

7. 基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の創製

寺田 眞浩

Key words : 有機分子触媒, 不斉合成, 不斉触媒,
超強塩基, 分子認識

東北大学 大学院理学研究科
化学専攻 境界領域化学講座
反応有機化学研究室

緒言

ブレンステッド塩基は酸性プロトンを有する反応基質の活性化剤として多用されてきたが、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てきた。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、これらの触媒としての機能開拓を図るとともに、不斉認識や分子認識など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した。触媒分子の設計にあたり、強塩基性を示す有機官能基であるイミノホスホランに着目し、この鍵官能基にグアニジンもしくはホスファゼンを導入することを基本指針として進め、ビス(グアニジノ)イミノホスホランならびにスピロ P-3 ホスファゼンを分子骨格とする基質認識型・超強塩基性有機分子触媒の開発を検討した。新たに開発した基質認識型・超強塩基性有機分子触媒を用いた不斉触媒反応の開発も検討したので報告する。

方法、結果および考察

1. キラルビス(グアニジノ)イミノホスホランの設計開発

著者らはこれまで基質認識型ブレンステッド塩基触媒としてグアニジンなどの強塩基性を有する有機分子触媒の設計開発に取り組み軸不斉グアニジン塩基触媒 **1** の開発に成功している(図 1a)¹⁾。しかし、既存の有機塩基触媒を用いた反応では、基質の適用範囲の拡充はもはや多くを望めないのが現状となっていた。そこで著者は従来研究における問題の抜本的な解決を図るため、さらなる塩基性の向上を目指す上で、ホスファゼンの構造的な拡張性に着目した。ホスファゼンは 1985 年に Schwesinger らより報告された有機超強塩基で、これまでにその塩基性と構造の関係が詳細に検討されている^{2,3)}。単位構造となるイミノホスホラン **2** (P=N) (図 1b) の数が増すほど塩基性が向上することが報告されており、これまでにユニット数に応じて P-1 から P-7 までのホスファゼンが合成されている。著者らは、このホスファゼンの単位構造となるイミノホスホラン **2** の両端にグアニジンをそれぞれ導入したビス(グアニジノ)イミノホスホラン **3** とすれば(図 1c)、プロト核剤の脱プロトン化により生じるカチオン(ホスホニウム)がグアニジンにより非局在化され、安定なカチオン種 **3**·H⁺ が生じ、結果として塩基性が大幅に向上すると期待した。この触媒分子設計では軸不斉グアニジン **1a** ならびに **1b** と同様に(図 1a)、水素結合アクセプターとドナーを隣接位に配置することが鍵となっている。さらに、**3** がプロトンを捕捉した後に生じる共役酸 **3**·H⁺ は同じ置換基を左右に導入すれば C₂-対称性とすることができ、不斉触媒分子の基本骨格として理想的な構造となる。この設計指針に基づき、キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン **4** を超強塩基性不斉有機分子触媒として開発した(図 1d)⁴⁾。

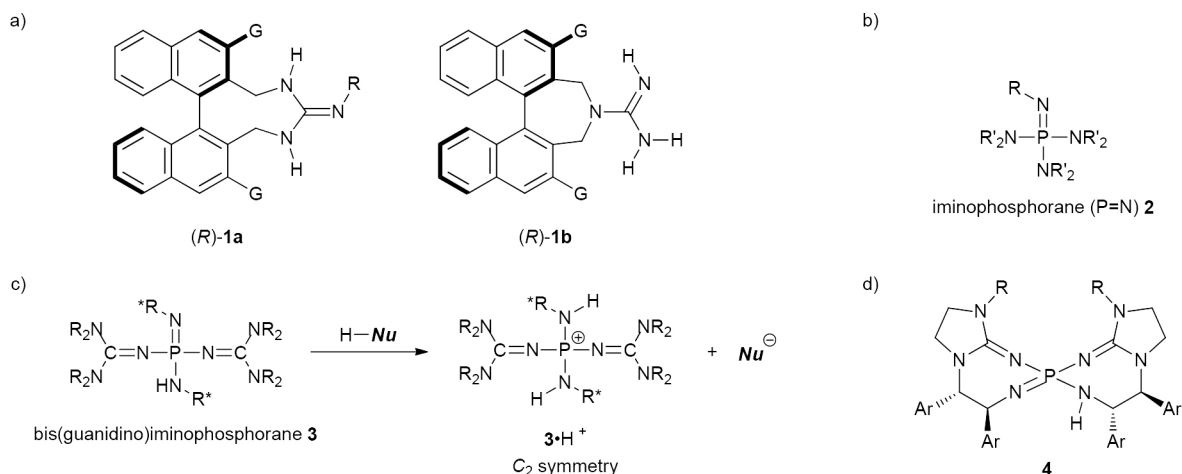


図1. キラルビス (グアニジノ) イミノホスホラン **4** の触媒分子設計.

a) 軸不斉グアニジン塩基触媒. b) ホスファゼン塩基の基本構造となるイミノホスホラン. c) ビス (グアニジノ) イミノホスホランを基本骨格とする触媒分子の設計. d) キラルビス (グアニジノ) イミノホスホラン有機超強塩基触媒の構造.

