

基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の創製

Development of Functional Organosuperbase Catalysts

Enabling Molecular Recognition

課題番号：16H06354

寺田 眞浩 (TERADA, MASAHIRO)

東北大学・大学院理学研究科・教授



研究の概要

超強塩基性を備えた有機分子が従来の有機塩基では成し得なかった分子変換において特異な反応活性を示すことが明らかにされ脚光を浴びているが、本研究はこれまで触媒としての利用がほとんどなされていなかった超強塩基性有機分子に着目し、触媒としての機能開拓を図るとともに不斉認識などを付与した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を推進している。

研究分野：合成化学

キーワード：不斉合成、有機分子触媒、選択的合成、触媒設計・反応、反応場

1. 研究開始当初の背景

環境負荷の軽減を目的とした高度分子変換法の開発は、モノづくりの根幹を支える有機合成化学において最重要課題の一つとなっている。ブレンステッド塩基は酸性プロトンを持つ反応基質の活性化剤として多用されてきたが、多くの場合、強塩基性を備えたアルカリ金属やアルカリ土類金属などの金属塩が主流となってきた。一方、有機塩基は反応剤として有機変換反応に汎用されてはいるものの塩基性が充分でないため対象となる分子変換が限られていた。近年になって、超強塩基性を備えた有機分子が従来の有機塩基では成し得なかった分子変換において特異な反応活性を示すことが明らかにされ、脚光を浴びるようになった。しかし、これら強塩基性金属塩あるいは超強塩基性有機分子による分子変換は、いずれも当量を用いることが前提となっており、触媒としての利用はほとんど関心が払われてこなかった。

2. 研究の目的

本研究は、超強塩基性有機分子に着目し、これらの触媒としての機能開拓を図るとともに、不斉認識などの基質認識能を付与した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発を目的とする。本研究の核心である超強塩基性有機分子触媒は触媒分子そのものを安定な共有結合で構築可能なことから分解などの問題を回避でき、回収も比較的容易である。回収再利用系の構築を含め、高い活性と選択性の獲得など、環境負荷の軽減を図る新規触媒の設計開発は真に有用な高度分子変換が切望されるプロセス化学においてそ

の重要性は高まる一方となっている。高度分子変換に要求される「先例の無い触媒活性」「高い立体選択性」「回収再利用系の構築」を実現しうる基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発により、分子変換ひいてはプロセス化学にイノベーションをもたらすことを目指している。

3. 研究の方法

ホスファゼンはそのコア構造であるイミノホスホランにイミノ基を介した共役系を導入することで極めて高い塩基性を示すことが知られている。このホスファゼンに基質認識能を付与することで、本研究の目的である「基質認識型・超強塩基性有機分子触媒」の設計開発を目指す。イミノホスホランに効果的な基質認識能を付与しつつ超強塩基性を獲得するため、その両端にグアニジンユニットを二つ導入した C_2 対称性を有する触媒分子群(1) (図 1a) ならびに水素結合ドナーとなる酸性官能基を導入した酸塩基二官能型触媒分子群(2) (図 1b) を開発する。開発した「基質認識型・超強塩基性有機分子触媒」を用いて従来の有機塩基では困難であった触媒反応系の開拓を図った。

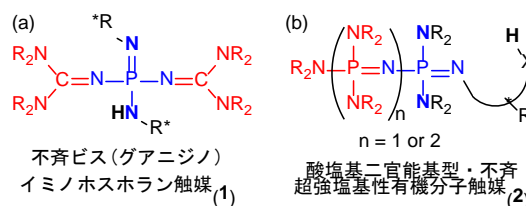


図1 基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の設計開発

4. これまでの成果

すでに開発に成功している不斉ビス(グアニジノ)イミノホスホラン(**1**)を基本骨格として有するスピロ環誘導体(**3**)の各種誘導体を用いて触媒反応系の拡充を図った(図2)。この際、これまでのカルボニル基の α 位の脱プロトン化を起点とした反応系から離れ、カルボニル基以外の官能基を有するプロ求核剤の活性化を中心に反応系の開拓を検討した。その結果、以下に示す例を代表とする反応系の開発に成功した(図2)。ベンジル位に酸性プロトンをもつピリジン *N*-オキシドをプロ求核剤として用いイミンとの反応を試みたところ(図2a)、触媒 **3a** を用いることで高収率、高立体選択的に生成物が得られることを見出した。さらに **3b** によるスルホンの α 位の脱プロトン化に続くエポキシドの開環を経て進行するイミンとの形式的な環化付加反応の開発にも成功した(図2b)。いずれの場合も脱プロトン化には強力な塩基が必要な酸性度の低いプロ求核剤 ($pK_a = 25$ 前後)であり、**3** が超強塩基性を有すること、また、 C_2 対称性を有し合理的な分子設計がなされていたことが高度な立体化学制御と効率的な変換反応を可能にしたといえる。

