

# 主論文の要約

論文題目 **Asymmetric Catalyses of Chiral Ionic  
Brønsted Acid Possessing  
Weakly-Coordinating Anion**  
(非配位性アニオンを持つイオン性キラル  
ブレンステッド酸を触媒とする不斉合成)

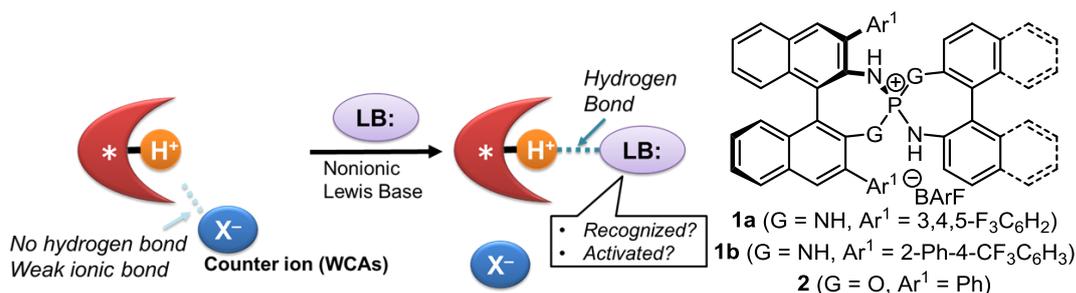
氏名 木津 智仁

## 論文内容の要約

非配位性アニオン(WCAs)は嵩高く電子を広く非局在化することで優れた安定性を示すアニオンである。その塩は低極性の有機溶媒に対しても高い可溶性を持ち、その特性から不安定なカチオン性金属錯体を単離する際の対イオンとして広く用いられてきた。一方で、その機能を利用した反応開発の例は極めて限られており、その応用可能性には未知の部分が多くある。キラルイオン対触媒の一種である、WCAsを持つキラルなイオン性 Brønsted 酸触媒は WCAs に独自の機能を用いる反応システムのひとつである。キラルイオン性 Brønsted 酸はカチオンであり、イオン間力を利用することでアニオン性中間体を経る反応において優れた認識能、立体制御能を示すことが知られている。これに対し本研究では、非イオン性中間体を経る反応に対しても優れた選択性を発揮するという WCAs を持つイオン性 Brønsted 酸触媒に関する知見に着目し、非イオン性分子の認識に基づく触媒的立体制御反応の開発を通じて WCAs の機能についての理解を深め、最終的にキラルな非配位性アニオン触媒の開発へとつなげた。

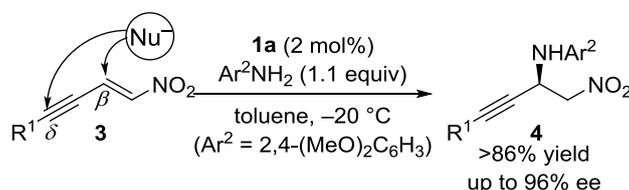
### 第一章 序論および本研究の概要

非配位性アニオンは発見からすでに 50 年以上の月日が流れているにも拘らず、その性質は広く認知されているとは言い難い。従って正しく理解するためにその概念の提唱から発展の経緯を代表的な構造・反応を交えながら俯瞰した。続いて、本研究のもう一つの鍵であるイオン性 Brønsted 酸を触媒とする反応の不斉合成における利用例と本研究室で開発されたキラルホスホニウムと WCAs である BArF([3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub>B)の塩(**1**, **2**)を触媒とした非イオン性分子の立体選択的反応についてまとめた。最後に WCAs の特性を生かした直接的な触媒的立体制御反応開発の可能性について言及し、実際の研究について概要をまとめた。



## 第二章 ニトロエナインへのアザ共役付加反応

ニトロアルケンへの共役付加反応は WCA<sub>s</sub> を持つホスホニウム塩によって高い選択性を与えることが見出されている。本研究ではまずこのシステムについて理解を深めるために基質をニトロエナインへと展開した。

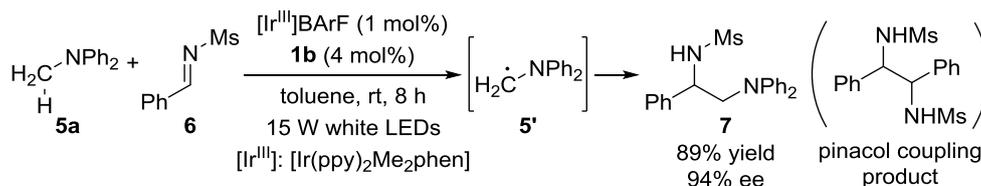


ニトロエナインは $\beta, \delta$ と二つの共役付加受容部位を持ち立体選択性のみならず位置選択性にも興味を持たれる。生成物の 1,4-付加体 **4** は、分子内にそれぞれ独立して変換可能な複数の官能基を持ち、様々なキラル化合物に変換可能な有用な合成中間体である。

