

主論文の要約

論文題目 **Chemistry of Chiral Arylaminophosphonium Barfates as Ionic Brønsted Acid Catalysts**
(イオン性ブレンステッド酸触媒としてのキラルアリールアミノホスホニウムバフェートの化学)

氏名 木下 奈津子

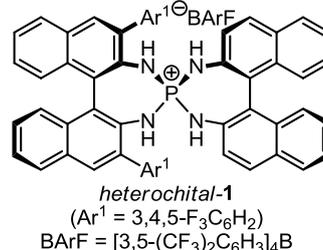
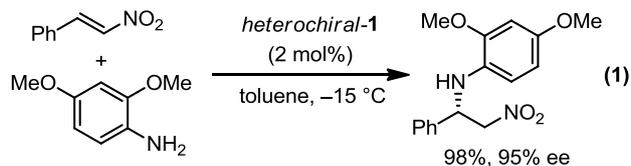
論文内容の要約

近年、光学活性ブレンステッド酸を触媒とする化学が急速な発展を見せており、これまでリン酸やチオウレアに代表される非イオン性の酸に関する精力的な研究によってその高い機能性が明らかにされてきた。これらの酸触媒の機能は様々な反応への適用を通して明らかにされており、①親電子種の活性化、②アニオンの認識、そして③プロトン供与という3つに大きく分類できる。一方、イオン性のブレンステッド酸も同様の機能を持つが、電荷を持つことで非イオン性の酸とは異なる特徴的な触媒作用を示し得ると期待される。しかし、この点に着目した研究はほとんど知られておらず、イオン性ブレンステッド酸に特有の機能に基づく触媒系に関する報告は極めて限られている¹⁾。本研究では、当研究室で創製された光学活性アリールアミノホスホニウムバフェートを用いて、イオン性ブレンステッド酸ゆへの触媒機能を利用した立体選択的結合形成反応の実現を目指して研究を行った。

酸-塩基協働触媒によるニトロオレフィンへの不斉チオ共役付加反応【発表論文(3)】

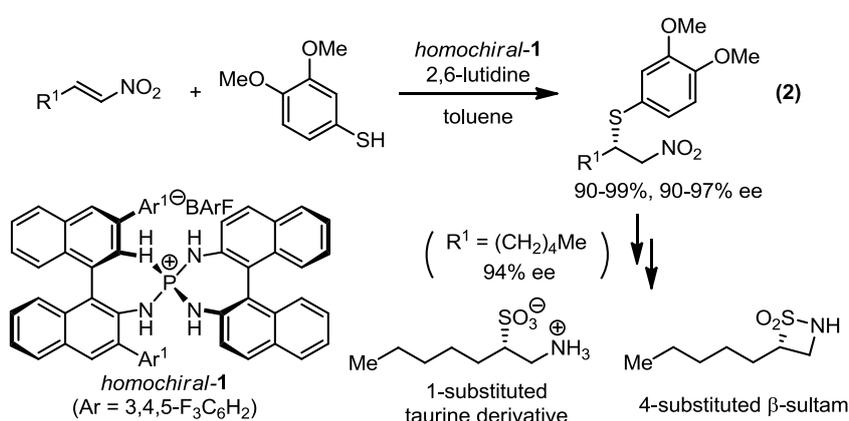
イオン性ブレンステッド酸であるアリールアミノホスホニウムバフェート

*heterochiral-1*は、ニトロオレフィンのアザ共役付加反応に有効な触媒であることが既に明らかにされている(式1)²⁾。本反応においてホスホニウムイオンは、求核的であると同時に塩基性であるアニリン存在下においても、ニトロオレフィンを精密に認識・活性化し、エナンチオ選択的結合形成を効率的に促進する。そこでこの事実に着目し、酸と塩基が協働する触媒系、すなわち、酸による求電子剤の捕捉と活性化および塩基による求核剤の制御が同時に関与する反応系の開発を目指した。具体的には、ニトロ



