用いた不斉アザマイケル反応の基質一般性

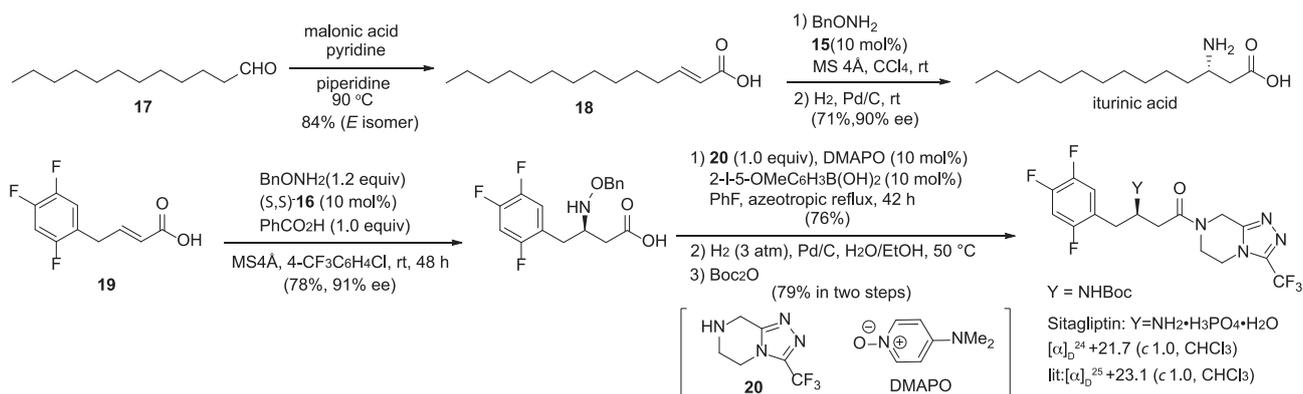


図9 分子間不斉アザマイケル付加を鍵反応とする有用化合物への合成展開

製した不飽和カルボン酸**18**に対して、ハイブリッド触媒**15**を用いた触媒的不斉アザマイケル付加と接触水素化を経て優れた原子効率でβ-アミノ酸iturinic acidを合成した。また、不飽和カルボン酸**19**に対して触媒**16**を用いた改良型不斉アザマイケル反応と石原法¹⁷⁾を用いた第二級アミン**20**との触媒的アミド化により必要な官能基化を全て触媒的に行うことに成功した。最後に、N-O結合の開裂とBoc化により所望のsitagliptinへの誘導を完了した。

参考文献

- 1) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xuenong, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **127**(1), 119-125 (2005).
- 2) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **58**(5), 593-601 (2010).
- 3) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **81**(7), 785-795 (2008).
- 4) T. Azuma, Y. Kobayashi, K. Sakata, T. Sasamori, N. Tokitoh, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **79**(4), 1805-1817 (2014).
- 5) T. Azuma, A. Murata, Y. Kobayashi, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **16**(16), 4256-4259 (2014).
- 6) N. Hayama, T. Azuma, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **64**(7), 704-717 (2016).
- 7) D. Monge, H. Jiang, Y. Alvarez-Casao, *Chem. Eur. J.* **21**(12), 4494-4504 (2015).
- 8) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.* **115**(18), 9922-9980 (2015).
- 9) I. Georgiou, G. Ilyashenko, A. Whiting, *Acc. Chem. Res.* **42**(6), 756-768 (2009).
- 10) K. Ishihara, *Tetrahedron* **65**(6), 1085-1109 (2009).
- 11) H. Zheng, D. G. Hall, *Aldrichimica Acta* **47**(2), 41-51 (2014).
- 12) Y. Kobayashi, Y. Taniguchi, N. Hayama, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(42), 11114-11118 (2013).
- 13) Y. Kobayashi, T. Inokuma, Y. Takemoto, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **71**(5), 491-502 (2013).
- 14) N. J. Weise, F. Parmeggiani, S. T. Ahmed, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(40), 12977-12983 (2015).
- 15) Y. Seto, K. Takahashi, H. Matsuura, Y. Kogami, H. Yada, T. Yoshihara, K. Nabeta, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **71**(6), 1470-1475 (2007).
- 16) C. K. Savile, J. M. Janey, E. C. Mundorff, J. C. Moore, S. Tam, W. R. Jarvis, J. C. Colbeck, A. Krebber, F. J. Fleitz, J. Brands, P. N. Devine, G. W. Huisman, G. J. Hughes, *Science* **329**(5989), 305-309 (2010).
- 17) K. Ishihara, Y. Lu, *Chem. Sci.* **7**(2), 1276-1280 (2016).

有機イオン対の触媒化学: 構造に由来する機能発現

Chemistry of Organic Ion Pairs:
Catalytic Functions based on Molecular Design

国立大学法人 名古屋大学大学院工学研究科 准教授 博士(理学) **浦口 大輔**
Daisuke Uraguchi Dr. Sci.
Graduate School of Engineering, NAGOYA University

国立大学法人 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授 博士(理学) **大松 亨介**
Kohsuke Ohmatsu Dr. Sci.
Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), NAGOYA University

国立大学法人 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所・大学院工学研究科 教授 博士(工学) **大井 貴史**
Takashi Ooi Dr. Eng.
Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM) and Graduate School of Engineering, NAGOYA University



キーワード

オニウム塩、不斉触媒、水素結合

01 | はじめに

キラルオニウム塩は、電荷をもったユニークな触媒として有機分子触媒化学の黎明期から独特の地位を占めてきた。しかし、エノラートなどのアニオンを直接的に制御できるカチオン性触媒としての力量と価値が明確である一方で、限定的な反応システムの範疇での利用に限られてきたため、触媒構造と機能の相関についての知見が不足している。すなわちキラルオニウム塩の化学は、固/液あるいは液/液の二相条件下で第四級アンモニウム塩を相間移動触媒とする化学とほぼ同義とされ、様々なイオン種が複雑に絡み合う不均一系反応ゆえの機構解析の難しさと、反応条件下におけるイオン間の距離および方向のあいまいさが、触媒作用機序などへの理解に基づく論理的な触媒および反応系の設計を妨げてきた。加えて、特定の反応条件下での触媒作用に偏った知見しか蓄積されてこなかったために、カチオン性有機分子に潜在する触媒機能を十分に引き出すことができていなかった。例えば、官能基を備えたオニウムイオンによる反応制御や有機イオン対の均一系条件下での触媒作用といった可能性の検討が立ち遅れていた。これに対し筆者らの研究グループでは、新たなオニウムイオンの骨格を取り上げ、官能性オニウムイオンの母核とするとともに、従来型のアンモニウム塩触媒では難しかった反応制御機構の理解に基づく触媒系開発を志向した研究を展開してきた。本稿では、これまでに開発してきた触媒を骨格と機能別に代表的な反応とともに紹介する。

02 | アンモニウムベタイン

従来のキラルアンモニウム塩を触媒とする化学がかかえる課題を念頭に、分子内にアニオンとカチオンを併せ持つ分子内イオン対型アンモニウム塩であるキラルアンモニウムベタインを創製した¹⁾。アニオンとカチオンを共有結合でつないだことで、本分子は溶液中においても両イオン間の空間的配置が規定できる。加えて、従来の分子間イオン対型アンモニウム塩では触媒が最初に持っているアニオンが結合形成段階に関与することがない一方で、当初アニオンの機能を利用することができる点にも特徴がある。例えば、アニオン部位としてアリーロキシド(ArO⁻)を持ったアンモニウムベタインを有機塩基触媒とする反応では、求核種前駆体の脱プロトン化により生じる求核的アニオン種はベタイン分子の共役酸とイオン対を形成する(図1)。このとき、アリーロヒドロキシド(ArOH)がアニオンに対する水素結合供与部位として機能し、距離および方向の定まった緊密なイオン対を与えれば、カチオンとアニオンが協働的に反応に関わる「イオン対協奏型触媒」として振る舞い、続く結合形成における立体選択性の発現に有効に働くことが期待される。

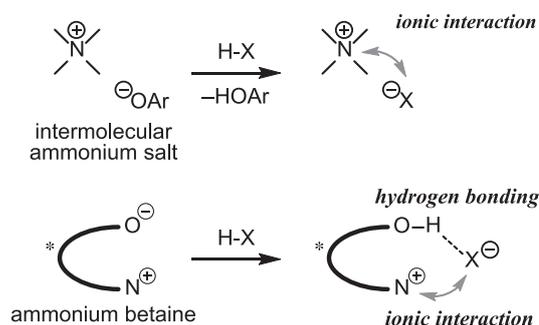


図1 一般的なアンモニウム塩とキラルアンモニウムベタインの触媒作用

2.1. 二官能性有機塩基触媒作用

想定した触媒作用の妥当性を、実際にニトロエステルを用いたMannich型反応をモデルに均一系条件下で評価したところ、擬C₂対称型キラルベタイン**1a**が高性能な塩基触媒として働き、ほぼ完全なエナンチオ選択性で定量的に生成物を与えた(図2)²⁾。この結果は、同様の構造を持つ分子間型アンモニウムアリールオキシド**1a'**を触媒としたときにほとんど立体選択性が発現しないことは対照的であり、分子内イオン対構造の採用によりアニオン部の共役酸からの水素結合供与を利用する戦略の有効性を実証しているといえる。また、触媒構造を簡素化したC₁対称型ベタイン**1b**も同様に二官能性有機塩基触媒として働き、ビニログスニトロナートの発生と制御などにおいて傑出した触媒性能を発揮する³⁾。

