

## 主 論 文 の 要 旨

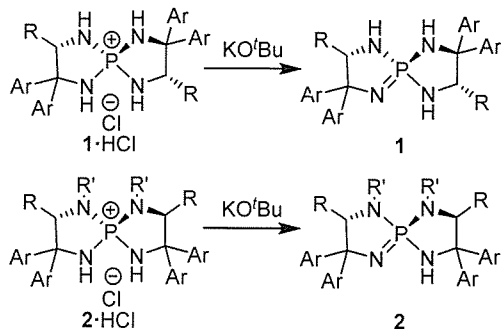
論文題目 Chemistry of Chiral Phosphonium Nitronates:  
Application to Highly Stereoselective  
Transformations  
(キラルホスホニウムニトロナートの化学：  
高立体選択的化学変換への応用)

氏 名 中村 慎司

## 論 文 内 容 の 要 旨

### Chapter 1. Introduction

医薬品や機能材料を始め、我々の生活にとって欠くことのできない様々な有機化合物を自在に組み上げるために、有機合成化学の進歩が重要であることは論を待たない。特に、高い立体・化学選択性を伴った結合形成を、触媒的に実現することが必要とされている。有機化合物を合成するために、塩基的作用により生成するエノラートなどの求核的なアニオンを用いる反応は、最も基本的で広く用いられているものの一つである。しかし、一般に金属アルコキシド、ヒドロキシド、アミドのような強塩基を等量以上必要とする反応系が多く、比較的環境負荷の高い手法と位置付けられてきた。これに対し近年、キラル有機分子触媒化学の発達に伴って、触媒量の有機塩基を用いるシステムが急速に増えつつある。有機塩基を触媒とする反応系は通常、プロトン移動型の結合形成である点で極めて魅力的である。しかし、三級アミンなどの汎用塩基は  $pK_a$  が低いために適用できる基質が非常に限られており、高い塩基性を有する有機強塩基の開発が求められている。この問題に対して、グアニジンやアミジン部位を持った分子についての研究が進められてきたが、本質的に平面構造を持つこれらの分子は、立体選択性を求められる精密合成化学への展開が限定的にならざるを得ないという問題を有している。一方当研究室では、有機強塩基の新たな分子構造として P1-ホスファゼンを取り上げ、その比類ない強塩基性とリン原子を中心としたテトラヘドラルな三次元構造を巧みに利用し、独自の有機塩基触媒の創出に成功している。すなわち、[5.5]-P-スピロ型キラルテトラアミノホスホニウム塩 **1**·HCl および **2**·HCl を設計・合成し、これらから調製されるトリアミノイミノホスホラン **1** および **2** とニトロアルカンから速やかに生成する、ホスホニウムニトロナートを鍵中間体とした高立体選択的な Henry 反応を開発している<sup>1</sup>。このキラルホスホニウムニトロナートにおいては、ホスホニウムイオン **1**·H、**2**·H の

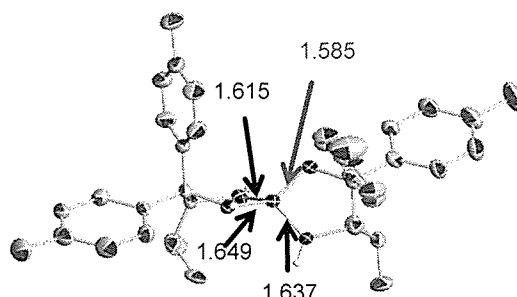


有する2つの N-H 水素がニトロナートイオンに二

重水素結合を供与することでタイトなイオン対を形成し、求核種であるニトロナートを精密に制御するとともに、親電子種のカルボニル基のプロキラル面を識別すると考えられている。このような背景の下私は、ニトロ化合物の合成化学的な有用性と本アミノホスホニウムイオンの高いニトロナート認識能に注目し、ニトロアルカンを求核種とした高立体選択的な結合形成反応の開発によって、触媒的にキラル合成素子を供給する手法を確立することを目指して研究を行った。

