

報告番号	甲 第 13580 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 Control of Distonic Radical Cations by a Chiral Borate Ion under Asymmetric Photocatalytic Conditions
(不斉光触媒反応条件下でのキラルボラートイオンによるディストニックラジカルカチオンの制御)

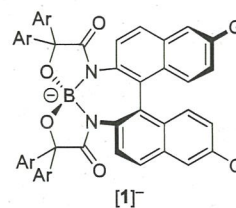
氏名 木村 悠人

論文内容の要旨

【序論】

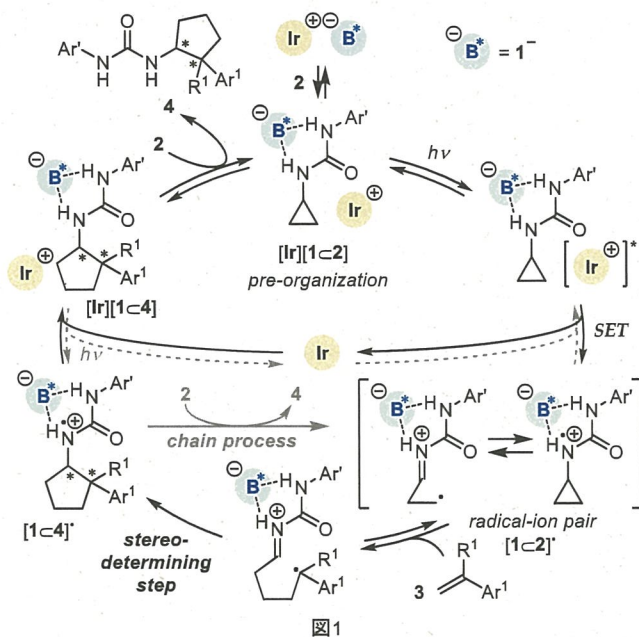
医薬品をはじめとする生物活性化合物の多くが光学活性分子であるため、それらを高い立体・化学選択性で触媒的に合成する不斉触媒反応の開発は極めて重要である。これまで多種多様なシステムが開発されてきた中で、触媒的不斉ラジカル反応は、単純なイオン反応とは全く異なった分子変換を実現できる戦略として古くから高い注目を集めている。しかし、開殻種の反応性の高さゆえかラジカル種を選択的に認識し制御できる不斉触媒は極めて少なく、望みの三次元構造を備えた分子を合成するための触媒的なラジカル種の立体制御法の確立は遅れている。一方、ラジカル中間体の一つに挙げられるラジカルイオンは、反応性の高いラジカル種としての特性に加えてイオンとしての性質を有する活性種であり、イオン反応における知見に基づいて制御できる可能性をもつ。またラジカルイオン種は、多くの研究者の参入により近年急速に研究が発展している光酸化還元触媒反応の鍵中間体であり、基質の酸化還元電位に合わせた光触媒の選択により、狙いのラジカルイオン種を温和な条件で自在に発生させ得るようになりつつある点で魅力的な化学種である。

本研究では、ラジカルイオン種のイオン性に着目し、光触媒反応条件下に生成するラジカルカチオン中間体のキラルなイオン対形成を伴った触媒的制御の実現を目的として、所属研究室で開発された非配位性アニオンである光学活性ボラートイオン **1** を利用した不斉ラジカル反応の開発に取り組んだ¹。



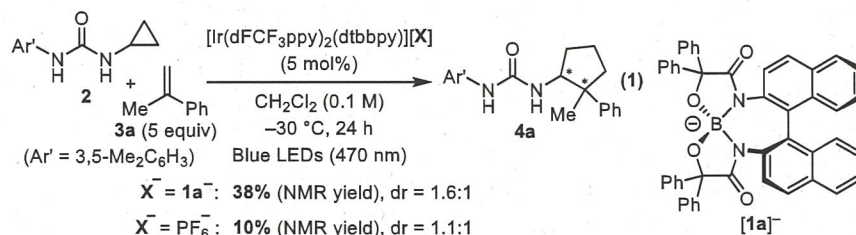
【Urea as a Redox-Active Directing Group under Asymmetric Photocatalysis of Iridium-Chiral Borate Ion Pairs】