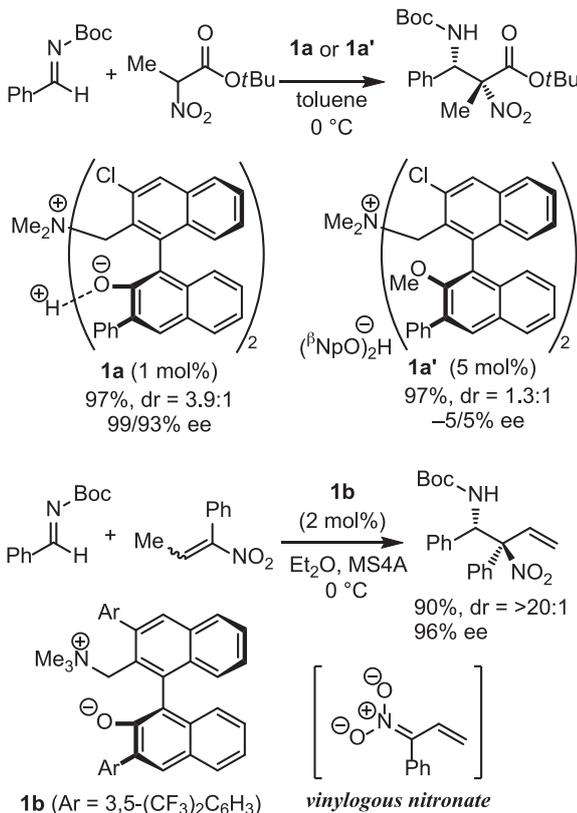


図2 アンモニウムベタインの二官能性有機塩基触媒作用

さらに我々は、生体プロセスの鍵反応のひとつとして知られるプロトン共役電子移動(PCET)に着目し、塩基性のアリールオキシド部位による基質の捕捉・活性化と一電子酸化能を備えたカチオンであるアクリジニウムイオンの協働を念頭に置いたベタイン分子**1c**を設計した(図3)⁴⁾。まず、合成した分子のpK_aと酸化還元電位を実験的に求め、**1c**が64.8 kcal/mol程度の結合解離自由エネルギー(BFDE)をもったC-H結合を均等開裂させる力があると予測した。実際に、カルボニルα位のC-H結合が適当なBDFEをもつと想定された3-アリールオキシインドールに触媒量の**1c**を作用させたところ、空気中で期待通りラジカル種を経た二量化反応が進行した。同様の反応はこれまで化学酸化剤を用いては行われてきたが、化学酸化剤は高い活性ゆえに反応後に再生することができず、触媒反応への展開は困難とされてきた。これに対し本触媒系は、塩基の補助を伴った電子移動により本来必要な酸化力よりもかなり低い電位をもった電子受容基によってラジカルが生じるPCETの特徴を利用

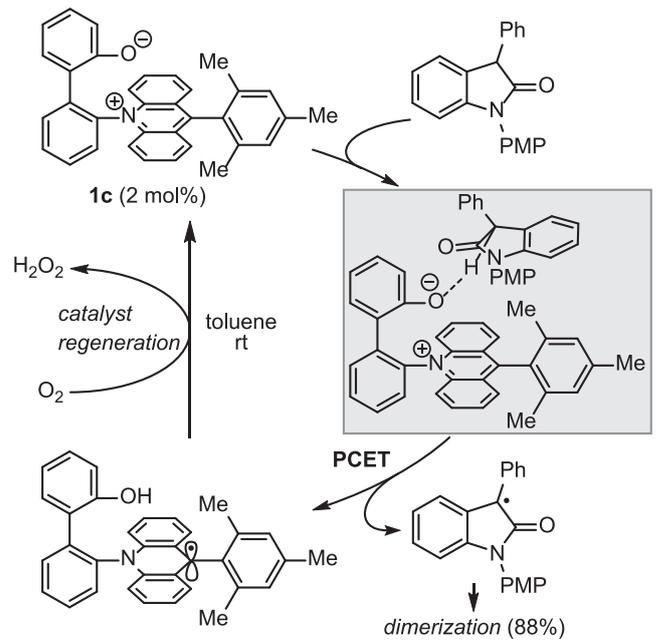


図3 アクリジニウムベタインのPCET触媒作用

し、分子状酸素による再酸化を経て触媒の再生を可能とした点で特徴的である。

2.2. イオン性求核触媒作用

アリールオキシド部位が本来的にもつ、アニオンならではの高い求核力を引き出す構造修飾により、ベタインはイオン性求

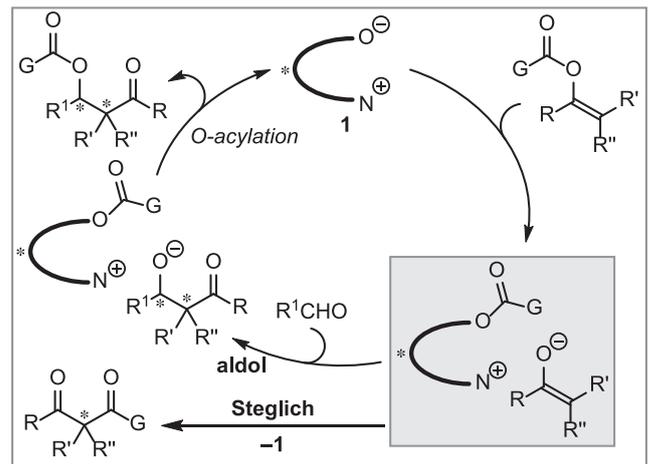
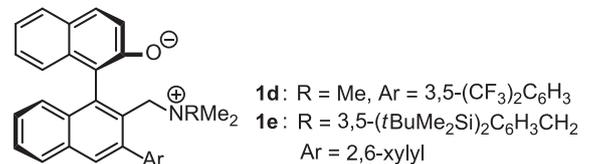
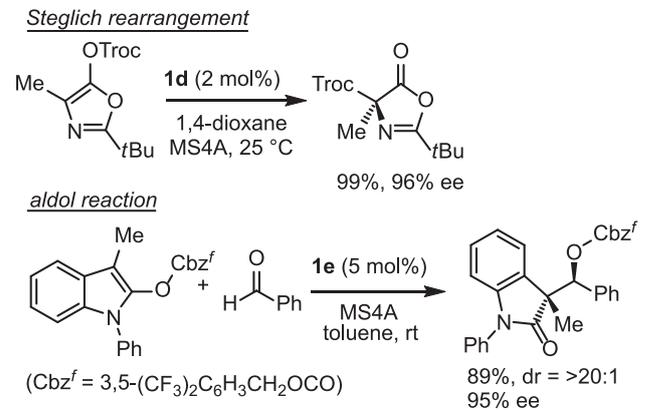


図4 アンモニウムベタインのイオン性求核触媒作用

核触媒として働くようになる。具体的には、アリールオキシド部位周辺の立体障害を軽減したベタイン**1d**がSteglich転位において高い触媒活性を示す(図4)⁵⁾。

対照実験の結果から、本反応系はDMAPなどを用いる既存の求核触媒系とは異なり、求核段階よりもむしろエノラートがアシル基を受け取って触媒が再生する段階が遅いことが判明した。このようなアンモニウムエノラート中間体の穏やかな反応性を巧みに利用すると、「転位」反応過程に分子間反応を挿入できるようになる⁶⁾。すなわち、アルデヒド存在下でビニリックカーボネートに**1e**を作用させると、生成物がO-アルコキシカルボニル保護体として得られる新しい形式のアルドール型反応が高立体選択的に進行する。

03 | テトラアミノホスホニウム塩

ホスホニウム塩は有機合成反応に汎用される有用試剤であるが、その反応性ゆえに触媒的利用は難しいとされてきた。一方、テトラアミノホスホニウム塩はカチオン部の中核を成すPN₄骨格が電荷の非局在化による高い安定性をもち、窒素上の置換基による中心リン原子の立体的保護効果と相俟って、極めて強い塩基性条件に対しても耐性を示す。また、分子の基本骨格を対応するアミンとPCl₅のような卑近なリン源から容易に組み上げ得るため、触媒ライブラリ構築に有利である。我々は、これらテトラアミノホスホニウム塩の特徴を念頭に、新たなオニウム塩触媒の基盤として*P*-スピロ環構造を取り上げて研究を行ってきた。

3.1. 液/液相間移動条件下での触媒作用

四級オニウム塩としての基本機能である相間移動条件下での触媒作用を評価するため、窒素上にベンジル型置換基をもつテトラアミノホスホニウム塩**2**を設計・合成した。本分子は実際に相間移動触媒として高い性能を示し、アズラクトンの α -アルキル化反応において高いエナンチオ選択性を発現した⁷⁾。我々はこの力を、ペプチド主鎖の位置およびエナンチオ選択的な直接修飾法の開発に利用し、簡便で直接的なライゲーションと組み合わせることで、光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸含有ペプチドの新たな合成手法の案出につなげた(図5)⁸⁾。本法は、タンパク質の折りたたみおよび作用機構の解明とde novoデザインによる生理活性ペプチドの創製に必要な、高次構造を規定する基盤としての非タンパク質構成アミノ酸群、中でも光学活性 α,α -ジアルキルアミノ酸の合成およびペプチド鎖への導入法の開発に寄与すると期待される。

3.2. トリアミノイミノホスホランを経る有機塩基触媒作用

第一級アミンから合成されたアミノホスホニウムイオンは、グアニジニウムイオンに類似の二重水素結合を介したアニオン捕捉能と反応遷移状態の精密制御能をもつ。また、その共役塩基であるトリアミノイミノホスホラン(P1ホスファゼンあるいはSchwesinger塩基)は、有機分子としては傑出した強塩基性を示す⁹⁾。これらの性質は有機塩基触媒を創製するための基盤として魅力的であり、我々は、 α -アミノ酸由来のキラル1,2-ジアミンからホスホニウム塩**3**・HClを合成した(図6)¹⁰⁾。本塩はス

ピロキラリティーに起因するジアステレオマー混合物として得られるが、多くの場合シリカゲル精製の後に再結晶することで、*M,S*体の**3**・HClを純粋に単離することができる。またこのとき、アミノ酸由来の窒素を選択的にメチル化したジアミンを前駆体とすると、スピロキラリティーが逆の擬ジアステレオメリックな塩**4**・HClが選択的に得られる。