オレフィンを求電子剤とし、塩基による活性化が期待されるチオフェノール誘導体を求核剤として用いた共役付加反応を設定し、酸と塩基の協働作用について調べた。

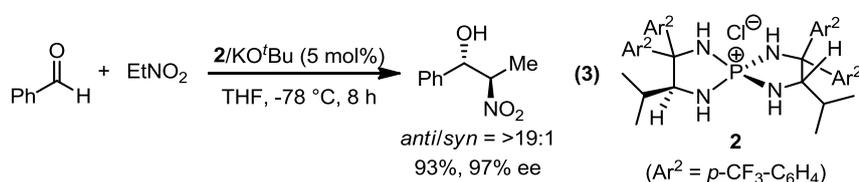
硫黄系求核種を用いたニトロオレフィンへの共役付加反応は、生成物を生理活性が期待される光学活性タウリン誘導体などへと導くことができるため、有用な合成反応になると考えられているが、高エナンチオ選択的な反応系は非常に少ない³⁾。特に、ニトロオレフィンのβ位の置換基の適用範囲は限られており、アルキル基を持つ脂肪族ニトロオレフィンに対して十分な収率および選択性を示す触媒系は知られていなかった。



検討の結果、本反応を促進するためには酸による求電子剤の活性化と塩基による求核剤の活性化の両方が必要であることを見出し、酸触媒として*homochiral-1* (Ar¹ = 3,4,5-F₃C₆H₂)、塩基触媒として2,6-ルチジンを用いることで高いエナンチオ選択性で付加体を得ることに成功した(式2)。本触媒系は酸と塩基が協奏的に働く興味深いシステムであることに加え、これまで課題となっていた脂肪族ニトロオレフィンへのチオ共役付加反応にも有効である点で優位性を持つ。また実際に、生成物を生理活性が期待される光学活性タウリン誘導体およびβ-サルタムへとラセミ化を伴うことなく誘導し、本反応の合成化学的価値を示した。

酸-光レドックス協働触媒系による*N*-スルホニルイミンの不斉α-アミノメチル化

当研究室では、*P*-スピロ環構造を持つ光学活性テトラアミノホスホニウム塩の触媒作用に注目した研究の一環として、例えば、高立体選択的な直截的Henry反応を実現している(式3)⁴⁾。この反応においてホスホニウムイオンは、イオン間力と弱いブレンステッド酸性による水素結合を協働的に用いてニトロナートを制御し、立体選択性を発現すると想定されている。一方、**2**と比較して高い酸性度を持つ**1**は、静電的相互作用と強い水素結合の相乗効果のために、より高いアニオン認識力を示すことが期待される。そこで本研究では、これまで非共有結合を介した制御が実現



されていないアニオンラジカルに注目し、**1**と光レドックス触媒が協働して反応を促進する図1のような新たな反応系を設計し検討を行った。その結果、イオン性ブレンステッド酸であるホスホニウムバフェートと光触媒の両方が同時に働くことで本反応が実際に進行することを見出し、酸触媒として**1** (Ar¹ = 4-CF₃-2-PhC₆H₃)、光触媒として

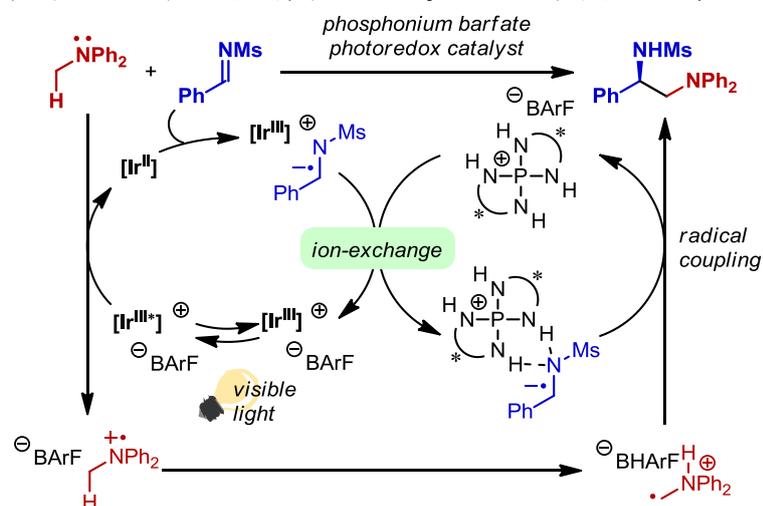
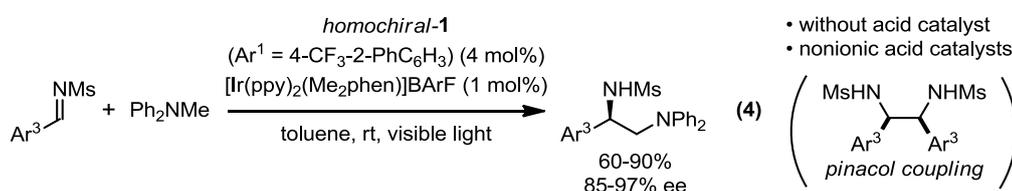