配向基は、一般的に基質の反応部位の近傍に位置する極性官能基であり、反応試薬や触媒との間で相互作用を介して反応性および生成物の立体化学に影響を与えることから、有機反応化学において極めて重要な役割を果たしている。配向基の使用は金属を媒介とした触媒的イオン反応の分野では伝統的な戦略として認知されているが、反応性の高いラジカル中間体の反応経路や立体化学を規定する手段にはあまり用いられて来なかった。本研究では、キラル触媒と適切な配向基を導入した基質との間に働く非共有結合性相互作用によって事前構築された分子集合体の中で反応性ラジカル中間体を生成させる戦略に基づき、モデルシステムとしてアミノシクロプロパンとスチレン類の[3+2]ラジカル付加環化反応を設計した(図1)²。具体的には、可視光照射条件下、カチオン性イリジウム錯体 $[\text{Ir}]^+$ とキラルボラートイオン $\mathbf{1}^-$ を組み合わせたキラルイオン対型光触媒 $[\text{Ir}][\mathbf{1}]$ を使用し、酸化還元活性のある配向基としてウレア官能基をもつアリアルシクロプロピルウレア $\mathbf{2}$ を基質とすることで、光触媒と基質の間で強い水素結合相互作用による超分子型イオン対 $[\text{Ir}][\mathbf{1c2}]$ が事前形成し、続くイリジウム錯体の光励起を経て基質 $\mathbf{2}$ の一電子酸化によりラジカルイオン対 $[\mathbf{1c2}]'$ が生成すると想定した。このようにして発生したラジカルカチオン $\mathbf{2}^{+\bullet}$ は三員環の開裂を経てディストニックラジカルカチオンとなりアルケン $\mathbf{3}$ と反応した後、付随するキラルボラートイオンにより形成された不斉環境下で立体選択的ラジカル環化を起こしラジカルイオン対 $[\mathbf{1c4}]'$ を与えることが期待される。最後に、遊離している中性イリジウム錯体 $[\text{Ir}]$ から一電子還元を受け、キラルアニオンの新たな基質 $\mathbf{2}$ への移動を経て目的生成物 $\mathbf{4}$ が放出され、触媒サイクルを完了する。



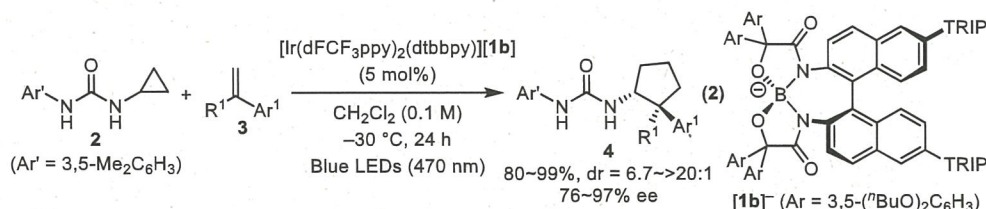
設計した反応の妥当性を評価するため、 -30°C において青色 LED 照射下、アリアルシクロプロピルウレア $\mathbf{2}$ と α -メチルスチレン $\mathbf{3a}$ を基質とし、キラルイオン対型光触媒 $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})][\mathbf{1a}]$ を用いて付加環化反応を試みたところ、収率 38% で目的の生成物 $\mathbf{4a}$ が得られた。続いて、ラセミ体の生成物を得るために $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})][\text{PF}_6]$ を触媒として同様の条件で反応を行うと、非常に反応の進行が遅く収率は 10% となったことから、イオン対型光触媒のアニオン性成分の特性が反応効率と密接に関連していることが示唆さ