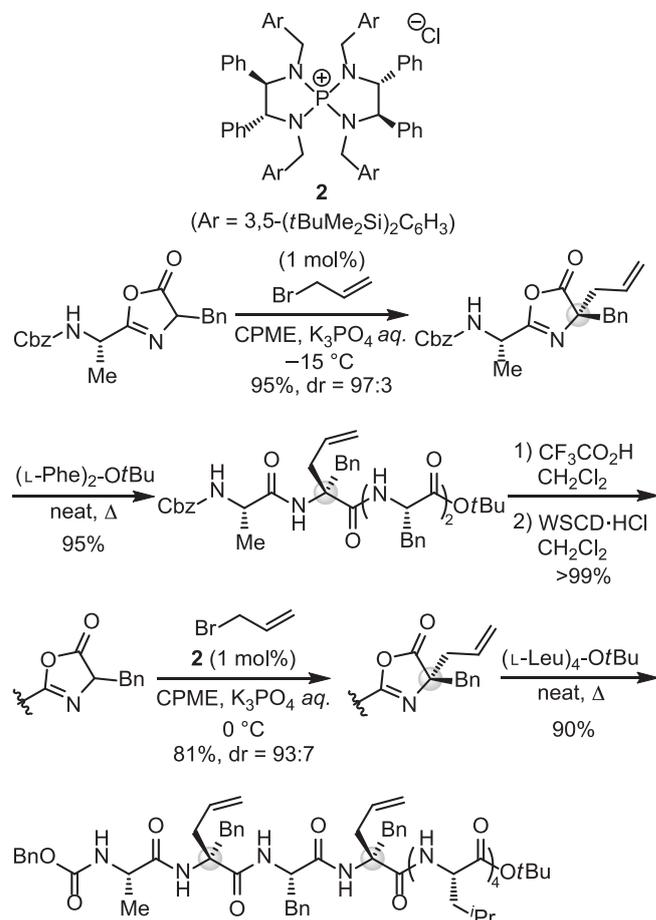


図5 アズラクトンの不斉アルキル化を利用した α,α -ジアルキルアミノ酸含有ペプチド合成

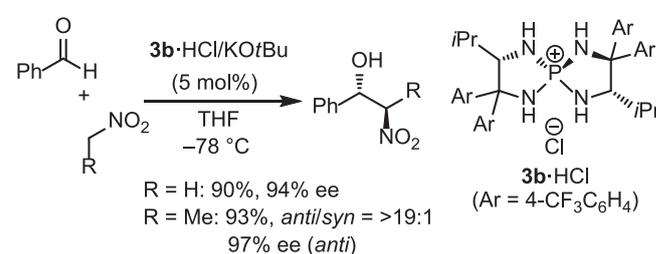
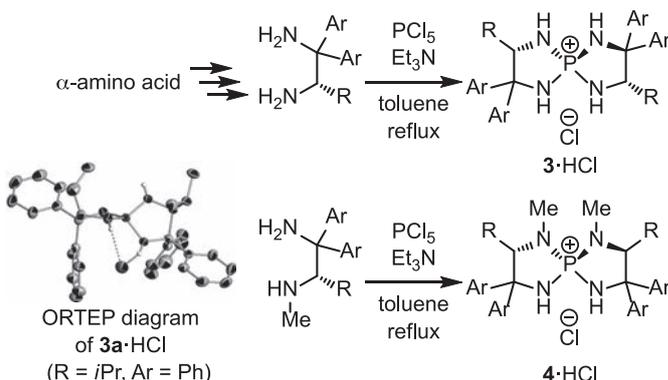


図6 アミノ酸由来のテトラアミノホスホニウム塩の合成と触媒機能評価

Henry反応をモデルに**3**の触媒機能を評価したところ、**3b**・HClにKOtBuを作用させて系内調整した**3b**が非常に高い立体選択性を示した¹⁰。特に、ニトロエタンを用いた反応系ではほぼアンチ体の生成物のみが高エナンチオ選択的に生成する。この結果は、一般的な単核の遷移金属触媒では難しいとされる高アンチ選択的の不斉Henry反応を広い基質一般性で初めて実現したものであり、スピロ環構造に由来するユニークな角度の水素結合ゆえの選択性として本触媒系の特徴の一端を顕すものといえる。なお、本反応の選択性の起源が、**3**・HClの中心リン原子上のN-H水素がそれぞれ求電子種と求核種を捕捉して組織する環状遷移状態構造にあることが、計算化学的解析から提案されている。この力は、様々な反応において本触媒が独特の化学・位置・立体選択性を発現する基盤となっている。

HN-P⁺-NHが組織する環状遷移状態構造は、共役付加に求められる複数の選択性の同時制御に特に有効である。具体的には、一般的な金属塩基、有機塩基のいずれを用いても制御困難な δ -アルキル置換型ジエニルアシルピロールへの共役付加において、完全な1,6選択性とジアステレオ・エナンチオ選択性が得られる¹¹。さらに、 δ 位にアリール置換基をもつジエンを基質とすると、触媒を使い分けることによって位置選択性を損なうことなくジアステレオ選択性を完全に逆転させる、ジアステレオ分岐型反応系が実現できる(図7)¹²。このとき、触媒の側鎖メチル基の位置をわずかに移動させるのみで、複数の選択性を高いレベルで制御したままでジアステレオ選択性のみを反転させる点は大変興味深く、本触媒が形作る環状遷移状態の特異な形がわずかな触媒構造の変化を大きな選択性の変化へと増幅させた結果であることが計算化学的に示されている。本法の合成化学的価値は、得られた生成物を簡便に多置換型プロリン誘導体へと導くことで示した。

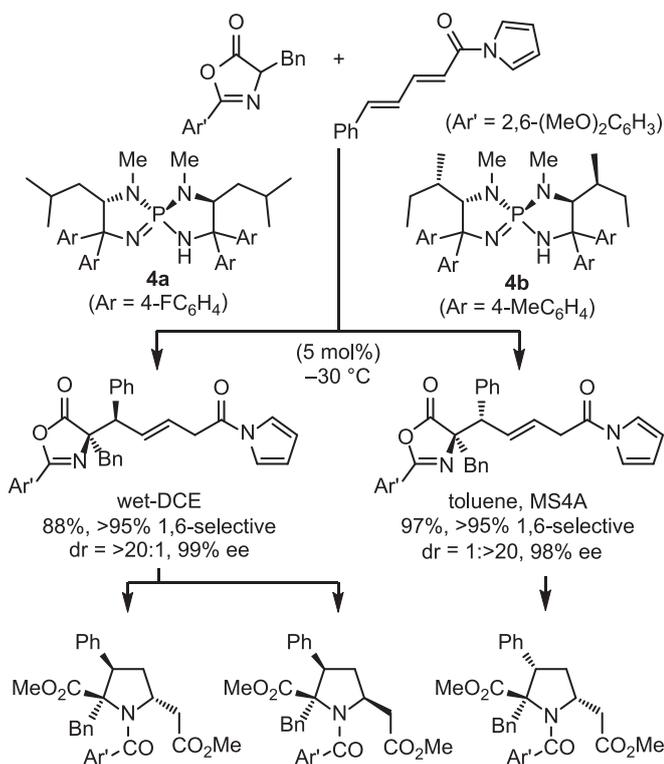


図7 1,6選択的Michael反応におけるジアステレオ選択性の反転

3.3. 塩基性アニオンを利用するイオン対協奏型触媒作用

オニウム塩触媒系において立体選択性および反応性を司るカチオン部位の構造が重要とされている一方で、そのアニオン部位が注目されることは少ない。均一系条件下でアニオンを取り上げた研究がいくつか知られているものの、この場合もアニオンは反応開始剤として働くのみで触媒サイクルに継続的に寄与せず、その構造が反応の選択性や効率に影響を及ぼすことはほとんどない²⁾。これに対し我々は、真のイオン対触媒系の創出を念頭に塩基性の有機アニオンに着目した研究を展開するなかで、立体・電子的な修飾が容易なアリールオキシドを機能性アニオンとする塩が超分子イオン対とでもいふべき構造をもつことを発見した(図8)¹³。

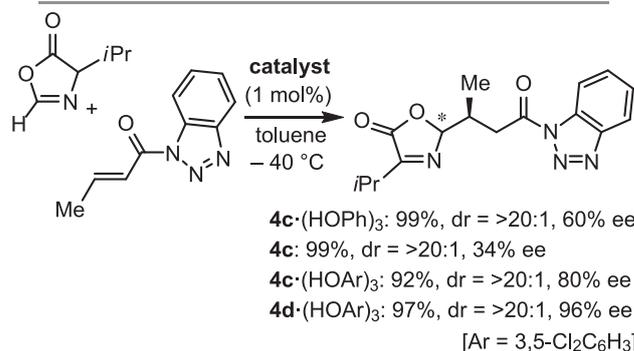
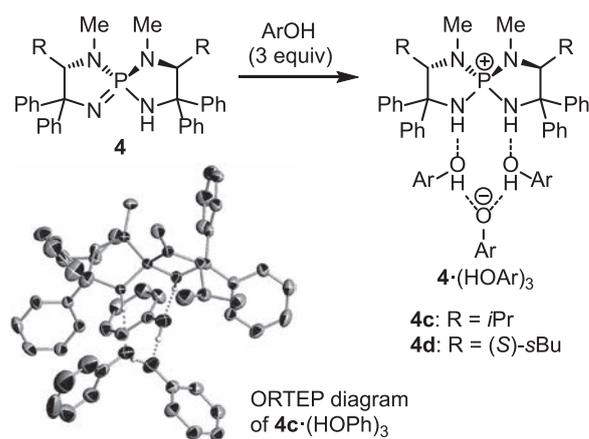


図8 キラル超分子型イオン対の構造と触媒作用

酵素や核酸のような生体分子にヒントを得て、高次構造を人工的に組み上げた機能性超分子の創製を目指す研究が盛んに行われているが、触媒活性および立体制御能を示すキラル超分子触媒の創製につなげた例は極めて限られている。我々は、有機小分子間の非結合性相互作用により自発的に組み上がるキラルな超分子複合体**4c**·(HOPh)₃の構造的特徴を利用し、その構成要素の全てが反応の選択性に寄与するキラル超分子イオン対型触媒系の実現に取り組んだ。具体的には、アリールオキシドとの構造的類似性を念頭にアシルアニオン等価体である2位無置換アズラクトンを求核種前駆体とし、 α,β -不飽和*N*-アシルベンゾトリアゾールへの共役付加反応をモデルにアニオンの構造が反応に与える影響について検証した。まず、**4c**·(HOPh)₃を触媒として本反応を行ったところ、付加体が完全なジアステレオ選択性でほぼ定量的に得られ、中程度のエナンチオ選択性が認められた。このとき、イミノホスホラン**4c**を触媒としてカチオン部本来の立体制御能を確認したところ、エナンチオ選択性が大きく低下した。本触媒系では、電子求引性基をもったフェノールの利用が有効で、特に3,5-ジクロロフェノール

(ArOH)を用いた際にエナンチオ選択性が80% eeにまで向上することを見出した。このように、常識的に考えると結合形成段階に直接関与しないアリールヒドロキシドの構造が選択性に大きな影響を及ぼすことは、超分子イオン対が形を保ったまま反応を促進していることを強く示唆する結果である。立体選択性の獲得には当然カチオン側の構造も重要であり、本反応ではL-インロイシンから合成した**4d**が最も高い性能を示した。会合体を構成する全ての要素が選択性の発現に密接に関わるというユニークな作用機序は、有機分子触媒の化学に新機軸を打ち出すと同時に、生体分子を凌駕する機能性人工超分子触媒創製への新たな方法論の提案へとつながる。