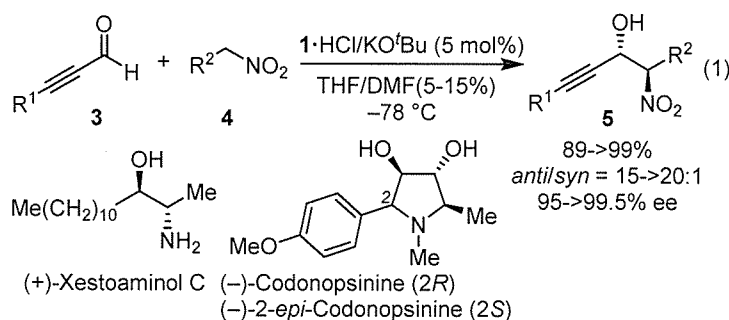
## Chapter 2. *P*-Spiro Chiral Triaminoiminophosphorane: Structural Analyses

ホスホニウム塩 **1**·HCl および **2**·HCl は、X線による構造解析によりその三次元構造が明らかとなっており、ホスホニウムイオンと塩化物イオンが二重水素結合を介して相互作用することが見出されている。一方、活性種のイミノホスホランは系中で要時調製する必要があり、その単離と構造決定は課題として残されていた。そこで、イミノホスホラン自体の三次元構造の明確化に加え、反応溶液中での触媒分子の挙動の解明を目的に研究を行った。ホスホニウム塩 **1**·HCl (R = *i*Pr, Ar = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) のテトラヒドロフラン(THF)溶液に、低温下で KO<sup>t</sup>Bu を作用させてイミノホスホランとし、引き続きヘキサンの添加により単結晶を得ることに成功した。また得られた単結晶の X 線構造解析により、イミノホスホランの三次元構造を確定した。加えて、低温 <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P NMR 測定を駆使した Henry 反応における触媒機構の解析を行い、反応中間体であるホスホニウムニトロナートの溶液中での姿を明らかにした。



## Chapter 3. Catalytic Asymmetric Direct Henry Reaction of Ynals: Short Syntheses of (2*S*,3*R*)-(+)-Xestoaminol C and (-)-Codonopsines 【発表論文(1)】

光学活性プロパルギルアルコールは、三重結合の官能基変換に関して蓄積された多くの知見を利用することで、様々な官能性キラル素子へ容易に誘導可能な化合物である。このため、プロパルギルアルコールのエナンチオ選択的合成法に関する数多くの研究がなされてきたにもかかわらず、求核種に応じて構造

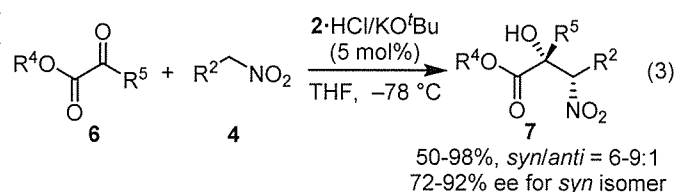


の異なる生成物が得られるという利点がある、イナールへの不斉求核付加反応はほとんど知られていなかった。また、生物活性化合物に普遍的に見られるビシナルアミノアルコールを効率的に与え得る直截的ニトロアルドール反応への適用例は皆無である。本研究では、キラルホスホニウム塩 **1**·HCl (R = *i*Pr, Ar = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) をイナールへの立体選択的ニトロアルドール反応へ適用し、既存の手法では合成が難しい光学活性アンチアミノアルコールの前駆体である、ニトロプロパルギルアルコール **5** の合成を目指した (式1)。本反応では、他のアルデヒド類に有効であった反応条件<sup>1</sup>では生成物がほとんど得られず、新たな反応条件の案出が必要であった。種々の反応条件を精細に検討した結果、溶媒である THF に *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を 5~10% 添加し、**1**·HCl (R = *i*Pr, Ar = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) を触媒量用いることで、高アンチおよびエナンチオ選択的に生成物 **5** が得られることを見出した。また、用いるイナール **3** の置換基 R<sup>1</sup> により必要な DMF の添加量が異なることも合わせて明らかにし、これがイナールの電子状態あるいは生成するアルコキシドの pK<sub>a</sub> に起因することを示唆する結果を

