

主論文の要約

論文題目 Chemistry of Chiral Ionic Phosphorous Compounds:
Generation of Phosphonium Phosphites and
Development of Hexacoordinating Phosphate Salts
(キラリイオン性リン化合物の化学：ホスホニウムホ
スファイトの生成と 6 配位ホスフェイト塩の創製)

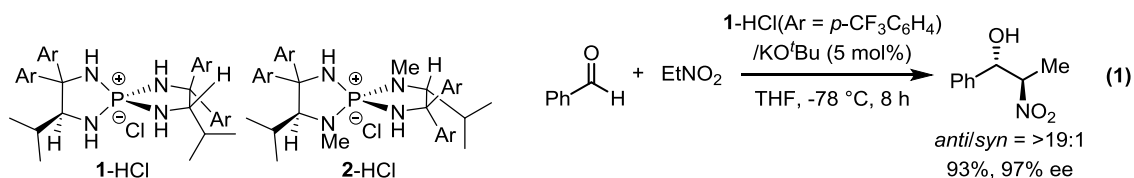
氏名 伊藤 崇希

論文内容の要約

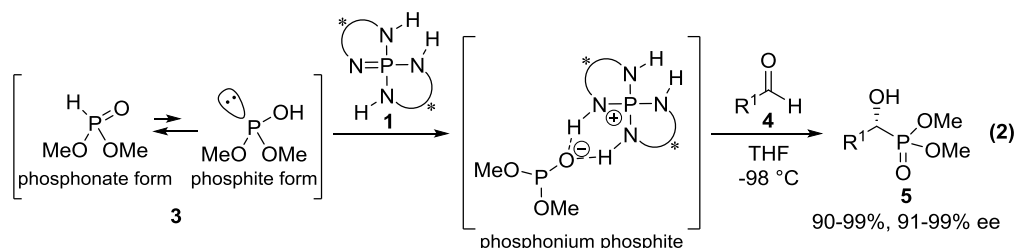
リン原子は、生命活動の要となる役割を担う化合物の中に普遍的にみられ、あらゆる生物にとって重要な原子の 1 つと言える。リン原子を含む有機化合物の一群であるイオン性を持たないリン化合物の化学は、構造化学的あるいは合成化学的興味からの多様な分子の合成研究などを含む、長い歴史に基づく豊富な知見が蓄積されている分野である。一方、イオン性リン化合物に目を向けると、それらは、P(V)カチオンおよびP(III)、P(V)アニオンに大別できる。有機合成で汎用される有用試剤にみられるカチオン性P(V)化合物の性質が比較的明らかになっているのに対し、アニオン性P(III)化合物については合成化学的知見が少なく未知の部分が残されている。また、アニオン性P(V)化合物については主に構造化学的興味から研究されてきたが、安定に単離するために特定の構造を持つ必要があることが多く、合成化学的な利用に基づく性質の理解は限定的である。すなわち、多様なP(V)カチオンに関する研究と比べ、これらアニオン性リン化合物についての研究は遅れていると言わざるを得ない。

本研究では、当研究室で開発されたカチオン性P(V)化合物であるテトラアミノホスホニウム塩の性質を基盤として、アニオン性P(III)およびP(V)化合物に関する新たな知見を収集し、イオン性リン化合物の化学について理解を深めることを目的とした。