3.4. 酸触媒としての利用

水素結合供与型のアミノホスホニウムイオンが非イオン性分子であるフェノールを捕捉する力をもつという発見は、本イオンをLewis塩基性分子の活性化に利用可能であることを示唆している。すなわち、骨格の工夫により適当な酸性度を備えた分子を生み出せば、キラルなイオン性酸触媒が創製できる。実際には、骨格を形作るアルキルジアミンをアリールジアミンへと変えることでp*K*_aが10程度下がることを見出し、ピナフルルジアミン由来の触媒**5a**・BArF (Ar = 3,4,5-F₃C₆H₂)を用いることでニトロオレフィンへのアザ共役付加や有機弱塩基との協働触媒作用によるチオ共役付加反応を高エナンチオ選択的に実現した^{14,15}。ここでは、触媒の対イオンとして非配位性アニオン (BArF = B(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₄)を利用することも重要であった。

イオン性の酸ならではの触媒機能創出への試みとしてラジカルイオンの制御を目指した検討を行い、光酸化還元条件下での高エナンチオ選択的ラジカル反応を実現している¹⁶。近年、光増感剤による一電子酸化還元を利用した反応が盛んに研究されているが、エナンチオ選択的反応への展開は難しい課題として残されていた。我々は、イオン間力と水素結合の協働がラジカルイオンの制御にも拡張できると想定し、イリジウム錯体とイオン性酸が協働する反応系を設計した(図9)。具体的には、可視光励起されたイリジウム錯体の還元的消光過程により生じたジアリールメチルアミンのラジカルカチオンから脱プロトン化により生成するアミノメチルラジカルと、キラルイオン性酸に捕捉された*N*-スルホニルイミン由来のアニオンラジカルとのカップリング反応を案出した。アキラルな酸触媒を用いた検討から、本触媒系では水素結合供与能とイオン性を兼ね備えた触媒が有効であることが示され、想定したラジカルイオン対の関与が示唆された。また、キラルな酸触媒**5b**・BArFを用いると良好なエナンチオ選択性が発現し、様々なジアリールメチルアミン類とイミンに適用可能であることが分かった。

04 | キラル1,2,3-トリアゾリウム塩

1,4位に置換基を有する1,2,3-トリアゾールは、クリックケミストリーの代表格であるHuisgen環化反応によって簡単に合成可能な化合物である。その構造に由来する特徴のひとつとして、3位の窒素が水素結合受容能を示し、5位の炭素上の水素が結合供与能を示すという点が挙げられる。さらに、アルキルハライドとの反応によってトリアゾールをトリアゾリウムイオン

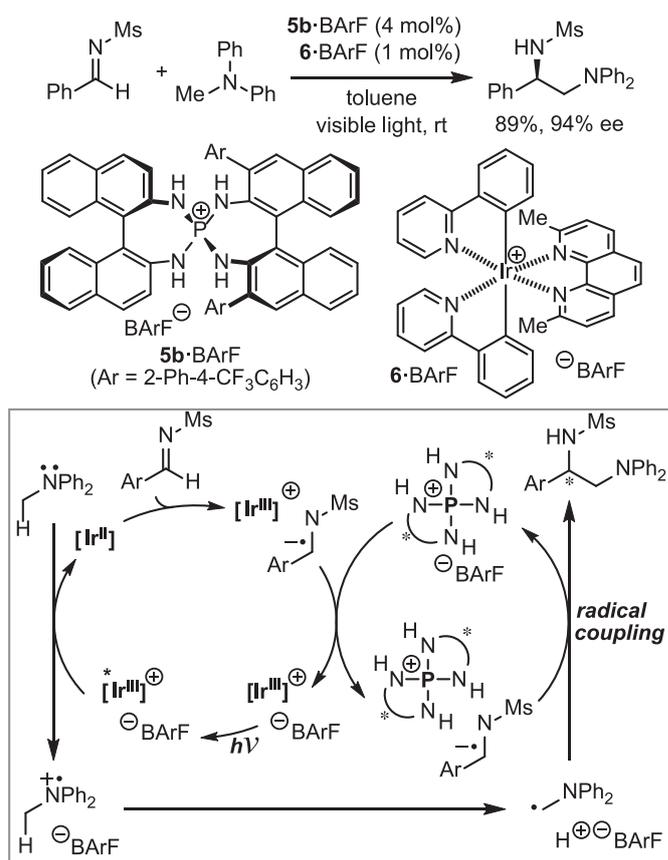


図9 光触媒とキラルイオン性酸触媒が協働するラジカル反応

に変換すると、C-5水素の水素結合供与能が飛躍的に増大する。我々は、1,2,3-トリアゾリウムイオンが有するこのユニークな性質に着目し、新しいキラルオニウム塩触媒を開発した。

不斉触媒の分子構造を新たに設計する際には、ピナフルルに代表される軸不斉ビアリールを利用するか剛直な環状キラル骨格を採用する戦略が一般的であるが、合成の容易さを重視し、鎖状キラルアジドとアリールアセチレンを環化させて合成できる構造を採用した。ただ、単純な鎖状キラル構造は、結合回転により配座が定まらず、立体選択性の発現には不利になる。そこで、合成容易な鎖状分子でありながら、環状化合物のような堅牢なキラル構造を構築できる分子を設計した。具体的には、トリアゾリウムイオンの側鎖に、もうひとつの水素結合供与性官能基としてアミドを有する分子構造を新しい触媒の基本骨格とした。カチオンであるトリアゾリウムイオンには、対イオンであるアニオンが常に近傍に存在する。カチオンが水素結合を介してアニオンと二点で相互作用すれば、擬似的な環構造が組み上がり、比較的堅牢な不斉場が形成されると期待した。実際に光学活性なα-アミノ酸を出発原料として1,2,3-トリアゾリウム塩**7a**(図10)を合成し、アニオンを塩化物イオンに交換した塩のX線構造解析を行った結果、アニオンは水素結合供与能をもつふたつの水素(アゾール環のC-5プロトンとアミドプロトン)の近傍に存在し、擬似的な環構造を形成していることがうかがえた。さらに、NMRの測定結果から、溶液中でもアニオンとふたつの水素結合を介して相互作用していることが確認された。

光学活性1,2,3-トリアゾリウムイオンの不斉触媒としての機能を評価するため、オキシインドールの不斉アルキル化反応への適用を試みた。その結果、触媒量のトリアゾリウム塩**7a**存在下、良好なエナンチオ選択性で目的のアルキル化体が得られ

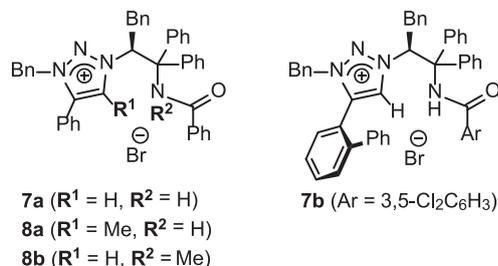
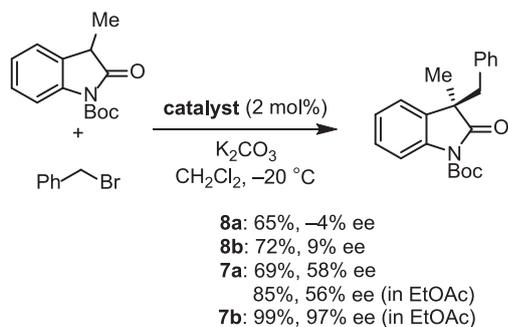


図10 キラル1,2,3-トリアゾリウムイオンの基本構造とオキシインドールの不斉アルキル化反応

た。比較実験として、トリアゾリウムイオンのふたつの水素結合供与性水素のうち、一方をメチル基で置き換えた分子**8a**または**8b**を触媒として反応を行った場合には、立体選択性がほとんど発現しなかった。この結果は、トリアゾリウムイオンとアニオンの間に働くふたつの水素結合が、不斉触媒としての機能発現に必須であることを示唆している。また、反応中間体であるエノラートイオンがふたつの水素結合供与性基の近傍に位置しているという推測に基づき、アゾール環の4位の炭素上の置換基とアミド上の置換基の修飾を行なったところ、触媒**7b**を用いることで立体選択性が劇的に向上し、ほぼ完全な光学純度でアルキル化反応が進行した¹⁷⁾。

本反応の基質一般性について調査すると、オキシインドールの置換基を変更してもエナンチオ選択性がほとんど変化しないが、アルキルハライドの構造を変えると選択性が大きく変動することが判明した。結合形成段階において、オキシインドール由来のエノラートはキラルトリアゾリウムイオンとイオン対を形成していると想定される。一方、トリアゾリウムイオンとアルキルハライドの間には、少なくとも分光学的手法で観測できるレベルの相互作用は存在しない。しかし、選択性がアルキルハライドの構造に鋭敏であるという傾向は、トリアゾリウムイオンがアルキル化反応の遷移状態において、エノラートだけではなくアルキルハライドを認識する能力があることを示唆した。

この可能性を検証するため、ラセミ体の第二級アルキルハライドを基質とする反応を試みた。L-フェニルアラニン由来のトリアゾリウム塩**7c**存在下、オキシインドールと2当量の1-フェニルエチルプロミドを反応させると、対応するアルキル化体が67%収率、ジアステレオマー比1.6:1で得られた。また、各ジアステレオマーの鏡像異性体過剰率は87%および94% eeであった(図11)。L-アラニンから誘導した類似のトリアゾリウム塩**7d**を触媒として用いると、ジアステレオ選択性が5.3:1まで上昇し、各鏡像異性体過剰率も99%および96% eeまで向上した。さらに、種々の置換基を変更した触媒**7e**存在下で反応を行うと、ほぼ完全なジアステレオおよびエナンチオ選択性で生成物が得られた¹⁸⁾。これらの結果から、適切な構造修飾を施したトリアゾリウムイオンが不斉アルキル化反応において、エノラ

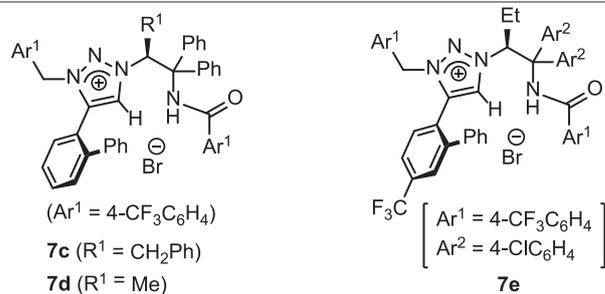
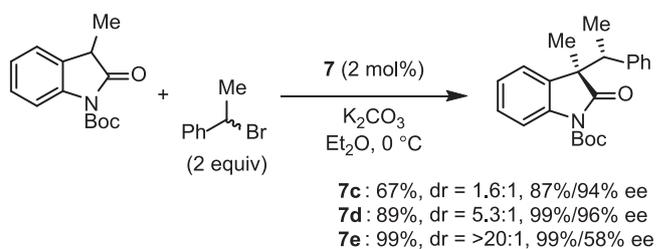