れた (式 1)。この興味深い結果を受け、様々なアニオンを有するイリジウム錯体を用いた反応

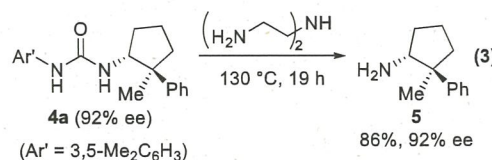


を検討することで、アニオン部位の違いによる触媒活性変化の原因を追究した。その結果、¹H NMR 滴定実験により求めた各アニオンの基質 **2** に対する会合定数と反応収率との間に明確な相関関係が確認され、本反応において収率を向上させるためには触媒アニオン部の配位力の調整が非常に重要であることが実験的に示された。

以上の知見を念頭に、さらなる反応結果の向上を目指し、中程度の反応収率および立体選択性を与えたキラルボラートイオン **1a** の構造修飾を行ったところ、電子供与性置換基を導入したボラートイオン **1b** を対イオンにもつ光触媒 [Ir(dFCF₃ppy)₂(dtbbpy)][**1b**] を用いた際に、高い収率および立体選択性で付加環化体 **4a** が得られることが明らかになった。また、最適触媒を用いて、修飾された α-アルキルスチレン **3** の基質適用範囲を調べたところ、様々な構造と官能基をもつ α-アルキルスチレンに対して本光触媒反応が適用可能であることが分かった (式 2)。



また、ジエチレントリアミン処理によって付加環化体 **4a** のウレア配向基部分を除去すると、第一級アミン **5** が立体化学を保持したまま高い収率で得られることを確認し、本反応が不斉 4 級炭素を有する光学活性環状アミンの有用な合成手段になり得ることを示した (式 3)³。



以上より、ラジカルイオン中間体のイオン性の利用と基質への配向基の導入が、ラジカルが介在する結合形成の触媒的制御に有効な戦略であることを実証し、本方法論を用いた不斉触媒ラジカル反応のさらなる発展が期待される結果を得た。

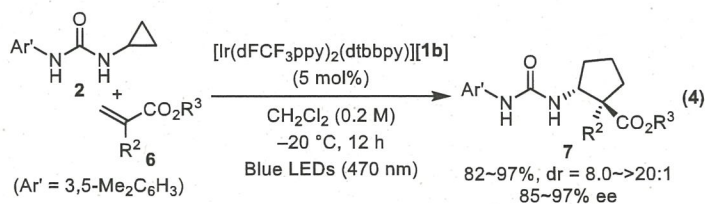
【Catalytic Asymmetric Synthesis of 5-Membered Alicyclic α-Quaternary β-Amino Acids via [3+2]-Photocycloaddition of α-Substituted Acrylates】

β-アミノ酸は、β-ペプチドやペプチドミメティクスの基本構成成分であるだけでなく、β-ラクタム系抗生物質をはじめとする生理活性化合物の部分構造にも多く含まれていることから、薬理学的特性および複雑化合物の合成中間体としての有用性をもつ分子として注目されている。また、環状構造や 4 級炭素を有するアミノ酸は、その剛直な骨格を活かして

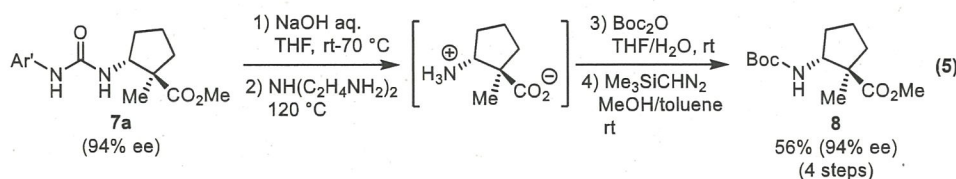
人工ペプチドの三次元構造の規定に用いられることもある。このような背景から、様々な位置に置換基を有する非環状および環状の4級β-アミノ酸を立体選択的に得るための合成法の開発が多くの化学者により進められてきた。しかし、アミン官能基とカルボン酸官能基の両方が脂肪族環状炭化水素に隣接して結合しているアリサイクリックβ-アミノ酸は、隣り合う2つの立体中心の絶対立体化学と相対立体化学を同時に制御することが本質的に困難であるため、有機合成化学の観点から挑戦的な標的化合物であると認識されている。実際、既存のアリサイクリックβ-アミノ酸の触媒的不斉合成法は非常に限られており、立体化学の定まった2つの不斉中心を同時に制御しながらα-4級アリサイクリックβ-アミノ酸を与える触媒的反応は未だ開発されていない。