Figure 1. Working Hypothesis

[Ir(ppy)₂(Me₂phen)]BArFを用いる条件下で*N*-スルホニルイミンのα-アミノメチル化を高効率かつ

高エナンチオ選択的に達成した(式4)。この時、酸触媒を添加しない、あるいは非イオン性の酸を用いる場合は、*N*-スルホニルイミンのピナコールカップリング体が主生成物となり、目的の生成物は数%しか得られなかったことから、**1**の存在によりアニオンラジカルのプロキラル面のみならずその反応性をも制御できることが明らかになった。また、反応機構の解析を目的として消光実験を行い、反応の第一段階で励起されたイリジウム錯体は酸化剤として働き、**Ph₂NMe**からカチオンラジカルを生成することを確認した。一方、結合形成段階の反応機構として、酸化されたアミンから生成する α -アミノメチルラジカルがイミンの還元により生成するアニオンラジカルと反応する経路と、酸触媒により活性化されているイミンに求核付加する経路が考えられるが、励起錯体によるアミンの酸化のみが可能でイミンの還元に必要な酸化電位を持たない[Ir(ppy)₂dfmb]BArF (dfmb = 4,4'-bis(trifluoromethyl)-2,2'-bipyridine)を光レドックス触媒とした反応条件では目的の生成物が全く得られないことから、前者の機構が強く支持された。



ジアミノジオキサホスホニウムバフェートを触媒とするケテンジシリルアセタールの不斉プロトン化反応【発表論文(1)】

プロキラルなエノラートの不斉プロトン化反応は、最もシンプルなキラル三級炭素構築法の一つであるが、最小の原子であるプロトンの制御を柔軟な単結合でつながれたキラルな分子により行う必要がある、高い立体選択性を得ることが困難な反応の一つであると言われている⁵⁾。ホスホニウム塩**1**はリン原子を中心とした剛直なスピロキラルイーターおよびピナフル部位の軸不斉によってプロトン周辺に効果的にキラルな環境を与え得る構造を有しているが、非常に弱い酸(重アセト

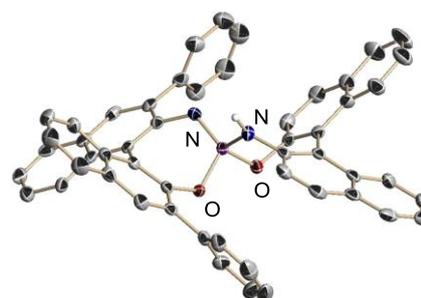
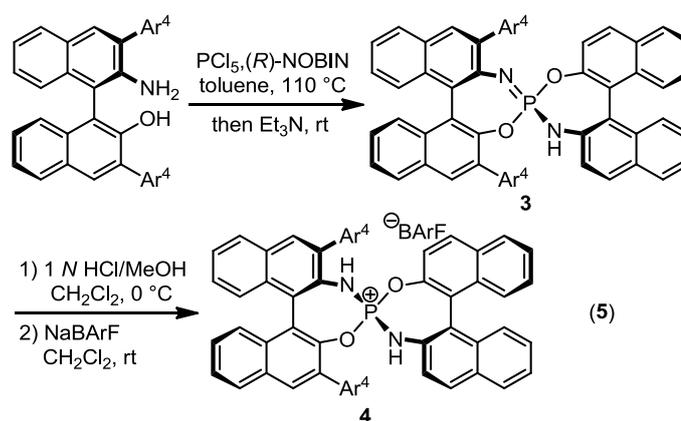
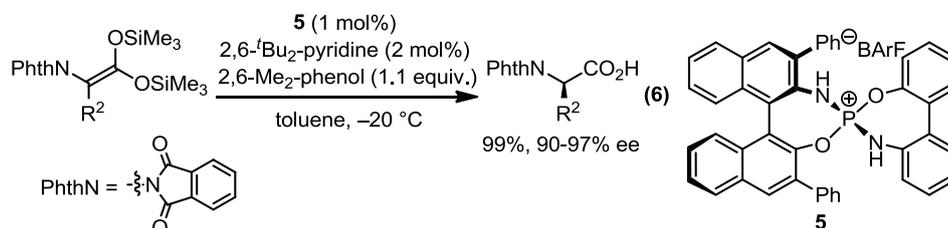