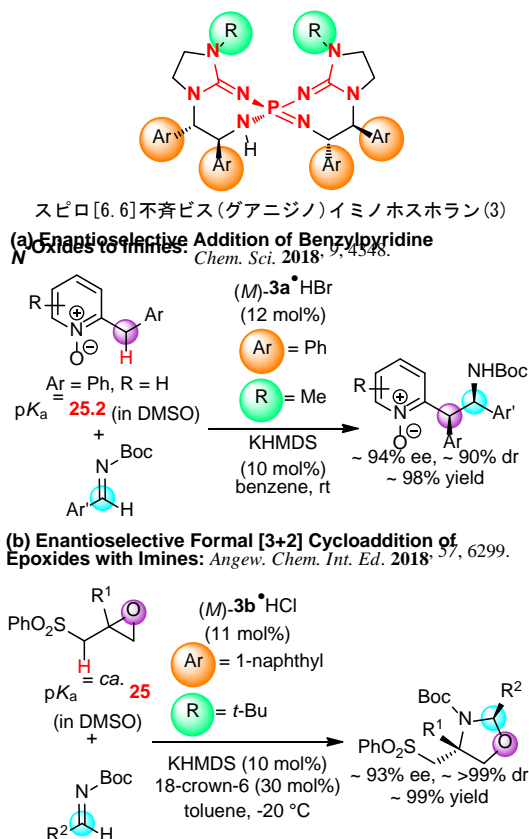


図2 開発した触媒反応の例

5. 今後の計画

引き続きスピロ[6.6]不斉ビス(グアニジノ)イミノホスホラン(**3**)を用いてプロ求核剤の拡充を目的とした反応系の開拓を計画して

いる。一方で酸塩基二官能基型・不斉超強塩基性有機分子触媒(**2**) (図1b)の触媒分子設計を検討したことがきっかけとなり、新たな触媒設計となる「ブレンステッド塩基アシスト型ブレンステッド塩基」という着想を得るに至った。この新たに設計した超強塩基性有機分子触媒による反応の開発にも成功しており、更なる反応系の開拓が期待される。特に、この新規触媒は様々な置換パターンを有する触媒群を簡便に合成でき、触媒ライブラリーの構築が容易なことも特徴としており、多彩な反応系への適応が可能と考えている。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

・2017年度有機合成化学協会賞(学術的)有機合成化学協会「高機能性有機酸触媒ならびに有機塩基触媒の創製」

・A. Kondoh, K. Koda, M. Terada, Organocatalytic Nucleophilic Substitution Reaction of *gem*-Difluoroalkenes with Ketene Silyl Acetals, *Org. Lett.* DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00566 (2019).

・A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, Organocatalytic Arylation of α -Ketoesters Based on Umpolung Strategy: Phosphazene-Catalyzed S_NAr Reaction Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement, *Chem. Eur. J.* **24**, 13110-13113 (2018).

・Q. Hu, A. Kondoh, M. Terada, Enantioselective Direct Mannich-Type Reactions of 2-Benzylpyridine *N*-Oxides Catalyzed by Chiral Bis(guanidino)iminophosphorane Organosuperbase, *Chem. Sci.* **9**, 4348-4351 (2018).

・A. Kondoh, S. Akahira, M. Oishi, M. Terada, Enantioselective Formal [3+2] Cycloaddition of Epoxides with Imines under Brønsted Base Catalysis: Synthesis of 1,3-Oxazolidines with Quaternary Stereogenic Center, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**, 6299-6303 (2018).

・A. Kondoh, M. Terada, Brønsted Base-Catalyzed Umpolung Intramolecular Cyclization of Alkynyl Imines, *Chem. Eur. J.* **24**, 3998-4001 (2018).

・A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, Generation and Application of Homoenate Equivalents Utilizing [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement under Brønsted Base Catalysis, *Chem. Eur. J.* **23**, 2769-2773 (2017).

・近藤梓, 寺田真浩, 不斉有機超強塩基触媒が拓く新たなエナンチオ選択的付加反応, *月刊ファインケミカル* 3月号, 5-10 (2017)

7. ホームページ等

<http://www.orgreact.sakura.ne.jp/>