得た。加えて、本反応の合成化学的な有用性を明確に示すため、生理活性化合物の単段階合成への応用を行った。まず、触媒量の *ent*-**1**·HCl (R = *i*-Pr, Ar = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 存在下、ドデシナール (**3** (R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>Me)) とニトロエタン (**4** (R<sup>2</sup> = Me)) から得られる光学活性アンチニトロアルコール *ent*-**5** (R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>Me) を接触水素添加することで、三重結合とニトロ基を一挙に還元し、従来まで多段階の合成が必要であった立体化学的に純粋な(+)-Xestoaminol C をわずか二段階かつ高収率で得ることに成功した。さらに、**5** (R<sup>1</sup> = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) の還元方法の工夫により対応するアミノプロパルギルアルコール、*E* および *Z* 体のアミノアリルアルコールをそれぞれ任意に得る条件を導き、これを利用して *E* 体のアミノアリルアルコールから(-)-Codonopsinine を、*Z* 体から(-)-2-*epi*-Codonopsinine をそれぞれ立体選択的に合成することで本法の合成化学的な価値を顕示した。

#### Chapter 4. Diastereo- and Enantioselective Direct Henry Reaction of Pyruvates Mediated by Chiral *P*-Spiro Tetraaminophosphonium Salts 【発表論文(2)】

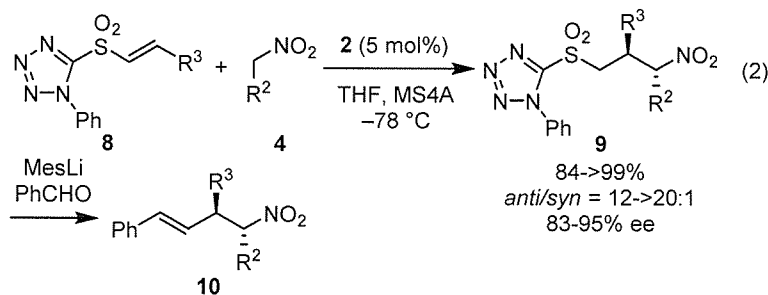
ケトンへの直截的不斉ニトロアルドール反応は、四置換不斉炭素を有するアミノアルコール等の前駆体を効率的に与えることからその実現が望まれている。しかし、一般に反応性が低いケトンを経電子剤とすること



ことは難しく、活性ケトンを用いた報告例でさえも数件に限られている。また、ジアステレオ選択性に言及した研究は、 $\alpha$ -ケトエステルを基質とした触媒系一報のみであった<sup>2</sup>。我々は、ピルビン酸エステル **6** が有するエステル官能基と四置換不斉炭素構築への可能性に興味を持ち、**6** を基質とした反応を検討した (式3)。触媒構造について精査した結果、本反応ではホスホニウム塩 **2**·HCl (R = *i*-Pr, R' = Me, Ar = *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) の適用が有効であり、中程度のジアステレオ選択性と良好なエナンチオ選択性で生成物 **7** を与えることを見出した。本反応で得られる四置換不斉炭素原子を有するニトロアルコールは、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸前駆体であることに加え、エステル部位を足がかりとした官能基変換による誘導化が可能なキラル合成素子として有望である。

#### Chapter 5. Enantioselective Formal $\alpha$ -Allylation of Nitroalkanes through Chiral Iminophosphorane-Catalyzed Michael Reaction/Julia-Kocienski Olefination Sequence 【発表論文(3)】

光学活性ニトロアルカンは、天然に普遍的に存在する各種アミンへと一段階で変換できる合成化学的に重要なキラル合成素子である。しかしニトロアルカンの  $\alpha$  位への単純アルキル基の導入は、ニトロ基の酸素原子



への *O*-アルキル化が競合するために難しく、触媒的にアルキル基を導入する手法はほとんど知られていない。我々は、この問題を解決する一つの手法を提示することを目的とし、本イミノホスホラン分子 **2** (R = (*S*)-*i*-Bu, R' = Et, Ar = Ph) を触媒とするニトロアルカンのビニルテトラゾリルスルホン **8** への不斉共役付加反応を開発した (式2)。さらに、テトラゾリルスルホン基を Julia-Kocienski オレフィン化により変換する条件を最適化し、本反応で得られた生成物を光学純度を損なうことなく  $\alpha$ -アリルニトロアルカンへと導くことで形式的なニトロアルカンの不斉  $\alpha$ -アルキル化を実現した。

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.
- (2) Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Sakaki, S.; Ooi, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1052.
- (3) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Sasaki, H.; Konakade, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun. in revision*

参考文献

- (1) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- (2) Takada, K.; Takemura, N.; Cho, K.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1623.
- (3) Uraguchi, D.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836.