図11 ラセミ体の第二級アルキルハライドを基質とする不斉アルキル化反応

トのプロキラル面の識別とアルキルハライドの速度論的光学分割を同時に制御し得ることが分かる。

同様に、求核剤と求電子剤双方の立体識別が必要な反応として、エノラートによるラセミ体のアジリジンの不斉開環反応の開発を行った。2当量のN-スルホニル2,2-二置換アジリジンに対して、トリアゾリウム塩と炭酸カリウムの存在下でオキシインドールを反応させると、多置換側での求核置換が位置選択的に進行し、開環体が得られた。本開環反応もアルキル化反応と同様にキラルトリアゾリウムイオンの構造によってジアステレオ選択性が変化する。網羅的なスクリーニングを実施した結果、L-ノルバリンから合成した触媒**7f**を用いることで、完全な立体制御を達成した(図12)¹⁹⁾。生成物および未反応のアジリジンの絶対立体配置を確認した結果、開環反応は(S)-体のアジリジンに対して立体反転を伴う形式で優先的に進行していることが分かった。

結合形成段階における求電子剤の立体認識は、トリアゾリウムイオンが求電子剤との間に明確な相互作用をもつことを示唆する。両者の間に水素結合が存在する場合には、求電子剤を認識すると同時に活性化する役割も果たし得る。そこで、本来、求電子剤として働かないヒドロキシルアミン誘導体を求電子的

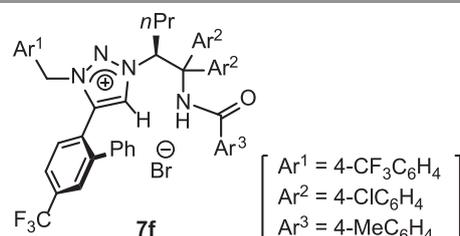
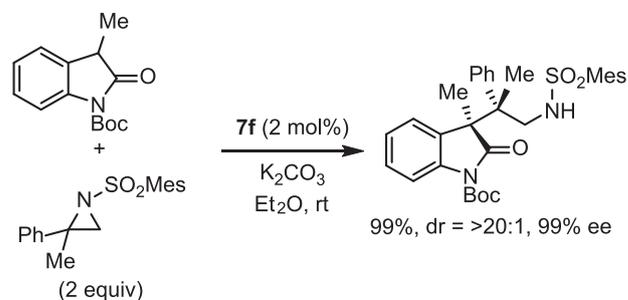


図12 ラセミ体の2,2-二置換アジリジンの不斉開環反応

アミノ化剤として利用する反応開発に挑んだ。具体的には、酸による活性化を受けるイミド酸誘導体に着目し、ヒドロキシルアミンとトリクロロアセトニトリルを混合することで生じるO-イミノヒドロキシルアミンを求電子剤として採用した。オキシインドールを基質とし、トリアゾリウム塩**7g**を触媒としてN-シクロヘキシルヒドロキシルアミンとトリクロロアセトニトリルを作用させたところ、対応する α -アミノ化生成物が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた²⁰。本反応では、第四級アンモニウム塩をはじめとする他の相間移動触媒を用いた場合には、全く生成物が得られないことから、トリアゾリウムイオンの求電子剤認識が反応促進に必須であることがうかがえた(図13)。

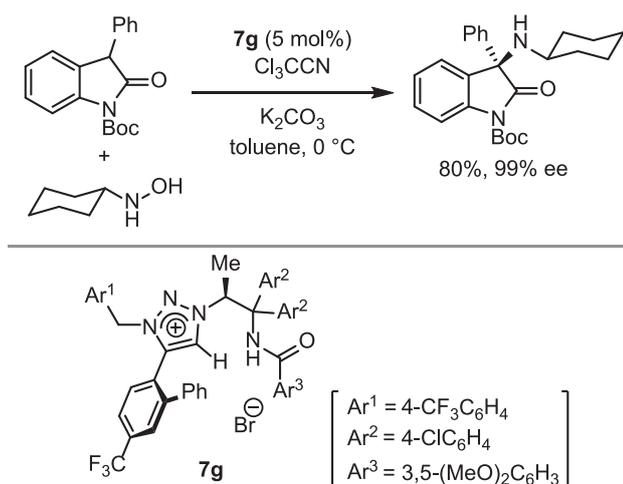


図13 ヒドロキシルアミンを求電子剤とする直接的な α -アミノ化反応

05 | おわりに

以上我々は、アンモニウムやアミノホスホニウム、トリアゾリウムを母核とする官能性オニウムイオンを創製し、それぞれの分子が潜在的にもつ性質や触媒反応における固有の振る舞いを活かした多彩な不斉触媒反応を開拓してきた。特に、均一系有機塩基触媒反応や酸触媒反応、求核触媒反応、イオンラジカル反応など「オニウム塩=相間移動触媒反応」という既存の範疇を越えた触媒系の精密制御を実現できた点が大きな特徴である。また、相間移動触媒反応に関しても、テトラアミノホスホニウムイオンや1,2,3-トリアゾリウムイオンがもつ機能を最大限引き出すことで、高度な立体制御を要する不斉触媒反応の開発に成功した。新たに描いた触媒分子の三次元構造や溶液中での挙動、反応制御機構への理解に基づく反応開発が、従来までは難しかった不斉触媒反応へと結実したと言える。我々の研究が、分子の構造を一から設計し触媒機能の創出を目指すアプローチの有用性を示すと同時に、分子の振る舞いに関する普遍的な理解や高難度な反応開発の達成につながることで、有機化学の発展の一助になればと願う。

参考文献

- 1) J. Godemert, S. Oudeyer, V. Levacher, *ChemCatChem* **8**(1), 74-85 (2016).
- 2) D. Uruguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(33), 10878-10879 (2008).
- 3) K. Oyaizu, D. Uruguchi, T. Ooi, *Chem. Commun.* **51**(21), 4437-4439 (2015).
- 4) D. Uruguchi, M. Torii, T. Ooi, *ACS Catal* **7**(4), 2765-2769 (2017).
- 5) D. Uruguchi, K. Koshimoto, S. Miyake, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(32), 5567-5569 (2010).
- 6) D. Uruguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(16), 6972-6975 (2012).
- 7) D. Uruguchi, Y. Asai, Y. Seto, T. Ooi, *Synlett* **2009**(04), 658-660 (2009).
- 8) D. Uruguchi, Y. Asai, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(4), 733-737 (2009).
- 9) H. Krawczyk, M. Dziegielewski, D. Deredas, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **21**(29), 10268-10277 (2015).
- 10) D. Uruguchi, S. Sakaki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(41), 12392-12393 (2007).
- 11) D. Uruguchi, K. Yoshioka, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(47), 19370-19373 (2012).
- 12) D. Uruguchi, K. Yoshioka, T. Ooi, *Nat Commun* **8**, 14793 (2017).
- 13) D. Uruguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *Science* **326**(5949), 120-123 (2009).
- 14) D. Uruguchi, D. Nakashima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(21), 7242-7243 (2009).
- 15) D. Uruguchi, N. Kinoshita, D. Nakashima, T. Ooi, *Chem Sci* **3**(11), 3161-3164 (2012).
- 16) D. Uruguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(43), 13768-13771 (2015).
- 17) K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(5), 1307-1309 (2011).
- 18) K. Ohmatsu, Y. Furukawa, M. Kiyokawa, T. Ooi, *Chem. Commun.* **53**(98), 13113-13116 (2017).
- 19) K. Ohmatsu, Y. Ando, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(50), 18706-18709 (2013).
- 20) K. Ohmatsu, Y. Ando, T. Nakashima, T. Ooi, *Chem*, **1**(5), 802-810 (2016).

実用的な水素移動型還元的アミノ化触媒の開発

Development of Practical Catalysts for Reductive Amination by Transfer Hydrogenation

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 主任研究員 **渡辺 正人**

Masahito WATANABE (Chief Researcher)

Central Research Laboratory, Technology and Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.



キーワード

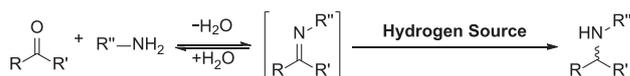
還元的アミノ化、イリジウム触媒、水素移動反応

1 はじめに

カルボニル化合物の還元的アミノ化反応は、アミン化合物の合成において古くから知られている重要な反応であり、現在でも医薬品、農薬、機能性材料、食品添加物等の工業プロセスにおける汎用性の高い手法の一つとして定着している。反応は、図1に示すようにカルボニル化合物とアミン化合物からイミンやエナミンが反応系中で生成し、ついで還元反応、または水素化反応によりアミン化合物を与える2段階の工程を経る。2段階の反応を1つの反応容器(1ポット)で実施できることから、製造コストの低減化に有効であり、プロセス化学において推奨される反応の一つである¹⁾。

従来の還元的アミノ化反応は、用いられる水素源に着目すると3つに大別できる。1つめは、 NaBH_3CN ^{2, 3)}、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ^{4, 5)}、ピリジンボラン^{6, 7)}に代表されるヒドリド還元剤(当量反応剤)である。簡便に反応を実施できる利点を有しているが、その毒性や廃液処理の観点からは工業的には使用しにくい面がある。2つめは水素ガスであり、Pd/C等の不均一系触媒⁸⁾を用いた水素化反応で工業的に利用される水素源である。しかし、Pd/C等の不均一系触媒の存在下で反応を行った場合、分子内にハロゲン基、ニトロ基、シアノ基、炭素-炭素多重結合などの官能基を有する基質の反応ではそれらの官能基を損なう場合があり、適用される基質が限定されるという欠点を有している。また、可燃性ガスを扱うため、安全面での十分な配慮が必要となる。3つめとして、有機化合物のギ酸やギ酸アンモニウムを水素源として用いる方法が挙げられる。過剰のギ酸を用いる方法はLeuckart-Wallach反応^{9, 10)}、また、ギ酸アンモニウムを用いる方法はLeuckart反応^{11, 12)}と呼ばれている。これらは水素移動反応のため、耐圧容器を必要としない点では望ましいと考えられるが、欠点として高温条件を必要とすること

が挙げられる。したがって、これらの反応を穏和な条件下で行えれば、ラボスケールから工業的スケールまで対応する実用性に優れた還元的アミノ化反応を構築できるものと考えられる。