Figure 2. ORTEP diagram of **3** (Ar⁴ = Ph)

ニトリル中の pK_a = 16~18)であり、触媒的不斉プロトン化反応を実現するために十分な酸性度を有しているとは言い難かった。そこでNHプロトンの酸性度が窒素およびリン原子上の電子密度に依存することに着目し、**1**が有する4つの窒素原子のうちの2つをより電気陰性度の高い酸素原子に置換したホスホニウム塩**4**を新たに設計した。**4**の合成は3段階の変換プロセスの案出により効率的に達成し(式**5**)、中間体であるイミノホスホラン**3**(Ar⁴ = Ph)のX線を用いた構造解析によって、本分子が2つのNHプロトンが同じ方向を向いたスピロキラルイーターを備えていることを明らかにした(図2)。

なお、NMRを用いた滴定実験により求めた本分子の重アセトニトリル中の pK_aは、汎用される酸触媒である *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウムと同程度の12.6であり、実際に酸性度が向上していることを確認した。本分子は高いプロトン供与能を有し、これをアミノ酸から誘導したケテンジシリルアセタールの不斉プロトン化反応により評価した。ケテンジシリルアセタールは通常シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離が可能な安定性を持つにもかかわらず、弱酸であるホスホニウムバフェートをわずか1 mol%用いるのみで速やかにプロトン化された。特に、基質が持つ非常に高いトリメチルシリル基との立体反発を考慮した**5**を触媒と

すると、高エナンチオ選択性が発現する。また、反応機構についての知見を得るため、アラニンから誘導したケテンジシリルアセタールに対して少過剰のホスホニウムバフェート **5** を作用させたところ、触媒的反応条件下とほぼ同じエナンチオ選択性で生成物が得られた。この実験結果は、基質が触媒の NH プロトンにより直接プロトン化されていることを強く示唆している。



本研究では、光学活性アリアルミノホスホニウムバフェートを用いて、イオン性ブレンステッド酸ゆえの触媒機能を利用した立体選択的結合形成反応の実現を目指して研究を行い、3つの代表的な酸触媒作用のそれぞれについて新しい反応システムを開発することができた。特に、アニオンラジカルの制御はアミノホスホニウムイオンが備える静電的相互作用と水素結合の協働による強いアニオン認識能を利用しなければ実現できない反応系であり、イオン性ブレンステッド酸ならではの反応として特筆できる。

参考文献

- (1) (a) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228. (b) Uyeda, C.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9753. (c) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 5062.
- (2) Uraguchi, D.; Nakashima, D.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7242.
- (3) (a) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754. (b) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Thomas, S.; Lee, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2704. (c) Palacio, C.; Connon, S. J. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2849.
- (4) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- (5) (a) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854. (b) Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120. (c) Ishihara, K.; Nakashima, D.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 24.

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12240.
- (2) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. *Synlett* **2011**, 1265.
- (3) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Nakashima, D.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3161.
- (4) Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Ooi, T. submitted for publication.