キラルビス (グアニジノ) イミノホスホラン **4** の合成は、光学活性ジアミン **5** を出発原料として行った (図2). 先ず、**5** の片方のアミノ基を Boc 保護し、残ったアミノ基をシアナミド **7** と反応させることで環状グアニジン **8** とした。**8** の Boc 基を脱保護し、得られたアミノグアニジン **9** と PCl_5 とを塩基性条件下でスピロ環化反応することでビス (グアニジノ) イミノホスホラン **4** を臭化水素酸塩として得た。この際、**4** はスピロ環構造の構築の際にら旋不斉が生じるため、原料に用いたジアミンの中心不斉との組み合わせでジアステレオ混合物として得られた。生成比はおよそ 2 : 1 で、主生成物が (*M*)-体のら旋不斉であることを X 線構造解析により決定している⁵⁾。

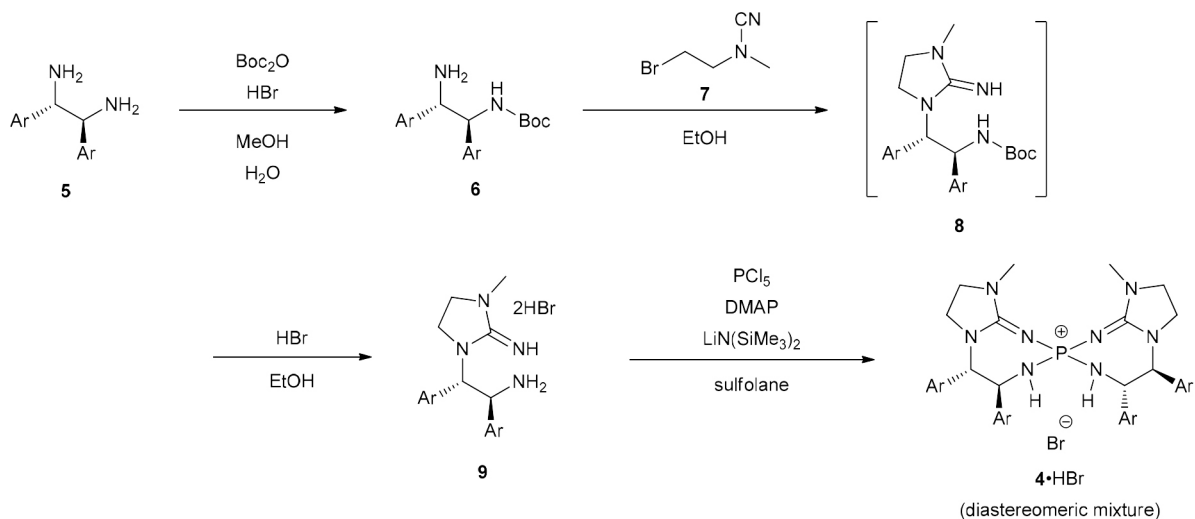


図2. キラルビス (グアニジノ) イミノホスホラン **4** の合成.