Hydrogen Source:

- Hydride Reducing Agent
 NaBH_3CN $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  toxicity
waste
- Hydrogen gas
Pd/C, Raney-Ni, Pt/C, etc... chemoselectivity
flammable gas
- Organic compound as a hydrogen donor
 HCO_2H : Leuckart-Wallach Reaction high temperature
 HCO_2NH_4 : Leuckart Reaction

図1 従来の還元的アミノ化反応と用いられる水素源

近年、従来の還元的アミノ化反応の欠点を回避した触媒開発が進み、その中で進展が著しいのが均一系触媒を用いた水素化反応¹³⁻²⁸⁾と水素移動反応である。本稿では、均一系触媒を用いた水素移動反応に絞って紹介する。

水素移動反応を利用した触媒的な還元的アミノ化反応として、ルテニウム錯体²⁹⁻³²⁾、ロジウム錯体^{33, 34)}、およびイリジウム錯体³⁵⁻³⁸⁾を触媒に用いたLeuckart-Wallach反応やLeuckart反応が報告されている。水素移動反応の先駆的な研究として、Kitamuraらは、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 錯体の存在下、ケトンとギ酸アンモニウムとの還元的アミノ化反応により対応する第一級アミンを高選択的に与えることを見いだした³³⁾。ルテニウム錯体を用いた反応では、Kadyrovらがキラルルテニウム-ジホスフィン錯体触媒を用いた不斉還元的アミノ化反応を報告しており、高い光学純度のアミンが得られることを報告している²⁹⁾。また、ケトン類やイミン類の優れた水素移動型不斉還元触媒として知られているキラルルテニウムアレーン錯体³⁹⁻⁴²⁾を用いた不斉還元的アミ

ノ化反応も報告されている³⁰⁻³²。イリジウム錯体を用いた反応として、Ogo、FukuzumiらはCp*Ir-ピリロジリル錯体を用い、弱酸性条件下で α -ケト酸とギ酸アンモニウムとの反応により対応する α -アミノ酸を与えることを見いだした³⁵。また、Xiaoらは、シクロメタル化したイリジウム錯体がギ酸アンモニウムや第一級アミンをアミン源とする還元的アミノ化反応において、効率的な触媒になることを見いだしている^{37, 38}。

以上の背景をもとに、弊社では水素移動反応による還元的アミノ化反応に着目し、触媒活性が高く、実用性に優れた還元的アミノ化触媒の開発を目指した⁴³。その結果、図2に示すように、ピコリンアミド配位子をもつCp*Ir錯体(Ir-PA触媒)と8-キノリノール配位子をもつCp*Ir錯体(Ir-QN触媒)の2種類が高い触媒活性を有し、環境調和性、安全性、操作性に優れた還元的アミノ化反応の触媒として極めて有用であることを見いだした。

弊社では5種類のIr-PA触媒を販売しており、Ir-PA1~Ir-PA3は配位子上に電子供与性基(ジメチルアミノ基)を導入して求核性を高め、触媒活性の向上を図った触媒であり、Ir-PA4とIr-PA5は配位子上に電子求引性基(トリフルオロメチル基、ニトロ基)を導入して求核性を抑え、副反応によるアルコール体の生成を抑制できるようにした触媒である。Ir-PA触媒は第一級アミンの合成に好適であり、ギ酸アンモニウムを水素源およびアンモニア源とする水素移動反応により、穏和な条件で簡便に触媒反応を実施できる。

また、2種類のIr-QN触媒を販売しており、安価なIr-QN1と配位子上に電子供与性基(ジメチルアミノ基)を導入して求核性を高め、触媒活性の向上を図ったIr-QN2がある。Ir-QN触媒は第二級、および第三級アミンの合成に適しており、ギ酸を水素源とする水素移動反応により、穏和な条件で簡便に触媒反応を実施できる。

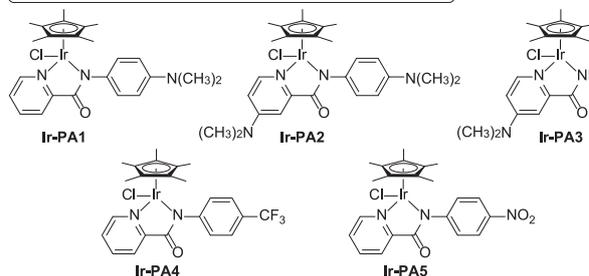
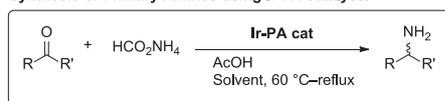
本稿では、2013年に本誌に掲載された内容⁴³に加え、高S/C条件での反応例、かさ高いケトン基質の反応例、電子不足なケトン基質の反応例を紹介しながら、使用上の参考となるように各触媒の特徴や触媒の使い分けについて概説する。

2

Ir-PA触媒およびIr-QN触媒の工業的使用における特長

本触媒は、ラボスケールだけでなく、工業的スケールでの触媒反応を容易に実施可能とする多くの利点を有しており、①錯体が空气中で安定である、②ギ酸アンモニウムやギ酸を水素源とする水素移動反応であることから耐圧装置などの特殊な反応装置を必要としない、③溶媒の脱水や脱気を必要としない、の3つが挙げられる。これらの特長から

■ Synthesis of Primary Amines using Ir-PA catalysts



■ Synthesis of Secondary and Tertiary Amines using Ir-QN catalysts

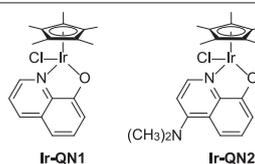
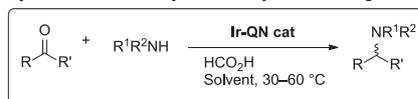


図2 Ir-PA触媒およびIr-QN触媒を用いた還元的アミノ化反応

厳密な反応操作を必要とせず触媒反応を行うことができ、頑健性および再現性に優れた製造プロセスを構築することが可能である。このことは、反応条件下において、触媒前駆体だけでなく触媒活性種が比較的安定であることに由来すると考えられる。

3

Ir-PA触媒を用いる第一級アミンの合成

第一級アミンはアミノ基を起点として様々な化合物に誘導化できることから、簡便で高効率な第一級アミンの合成法は有機合成において最重要な反応の一つである。従来より、不均一系触媒の存在下、カルボニル化合物とアンモニア、またはアンモニウム塩からの直接的な還元的アミノ化反応により第一級アミンを合成する方法が知られているが、穏和な条件で簡便に合成する方法となるとほとんど知られていないのが現状である。従って、ラボスケールから工業的規模まで簡便に実施可能な還元的アミノ化反応による第一級アミンの合成法の開発は極めて重要な課題となる。

弊社では、第一級アミンの合成に適した触媒として、ピコリンアミドを配位子にもつIr-PA触媒を開発し、製品化している。様々な官能基を有するアセトフェノン類、ヘテロ芳香環をもつケトン類、カルボニル基の近傍が立体的にかさ高いケトン類、電子不足なケトン類の反応例について紹介する。

3-1. 様々な官能基をもつアセトフェノン類の還元的アミノ化反応

Ir-PA触媒は官能基選択性に優れ、不均一系触媒を用いると副反応が併発しやすい電子求引性基のニトロ基、シアノ基、ハロゲン基をもつアセトフェノン類から、官能基を損なうことなく第一級アミンを与える。図3には、**Ir-PA1**を用いた芳香環に様々な官能基を有するアセトフェノン類の触媒反応例を示した。パラ置換体とメタ置換体は、何れも官能基を損なうことなく、対応する第一級アミンを94%以上の高収率で与える。副反応に由来する過アルキル化体やアルコール体の生成も僅かであることから、極めて効率的な第一級アミンの合成法といえる。一方、オルト置換体は立体障害により収率が顕著に低下する傾向が見られる。カルボニル基の近傍がかさ高い場合は、後述するように**Ir-PA2**、もしくは**Ir-PA3**を用いると高収率で目的物が得られる。なお、図3以降で示した収率は、内部標準物質をもとに¹H NMRにて測定した数値である。

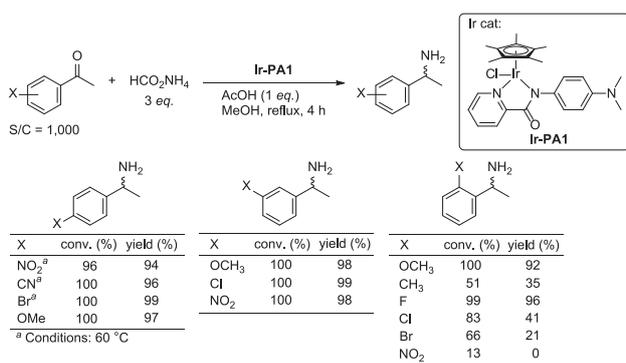


図3 様々な官能基を有するアセトフェノン類とギ酸アンモニウムとの反応

3-2. ヘテロ芳香環をもつケトン類の還元的アミノ化反応

医薬品や農薬の基本骨格にはヘテロ芳香環を含んでいる例が多く見られるが、そのような基質の触媒反応を行う場合、しばしばヘテロ原子の影響により触媒反応が阻害を受けることがある。図4には、**Ir-PA1**を用いたピリジン環、フラン環、チオフェン環を有するケトン基質の反応例を示した。ヘテロ芳香環自体の触媒反応への阻害の影響はほとんど見られず、2-アセチルピリジン以外は円滑に反応が進行し、90%以上の高収率で目的物を与えた。

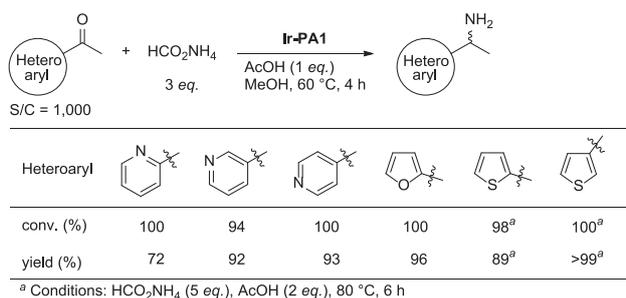


図4 ヘテロ芳香環をもつケトンからの第一級アミンの合成

3-3. カルボニル基の近傍が立体的にかさ高いケトン基質の還元的アミノ化反応

3-1.において、**Ir-PA1**を用いたときに、オルト置換アセトフェノン類の反応はメタ置換体やパラ置換体と比較して反応性が乏しいことを述べた。このように、反応点近傍が立体的にかさ高い場合、様々な触媒系においてしばしば触媒反応が阻害されることがあり、そのような基質に適応する触媒開発も基質の適用範囲を拡張する意味で重要である。弊社では、立体的にかさ高いケトン基質に適応する触媒として、**Ir-PA2**と**Ir-PA3**の2種類の触媒を開発した。図5には**Ir-PA1**と比較した結果を示すが、オルト位にメチル基と塩素基を有する基質では**Ir-PA2**がそれぞれ収率85%、収率90%と最も高い値を示し、臭素基をもつ基質では**Ir-PA3**が収率85%と**Ir-PA2**の収率69%を上回る結果を与えた。