そこで本研究では、前章で開発した不斉光触媒反応を立体選択的なα-4級アリサイクリックβ-アミノ酸の合成へと応用することを目指した。本光触媒環化反応における中間体であるシクロプロピルウレア由来のディストニックラジカルカチオンは電子豊富な求核性末端アルキルラジカルとしての挙動を示すため、求核的ラジカルとの相性が良い電子不足アルケンであるα-置換アクリル酸エステルが本触媒系に適用できると予測される。またこのとき、反応生成物が5員環型α-4級β-アミノ酸誘導体となることから、本反応系がアミノ酸類の触媒的不斉合成の新たな手法になり得ると考えた。

検討の結果、アリールシクロプロピルウレア **2** と α-置換アクリル酸エステルであるメタクリル酸メチルを基質として、キラルイオン対型光触媒 $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})][\mathbf{1b}]$ 存在下に青色LEDを照射すると付加環化反応が円滑に進行することを明らかにした。また、反応温度や濃度の最適化によりα-4級アリサイクリックβ-アミノ酸誘導体を良好な収率および立体選択性で得られる条件を確立した。本反応におけるα-置換アクリル酸エステル **6** の適用範囲を調べたところ、様々な置換基を導入したエステル類に対して一様に高い立体選択性で収率良く進行することが明らかになった (式4)。



また、反応生成物である付加環化体から、実際に対応するβ-アミノ酸が得られることを確認している。付加環化体 **7a** のエステル部位を含水テトラヒドロフラン中で水酸化ナトリウムを作用させてけん化した後、ジエチレントリアミンを加えて120°Cで加熱するとウレア部分が除去されて無保護のβ-アミノ酸が得られた。β-アミノ酸の構造と光学純度は、アミン・カルボン酸両官能基の再保護を経てα-4級アリサイクリックβ-アミノ酸エステル **8** に導いた後に決定した (式5)。



以上本研究により、独自に開発した不斉光触媒反応が α -4 級アリサイクリック β -アミノ酸の不斉合成に応用可能であることが示された。立体化学的に規定された脂環式 β -アミノ酸へのアクセス性を高めることは、新規機能性 β -ペプチドやペプチドミメティクスの開発に大きく貢献すると期待される。

【総括】

本博士論文研究では、ラジカルカチオン種のイオン性への着目と基質への配向基の導入を戦略とし、独自のキラルイオン対型光触媒を用いたディストニックラジカルカチオン中間体の触媒的な高度立体制御を達成した。スチレン類を電子受容体とした場合の生成物は、4 級炭素を有する光学活性アミノシクロペンタンへ、アクリル酸エステル類との反応生成物は、 α -4 級アリサイクリック β -アミノ酸へとそれぞれ導くことができる。以上より、本博士論文研究はラジカル反応における触媒的立体制御法に新たな指針を示しただけでなく、合成化学の観点からも価値の高い触媒反応の提供につながったと言える。

参考文献

- (1) Uraguchi, D.; Ueoka, F.; Tanaka, N.; Kizu, T.; Takahashi, W.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11456.
- (2) (a) Maity, S.; Zhu, M.; Shinabery, R. S.; Zheng, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 222. (b) Cai, Y.; Wang, J.; Zhang, Y.; Li, Z.; Hu, D.; Zheng, N.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12259.
- (3) Noshita, M.; Shimizu, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6062.