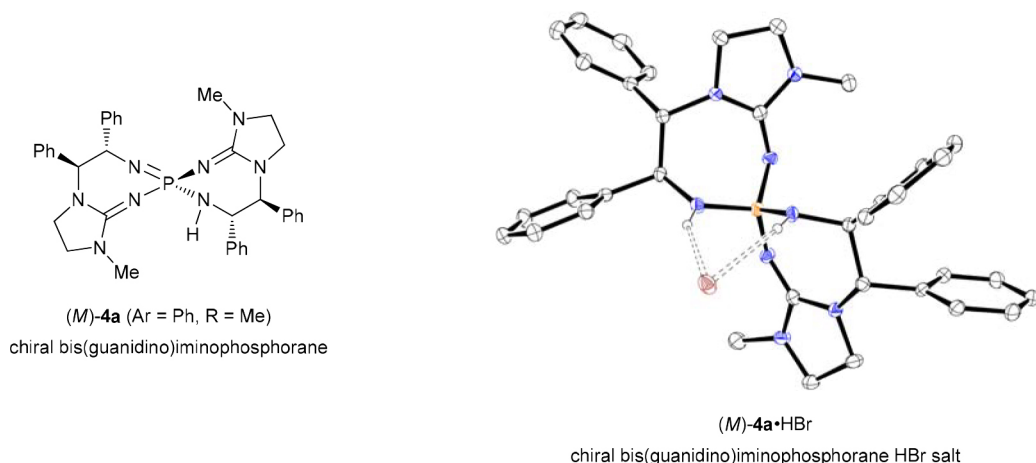


図3. (M)-4a · HBr (Ar = Ph, R = Me) のX線構造解析.

2. キラルスピロ P-3 ホスファゼンの設計開発

先に述べた通りホスファゼンは、その単位構造となるイミノホスホラン **2** (P=N) (図1b) の数が増すほど塩基性が向上することが報告されていることから、イミノホスホランを連結した分子設計により、基質認識型・有機超強塩基触媒の開発を検討した。この際、ホスファゼン塩基がプロトンを捕捉した後に生じる共役酸が C_2 対称性を備えた触媒分子設計とするため、イミノホスホランユニットを3つ連結した P-3 ホスファゼン **10** を主骨格として採用した (図4)。この設計指針に基づき、キラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** を超強塩基性不斉有機分子触媒として設計開発した⁶⁾。これまでこうしたイミノホスホランを連結したホスファゼン誘導体を不斉触媒として分子設計した前例は無く、この開発により従来の有機塩基触媒では活性化が困難であった反応基質を対象とする不斉触媒反応系の開拓を目指した。

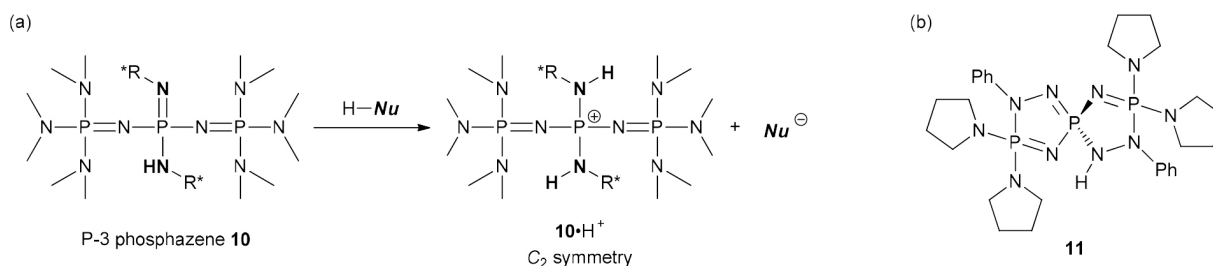


図4. キラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** の触媒分子設計.

a) P-3 ホスファゼンを基本骨格とする触媒分子の設計. b) キラルスピロ P-3 ホスファゼン有機超強塩基触媒の構造.

キラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** の合成はトリクロロホスフィンを出発物質として行った (図5)。ピロリジンが二つ置換したクロロホスフィン **12** へと変換した後、Boc 保護したフェニルヒドラジン **13** と反応し、引き続き Cbz アジドとの Staudinger 反応により **14** を得た。続いて窒素上の保護基を、Cbz は還元条件下にて、Boc は酸性条件下にてそれぞれ脱保護し、環化前駆体 **16** へと変換した。PCl₅ とのスピロ環化反応は塩基性条件下で行いキラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** を塩化水素酸塩として得た⁶⁾。**11** はスピロ環構造に基づくラセミ体として得られるが、キラル HPLC によって光学分割することで光学活性体を得た。キラル HPLC で最初に溶出される光学活性体の絶対配置を決定するため、キラル HPLC 分離後の **11** の臭化水素酸塩について X 線構造解析を行った。その結果、最初に溶出されるエナンチオマーは (P)-体であると決定することができた (図6)。