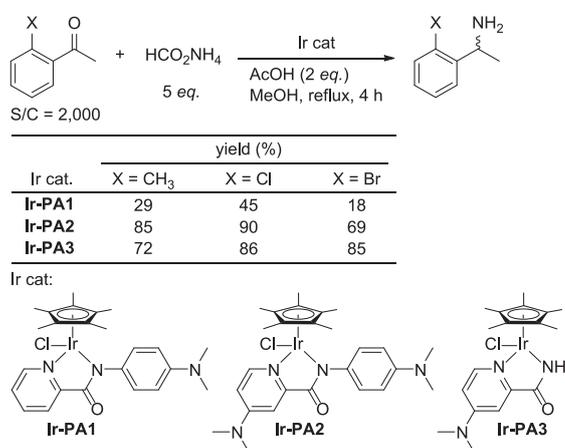


図5 オルト位に置換基をもつアセトフェノン類の反応

Ir-PA2と**Ir-PA3**がオルト位に置換基をもつアセトフェノン類に対して有効であることから、図6に示すように、S/C = 4,000の条件で1-アセトナフテンの反応へと展開したところ、**Ir-PA1**が15%と低収率を示したのに対し、**Ir-PA2**を用いると収率72%と大幅に向上した。後処理でアミンに変換できるホルミル体の収率を含めると、90%に近い収率でアミンが生成したことになる。

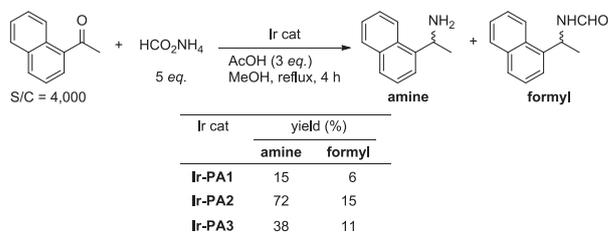


図6 1-アセトナフテンとギ酸アンモニウムとの反応

さらに、かさ高いケトン基質として、図7に示すようにアセトフェノンの側鎖にシクロヘキシル基をもつ基質の反応を検討した。本基質では**Ir-PA2**が収率95%と最良の結果を与え、次に**Ir-PA3**が続く、これらの触媒がかさ高いケトン基質に好適であることを示している。

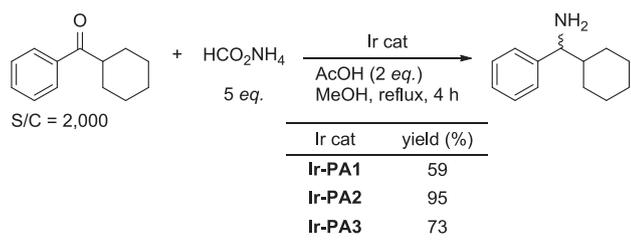


図7 アセトフェノンの側鎖に置換基をもつケトンの反応

Ir-PA触媒は、図8に示すように環状β-ケトエステルの高ジアステレオ選択的な反応にも適しており、何れの触媒を用いても高シス選択的に反応が進行する。反応性においては、**Ir-PA2**が収率90%と最も高く、次いで**Ir-PA3**の順となっており、**Ir-PA2**と**Ir-PA3**がかさ高いケトン基質に対して有効であることを示している。

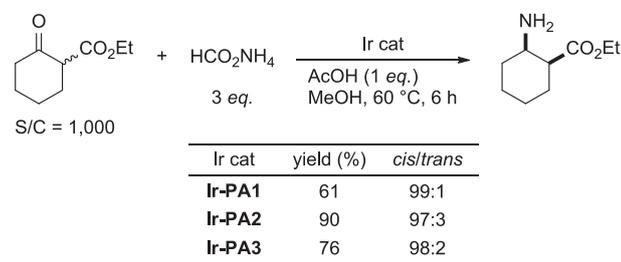


図8 環状β-ケトエステルのジアステレオ選択的な反応

Ir-PA2の特徴として、かさ高いケトン基質に対して良好な反応性を示すことのほかに、配位子上に2つの電子供与性基(ジメチルアミノ基)を導入することで求核性が高まり、**Ir-PA**触媒の中では最も高い触媒活性を示すことが挙げられる。例えば、図9に示すように、**Ir-PA2**の存在下、アセトフェノンとギ酸アンモニウムとの反応をS/C = 10,000の高S/C条件下で行うと、対応するフェネチルアミンを収率90%で与える。

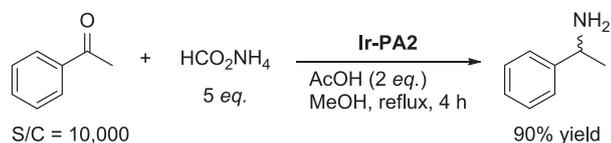


図9 高S/C条件下での第一級アミンの合成

3-4. 電子不足なケトン類の還元的アミノ化反応

前述の**Ir-PA1**~**Ir-PA3**は、錯体の配位子上に電子供与性基を導入して触媒活性種と考えられるヒドリド錯体の求核性を高め、触媒活性の向上を図った触媒である。しかしながら、還元されやすい電子不足なケトンの反応では、副反応の一つであるケトンの還元反応が起こりやすくなり、アルコール体の副生を増大させることがわかった。そこで、触媒の求核性を低下させればケトンの還元反応を抑制できると考え、配位子上に電子求引性基を導入した錯体を設計した。

図10に示すように、2-(4-クロロベンゾイル)ピリジンの反応では、求核性を高めた**Ir-PA2**を用いると副反応であるケトンの還元が顕著に進行して50%程度のアルコール体を与え(エントリー1)、**Ir-PA1**の反応でも15%のアルコール体を与えた(エントリー2)。一方、求核性を低下させた**Ir-PA4**や**Ir-PA5**ではアルコール体の副生が大幅に抑制されるとともに、目的とする第一級アミンの収率も80%を超え(エントリー3, 4)、触媒の求核性の低下による副反応の制御が可能となった。

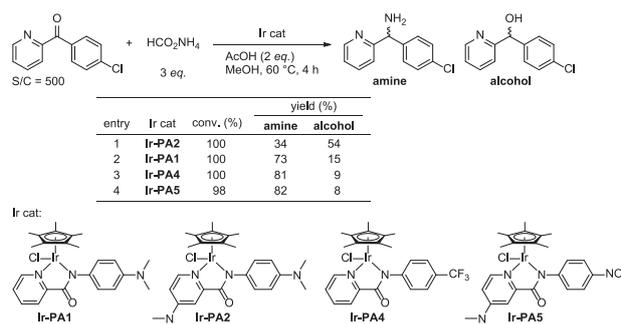


図10 電子不足なケトンとギ酸アンモニウムとの反応

図11には、**Ir-PA4**や**Ir-PA5**が良好な反応性を示す電子不足なケトン基質の反応結果を示した。これらの基質に対しても触媒の求核性を低下させたことにより、アルコール体の副生を抑えつつ、目的とするアミンの収率を向上させることができた。また、求核性の高い**Ir-PA2**や**Ir-PA1**の反応では、芳香環が還元されたと考えられる不純物が¹H NMRにて観測されたことから、触媒の求核性を低下させることで、電子不足な芳香環自体の還元反応を抑制する効果があることがわかった。

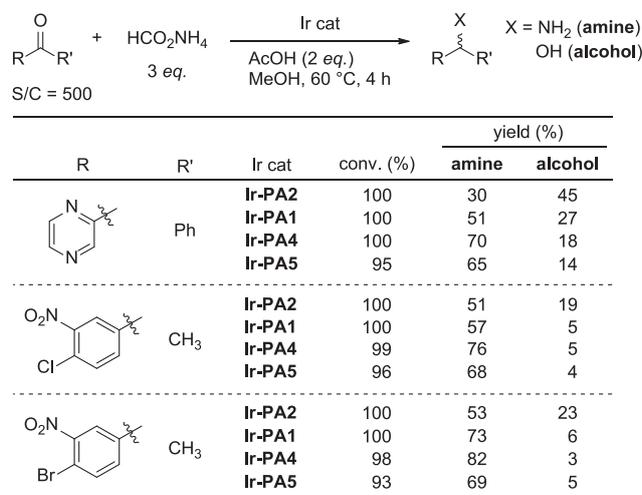


図11 電子不足なケトン類とギ酸アンモニウムとの反応

還元的アミノ化反応による第二級アミンや第三級アミンの簡便な合成法としては、当量反応剤である NaBH_3CN や $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を用いる方法が知られている。しかしながら、これらの反応剤はその毒性や廃液処理の観点からは工業的規模での使用には難があると考えられ、更なる改善の余地が残されている。

弊社では、第二級アミンや第三級アミンの合成に好適な触媒として、8-キノリノール類を配位子にもつIr-QN触媒を開発し、製品化している。現在、安価な価格設定から触媒スクリーニングの第一選択肢として推奨されるIr-QN1と、Ir-QN1の配位子上に電子供与性基を導入して反応性を向上させたIr-QN2の2種類を取り揃えている。主として高S/Cの条件下(S/C = 10,000)でIr-QN2を用いた第二級アミンと第三級アミンの合成例について紹介する。

4-1. 第二級アミンの合成

図12には、Ir-QN2を触媒に用いた4-フェニル-2-ブタノンとベンジルアミンとの還元的アミノ化反応を示す。S/C = 10,000の条件下、2-プロパノール中、ケトンに対して1.2当量のアミンと3当量のギ酸を加え、60℃にて24時間反応させたところ、収率88%で対応する第二級アミンを与える。