本反応では代表的な WCA<sub>s</sub> である BArF を持つ触媒量の **1a** が、塩基の存在下であっても **3** の分極した酸素原子を認識することで高立体選択的に生成物を与えたと想定される。このことから、**1a** の優れた水素結合供与能が支持された。

## 第三章 酸-光酸化還元剤協働触媒系による *N*-スルホニルイミンのアミノメチル化反応

これまでの研究から、**1** が水素結合を介することで電荷をもたない分子に対しても優れた認識能を示すことが明らかにされている。そこで陰電荷を帯び強い水素結合受容能を持つことが期待されるアニオンラジカルを経由する反応を設計し、条件を検討した。

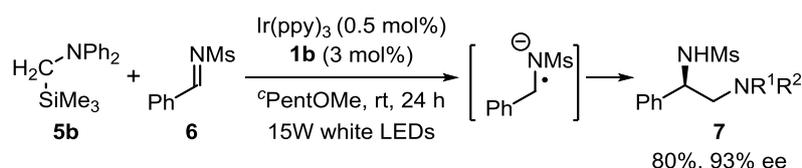


アニオンラジカルはイオン性を持つと想定されるものの不斉反応への利用例はほとんどなく、イオン反応とは異なる変換を実現できることからその合成化学的価値は高い。結果としてイオン対型の酸触媒として **1b**、可視光増感剤として [Ir(ppy)<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>phen]BArF の両方が存在するときのみ高収率で目的の *N*-スルホニルイミン **6** の $\alpha$ -アミノメチル化体 **7** を得られた。酸触媒の不添加、あるいは非イオン性の酸を用いる対照実験の結果、**6** のピナコールカップリング体が主生成物となり目的の生成物はわずかにしか得られないことが確認された。また基質の酸化還元電位測定と Stern-Volmer 解析の結果から、反応は増感剤が **5a** を酸化してカチオンラジカルが生成し引き続いて **6** を還元しアニオンラジカルが生成するレドックスニュートラルな反応機構であると強く示唆された。

## 第四章 光レドックスニュートラルな不斉反応における電子移動

外部酸化還元剤を必要としないレドックスニュートラルな反応系では、イオンラジカル

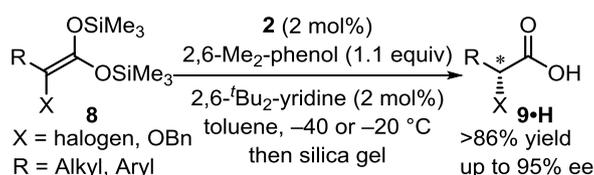
の生成の順序は反応の進行に大きく影響しないことが想定される。しかし実際に酸化還元  
の順序を入れ替えるために増感剤の傾向を変更しても高い収率で目的物を与える反応系は  
知られていない。試みに、**6** を還元するに足る高い還元力を持つ可視光増感剤 Ir(ppy)<sub>3</sub> を用  
いて反応を行ったところ目的物は全く得られなかった。しかし重水素化実験の結果、先の  
反応の律速段階がカチオンラジカルの脱プロトン化であると示唆されたことからシリルカ  
チオンの自発的脱離による高速なラジカルの生成が期待されるシリルアミンを用いたとこ  
ろ、目的物が高エナンチオ選択的に得られた。



最適化の結果、良い収率、高い立体選択性で目的物を与えた。先の反応とはほぼ同様の選  
択性が得られたことからこれらの反応は同じような遷移状態を経ていると想定され、先の  
仮定と機構を強く支持している。本研究は困難とされてきた非共有結合性相互作用による  
ラジカル反応の制御をキラルなイオン性 Brønsted 酸-光酸化還元剤協働触媒系によって実  
現し、反応機構についての知見も得られたことから、学術的に重要な意味を持つ。

## 第五章 触媒的不斉プロトン化反応による $\alpha$ -置換カルボン酸の合成

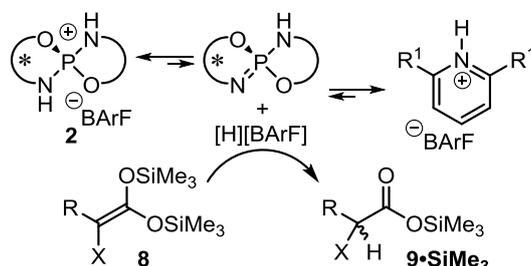
キラルな $\alpha$ -ヘテロ 3 級カルボニル化合物は様々な生物活性化合物に一般的にみられる構  
造であり、エノラートへの触媒的不斉プロトン化反応は最もシンプルかつ直接的な合成手  
法の一つである。しかし、最小の原子であるプロトンは高い対称性を持ち単結合でつな  
がれたキラルな触媒によって不斉環境の制御を実現することは難しい。さらに $\alpha$ -ヘテロ 3 級  
カルボニル化合物は塩基の存在下において容易に異性化することが知られ、既知の手法で  
は望みの鏡像異性体を高選択的かつ広い基質一般性で得ることは困難であり、より穏やか  
な条件を用いた合成手法の開発が強く求められている。