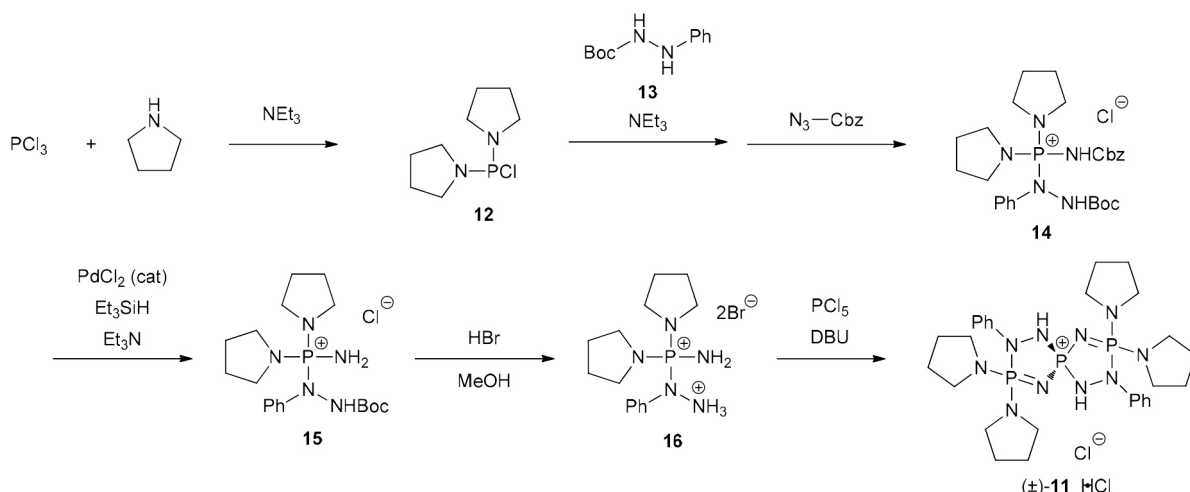


図5. キラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** の合成.

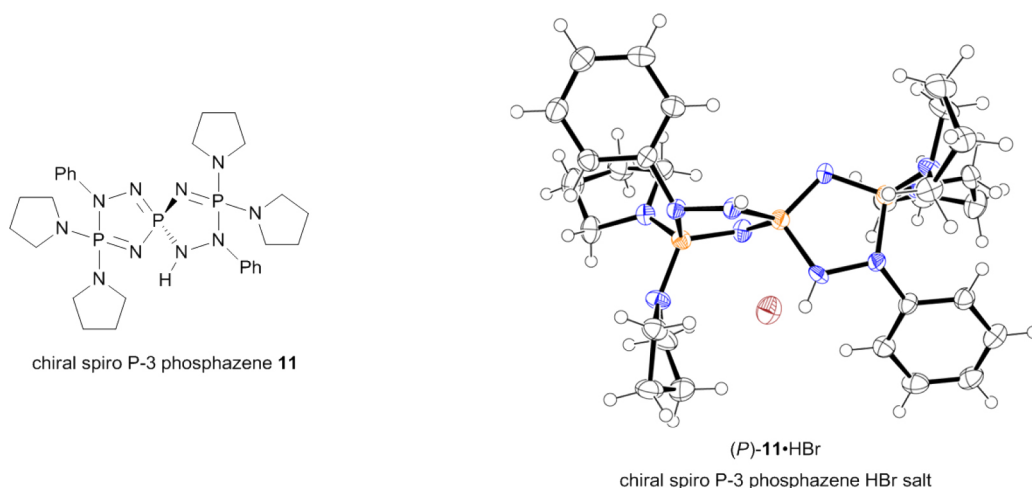


図6. $(P)\text{-11} \cdot \text{HBr}$ の X線構造解析.

3. キラルビス (グアニジノ) イミノホスホランを用いた不斉触媒反応の開発

キラルビス (グアニジノ) イミノホスホラン **4** はこれまで有機分子触媒による活性化が困難であった酸性度の低いプロ求核剤の活性化が可能である. 実際, アゾカルボキシラート **17** とケトンとして用いた α 位に置換基を有するテトラロン類 **18** との求電子的アミノ化反応において, 生成物 **19** を得ることができた (図7) ⁴⁾. こうした求電子的アミノ化反応は, これまで活性プロトンをも有する 1,3-ジカルボニル化合物が多用されてきたが, 本触媒反応系は α 位に置換基を有するケトンとの反応を実現した初めての例であり, **4** の高い塩基性を顕著に示している. 触媒活性ならびに生成物のエナンチオ選択性は触媒のらせん不斉ならびに置換基 Ar の影響を強く受け, (M) -体と (P) -体との比較では, 主異性体として得られる (M) -体が高いエナンチオ選択性で生成物 **19** を与えた ⁵⁾. さらに, Ar 基の異なる **4** の比較では, 2,4,6-トリメチルフェニル基を有する $(M)\text{-4b}$ (らせん不斉は推定構造) を用いた際に, 室温でも 97% ee と極めて高いエナンチオ選択性を与えた. 興味深いことに, ナフチル基を導入した $(P)\text{-4c}$ を用いた場合には, これまで得られてきた $(S)\text{-19}$ とは逆の絶対配置を有する $(R)\text{-19}$ を比較的高いエナンチオ選択性で与えた.