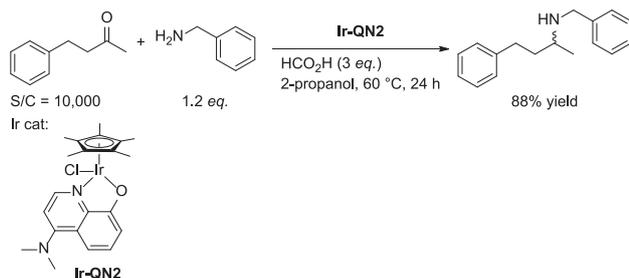


図12 ケトンと第一級アミンとの反応による第二級アミンの合成

第二級アミンの合成ではIr-QN触媒が第一選択肢となるが、かさ高くない第二級アミンの合成においてはIr-PA触媒を用いることも可能である。図13には、Ir-PA2を用いたベンズアルデヒドとベンジルアミンとの還元的アミノ化反応を示す。S/C = 10,000の条件下、30分程度の加熱・攪拌で目的のジベンジルアミンを定量的に与える。

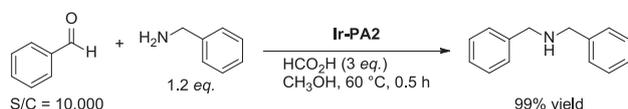


図13 アルデヒドと第一級アミンとの反応による第二級アミンの合成

4-2. 第三級アミン合成

ケトンと第二級アミンとの反応については、図14にアセトフェノンとピロリジンとの還元的アミノ化反応を示す。Ir-QN2の存在下(S/C = 10,000)、THF中、60℃、24時間の条件で反応を行うと、対応する第三級アミンをほぼ定量的に与える。反応溶媒としては、THF以外にCPMEやMTBE等のエーテル系溶媒、トルエンや酢酸エチルなどの非プロトン性溶媒が良好な結果を与えた。また、用いるアミン量が少ないとケトンが直接還元されたアルコール体が副生しやすい。効率的な反応を構築するためには、適切なアミン量と反応溶媒の選択が重要となる。

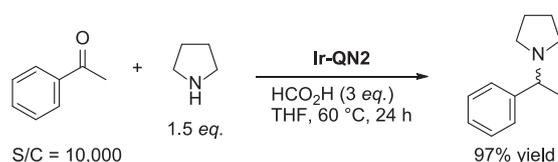


図14 ケトンと第二級アミンとの反応による第三級アミンの合成

アルデヒドと第二級アミンとの反応については、図15にIr-QN2を用いたベンズアルデヒドとジエチルアミンとの還元的アミノ化反応を例示する。S/C = 10,000の条件下、THF中、60℃で4時間攪拌することにより対応する第三級アミンを95%の高収率で与える。

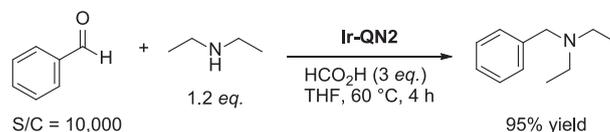


図15 アルデヒドと第二級アミンとの反応による第三級アミンの合成

Ir-PA触媒は5種類の製品数を有しているため、実際に使用する際にできるだけ最短で良好な反応結果が得られるよう、触媒の選択基準について記載する。

- ① 最初に、基質適応性の広いIr-PA1を用いて反応生成物の把握を行う。
- ② 副反応によるアルコール体やその他の不純物がほとんど観測されず、目的とする第一級アミンが得られ、更に触媒量を減らしたい場合、Ir-PA2を用いる。
- ③ カルボニル基の近傍がかさ高く、反応性に乏しい場合、Ir-PA2とIr-PA3を用いて検討する。
- ④ アルコール体や不純物の副生が顕著な場合、Ir-PA4とIr-PA5を用いて検討する。

6 おわりに

以上、実用性に優れた還元的アミノ化触媒として、**Ir-PA**触媒と**Ir-QN**触媒の特長や反応例をまとめた。これらのイリジウム触媒は弊社にて試薬販売しており、バルク供給も可能である。簡便な反応操作で効率的に第一級アミン~第三級アミンを取得できるため、既存の触媒や反応剤で不具合を生じていたり、より一層の効率化を求めたい場合は、本触媒をご検討いただければ幸いである。これらのイリジウム触媒が、ラボスケールから工業的スケールまでアミン合成のための実用的なツールの1つとして広く用いられることを期待したい。

参考文献

- R. W. Dugger, J. A. Ragan, D. H. Brown Ripin, *Org. Process Res. Dev.* **9**(3), 253-258 (2005).
- E. W. Baxter, A. B. Reitz, *Organic Reactions* (John Wiley & Sons, New Jersey, 2001), vol. 59, pp. 1-714.
- R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **93**(12), 2897-2904 (1971).
- A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **61**(11), 3849-3862 (1996).
- A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **10**(5), 971-1031 (2006).
- S. Sato, T. Sakamoto, E. Miyazawa, Y. Kikugawa, *Tetrahedron* **60**(36), 7899-7906 (2004).
- E. R. Burkhardt, B. M. Coleridge, *Tetrahedron Lett.* **49**(35), 5152-5155 (2008).
- W. S. Emerson, *Organic Reactions* (John Wiley & Sons, New Jersey, 1948), vol. 4(3), pp. 174-255.
- O. Wallach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24**, 3992-3993 (1891).
- M. L. Moore, *Organic Reactions* (John Wiley & Sons, New Jersey, 1949), vol. 5(7), pp. 301-330.
- R. Leuckart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**(2), 2341-2344 (1885).
- P. L. deBenneville, J. H. Macartney, *J. Am. Chem. Soc.* **72**(7), 3073-3075 (1950).
- H. U. Blaser, H. P. Buser, H. P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler, *Synlett* **1999**(06), 867-868 (1999).
- V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Borner, *Chem. Commun.* **36**(19), 1867-1868 (2000).
- T. Gross, A. M. Seayad, M. Ahmad, M. Beller, *Org. Lett.* **4**(12), 2055-2058 (2002).
- Y. Chi, Y. -G. Zhou, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **68**(10), 4120-4122 (2003).
- R. Kadyrov, T. H. Riermeier, U. Dingerdissen, V. Tararov, A. Borner, *J. Org. Chem.* **68**(10), 4067-4070 (2003).
- G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **5**(22), 4227-4230 (2003).
- D. Imao, S. Fujihara, T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Tetrahedron* **61**(29), 6988-6992 (2005).
- T. Bunlaksananusorn, F. Rampf, *Synlett* **2005**(17), 2682-2684 (2005).
- A. Robichaud, A. N. Ajjou, *Tetrahedron Lett.* **47**(22), 3633-3636 (2006).
- L. Rubio-Perez, F. J. Perez-Flores, P. Sharma, L. Velasco, A. Cabrera, *Org. Lett.* **11**(2), 265-268 (2009).
- D. Steinhuebel, Y. Sun, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(32), 11316-11317 (2009).
- C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(20), 6967-6969 (2009).
- B. Sreedhar, P. S. Reddy, D. K. Devi, *J. Org. Chem.* **74**(22), 8806-8809 (2009).
- S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Green Chem* **14**(9), 2371-2374 (2012).
- H. Huang, Y. Zhao, Y. Yang, L. Zhou, M. Chang, *Org. Lett.* **19**(8), 1942-1945 (2017).
- J. Gallardo-Donaire, M. Hermsen, J. Wysocki, M. Ernst, F. Rominger, O. Trapp, A. S. K. Hashmi, A. Schäfer, P. Comba, T. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.* **140**(1), 355-361 (2018).
- R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(44), 5472-5474 (2003).
- G. D. Williams, R. A. Pike, C. E. Wade, M. Wills, *Org. Lett.* **5**(22), 4227-4230 (2003).
- S. D. Boggs, J. D. Cobb, K. S. Gudmundsson, L. A. Jones, R. T. Matsuoka, A. Millar, D. E. Patterson, V. Samano, M. D. Trone, S. Xie, X. Zhou, *Org. Process Res. Dev.* **11**(3), 539-545 (2007).
- N. A. Strotman, C. A. Baxter, K. M. J. Brands, E. Cleator, S. W. Krska, R. A. Reamer, D. J. Wallace, T. J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(21), 8362-8371 (2011).
- M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **67**(24), 8685-8687 (2002).
- M. Ito, N. Tejima, M. Yamamura, Y. Endo, T. Ikariya, *Organometallics* **29**(8), 1886-1889 (2010).
- S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(10), 3020-3021 (2004).
- D. Gnanamari, A. Moores, E. Rajaseelan, R. H. Crabtree, *Organometallics* **26**(5), 1226-1230 (2007).
- C. Wang, A. Pettman, J. Bacsá, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(41), 7548-7552 (2010).
- D. Talwar, N. P. Salguero, C. M. Robertson, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **20**(1), 245-252 (2014).
- S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **117**(28), 7562-7563 (1995).
- A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **118**(10), 2521-2522 (1996).
- K. -J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**(3), 285-288 (1997).
- N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **118**(20), 4916-4917 (1996).
- M. Watanabe, *THE CHEMICAL TIMES* **228**(2), 19-23 (2013).



キーワード解説

触媒

化学反応において、反応の前後で同じ構造のまま存在し、特定の反応における速度を速める効果をもつ化合物。反応の平衡状態は変化せず、活性化エネルギーの低減により反応を促進させている。

グリーンケミストリー(グリーン・サステナブルケミストリー)

化学物質が与える環境や人体への負荷を最小限とするための開発指針。合成化学においては、廃棄物の低減や反応の効率化、合成におけるリアルタイム分析など様々な取り組みが行われている。少ない化学物質で特定の化学変換を可能とする触媒の利用も、重要な取り組みの一つとされている。

有機分子触媒

金属元素を含まず触媒作用を示す有機化合物。生体触媒や金属触媒に次ぐ新たな触媒として注目されている。金属触媒では達成できなかった反応も多く報告されている。有機分子は取り扱いや構造のチューニングが容易という利点があり、さらに有害な金属類を含まないことからグリーンケミストリーの観点から有利とされている。

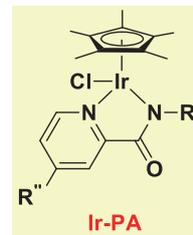
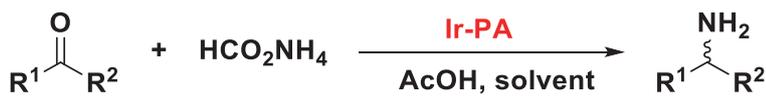
還元的アミノ化触媒

高い触媒活性

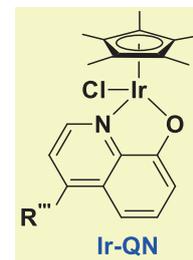
第一級アミンを
ワンポットで合成可能

簡便な操作

第一級アミンの合成



第二級、第三級アミンの合成



※無断転載および複製を禁じます。