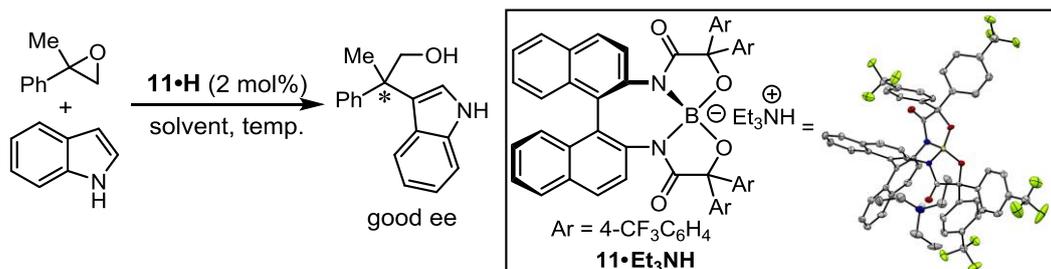
電気陰性な酸素原子を導入することで酸性度を高めたキラルホスホニウム塩 **2** はエノラ  
ートへの高いプロトン化能を持ち、これを利用するキラルなヘテロカルボン酸類の合成に  
取り組んだ。エノラートへの触媒的不斉プロトン化反応はその反応性および最小の原子で  
あるプロトンの立体制御の必要から難しさが知られている。エノラート等価体であるケテ  
ンジシリルアセタール **8** を基質として用いることはこの困難な反応の解決策の一つであり、  
実際当研究室では $\alpha$ -アミノ酸誘導体の高立体選択的合成に成功している。しかし、その触  
媒による基質認識の起源並びに機構の詳細に関して疑問を残していた。条件を検討し、 $\alpha$ 位  
にハロゲン原子あるいは酸素原子を持つ **8** を基質としてヘテロカルボン酸類 **9-H** を高立体  
選択的に合成することに成功した。分光学的手法と対照実験から反応機構について検討し、  
各種ハロゲン原子を含む生成物の選択性と立体を確認したところ、触媒による基質の電子  
的偏りを基質認識の起源とすることが示唆された。さらに置換基の構成原子のみに違いの  
ある擬対称な基質を用いても高い選択性が得られたことから、この仮定が裏付けられた。

## 第六章 新しい骨格を有するキラルボレートの新製と反応開発

これまでの研究では WCAs はいずれも対イオンとして機能している。しかし、WCAs のもつ機能の反応への応用可能性への興味からより直接的にキラルな WCAs を用いる立体制御に取り組むこととした。近年、キラルリン酸アニオン触媒を用いるプロキラルなカチオンを経る反応において高い立体選択性が得られると報告されたことを契機に、キラルなアニオンの化学は急速に注目を集めている。しかし、求核性を有する既知のリン酸イオンでは用いるカチオンの安定性に限界が存在し、非配位性の高い新規キラルアニオンの開発が希求されている。本研究では BArF をモチーフとすることでその課題は解決されうると考えた。エノラートへのプロトン化反応において **2** は系内で解離し、共役塩基であるイミノホスホランと遊離したプロトンを生成する。これが立体選択性を低下させる副反応の **8** へのプロトン化能を有することが示唆されている。しかし見方を変えれば、これはイオン対触媒 [H][BArF] がエノラートへの触媒的プロトン化能を有することに他ならない。従って不斉骨格を導入することで立体選択的の反応を実現しうると考えた。



既知のキラルボレートはビナフトールのような二座型配位子を骨格とするものが知られているが、ホウ素—ヘテロ原子結合の可逆性のため分子の安定性が低いという課題を有する。そこで剛直なキラル四座型配位子骨格を新たに設計し、高い安定性を有するキラルボレート **11** の合成に成功した。**11** はイオン交換によってプロトンを対イオンとして単離可能である。酸によるエポキシドの開環によって生成するカルボカチオンの制御をモデル反応としたところ良い選択性で目的の付加体を与えた。これは WCAs を用いることで従来のキラルアニオンを用いる反応の限界を超えうる可能性を示している。



## 結論

WCAs を持つイオン性 Brønsted 酸触媒であるホスホニウム塩が高い水素結合供与能を示し、イオン性を持たない電気的に中性の基質であっても強い分極を精密に認識することでその立体を高度に制御できることを見出した。さらに可視光増感剤によって発生したアニオンラジカルの立体を水素結合を介すことで制御できることを見出し、提案したレドックスニュートラルな機構についての仮説を実証した。次に酸性度を高めたホスホニウム塩を用いることで、穏やかな条件で高立体選択的プロトン化反応を実現した。これらの知見を総合しキラルな WCAs の新規開発に取り組んだ。向上の余地は残すものの、不安定カチオン種の直接的立体制御の端緒となる結果が得られた。