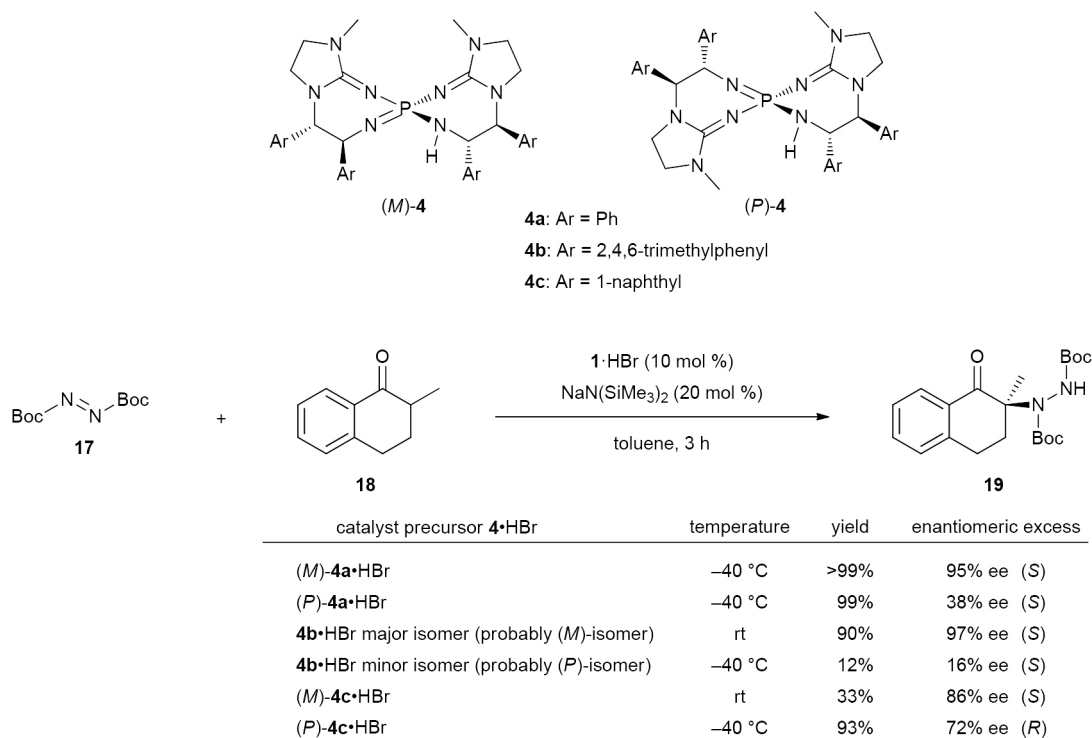


図7. キラルビス(グアニジノ)イミノホスホラン **4** によるテトラロン類とアゾジカルボキシラートとの求電子のアミノ化反応の不斉触媒化。

現在, キラルスピロ P-3 ホスファゼン **11** を用いた不斉触媒反応の開発を鋭意検討中である。

最後に, 本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Terada, M. : Axially chiral guanidines as an efficient Brønsted base catalyst for enantioselective transformations. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **67** : 1159-1168, 2010.
- 2) Schwesinger, R. : Extremely strong, non-ionic bases: syntheses and applications. *Chimia*, **39** : 269-272, 1985.
- 3) Schwesinger, R., Schlemper, H., Hasenfratz, C., Willaredt, J., Dambacher, T., Breuer, T., Ottaway, C., Fletschinger, M. & Boele, J. : Extremely strong, uncharged auxiliary bases. monomeric and polymer-supported polyaminophosphazenes (P2-P5). *Liebigs Ann.*, 1055-1081, 1996.
- 4) Takeda, T. & Terada, M. : Development of a chiral bis(guanidino)iminophosphorane as an uncharged organosuperbase for the enantioselective amination of ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **135** : 15306-15309, 2013.
- 5) Takeda, T. & Terada, M. : Synthesis of bulky aryl group-substituted chiral bis(guanidino)iminophosphoranes as uncharged chiral organosuperbase catalysts. *Aust. J. Chem.*, **67** : 1124-1128, 2014.
- 6) Terada, M., Goto, K., Oishi, M., Takeda, T., Kwon, E. & Kondoh, A. : Design and synthesis of helically chiral spirocyclic P3 phosphazenes and characterization of their onium salts. *Synlett*, **24** : 2531-2534, 2013.