ホスファイトイオンの分光学的捕捉とアルデヒドへの高エナンチオ選択的不斉ホスファールドール反応の開発【発表論文 2】



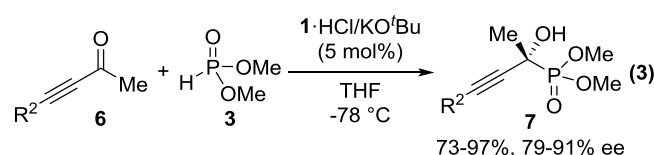
ジアルキルホスホナートの脱プロトン化により発生するジアルキルホスファイトイオンは、代表的なアニオン性 P(III)化合物として知られている。また、カルボニル化合物へのジアルキルホスホナートのエナンチオ選択的付加反応は、様々な生物活性が期待されるキラル α -ヒドロキシホスホナートを P-C 結合形成を伴って合成する最も直接的な方法である。しかし、ジアルキルホスホナートはホスホナート型とホスファイト型との互変異性体として存在し、その平衡は大きくホスホナート側へと傾いている¹⁾。そのため、真の求核種とみなされているホスファイト型互変異性体の存在率は極めて低く、これが効率的触媒プロセスの発展を妨げてきた。一方、当研究室では、剛直な[5,5]-P-スピロ環を鍵構造とするキラルテトラアミノホスホニウム塩 **1-HCl** および **2-HCl** を独自に設計し、その効率的合成法を確立した【発表論文1】。さらに、**1-HCl** から系中で調製されるトリアミノイミノホスホラン **1** を触媒とした直截的不斉ニトロアルドール反応を実現している(式1)²⁾。本研究では、**1** の示す強塩基性によるジアルキルホスホナートの脱プロトン化と、**1-H** が提供する二重水素結合による反応性アニオン種の安定化効果を利用することで、観測が難しいとされてきたホスファイトイオンを低温 NMR 測定の利用により分光学的に捕捉することに成功した。また、ここで得られた知見とアルデヒドへのヒドロホスホリル化における反応速度を比較することで、ホスファイトイオンの生成率と反応性との間に明確な相関があることを示し、これまで未知であった反応機構を実験的に明らかにした。さらにこの過程で、**1** の作用により発生したキラルホスホニウムホスファイトが極めて高い求核力を示すことを見出し、アルデヒドへの不斉ホスファアルドール反応へと展開した。すなわち、**1-HCl** (Ar = *p*-Me-C₆H₄) から系中で調製されるイミノホスホラン 1 mol% を触媒とし、多様なアルデヒド **4** へのジメチルホスホナート **3** の付加反応を、定量的かつほぼ完全なエナンチオ選択性で実現した(式2)。**1-H** の特性を利用した本研究により、高反応性化学種であるホスファイトイオンの存在と反応への関与を明示したことは、リンを求核種とする化学の発展に大きく寄与し得る。



イノンへの高エナンチオ選択的不斉ホスファアルドール反応【発表論文4】

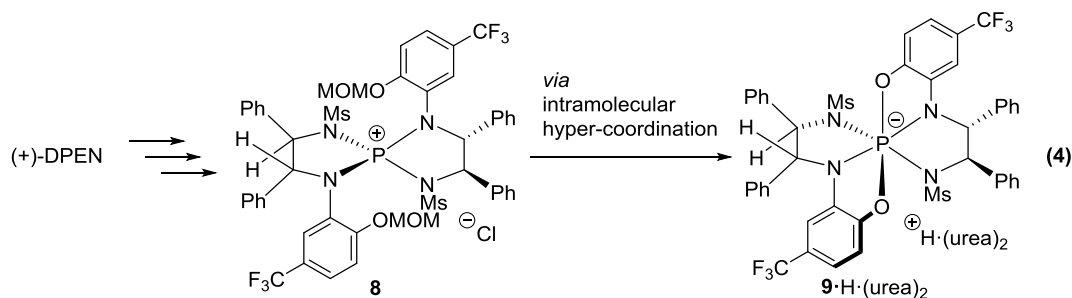
特異な生物活性が期待される α -四置換キラルリン酸誘導体を合成する最も簡便な方法として、ケトンへの不斉ホスファアルドール反応 (P-C 結合形成) が挙げられる。

しかし本反応は、ケトンのカルボニル基の反応性が低いことに加え、避けがたい副反応が競合するため難しく、これまで α -四置換キラルリン酸誘導体の合成は、主に α -ケトリン酸への付加反応 (C-C 結合形成) により実現されてきた³⁾。最近になり、Lewis 酸を触媒とする高エナンチオ選択的ヒドロホスホリル化反応が報告されたが、高い選択性を得るためには活性化されたケトン類を用いる必要があり、不活性ケトンに対しては十分な選択性および基質一般性は得られていない⁴⁾。これに対し、先に示したキラルホスホニウムホスファイトの卓越した求核力および **1-H** の高いプロトン化能の利用により、非活性化ケトンへの高エナンチオ選択的ホスファアルドール反応を初めて実現した。具体的には、イミノホスホラン **1** (Ar = *p*-F-C₆H₄) 5 mol% 存在下、イノン **6** に **3** を作用させることで、優れた収率とエナンチオ選択性で対応する α -四置換キラル α -ヒドロキシホスホナート **7** を得た (式 3)。**7** は、多様な構造修飾を可能とする三重結合部位を備えた α -四置換キラルリン酸誘導体であり、有用なキラル合成素子となり得るため、この結果は、本触媒系の合成化学的価値を示すものといえる。

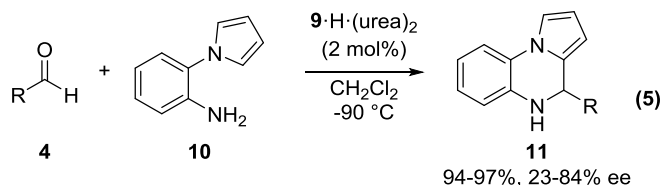


6 配位型キラルホスフェイトイオンを備えた新規 Brønsted 酸の創製と触媒機能評価

イオン間力を鍵相互作用とする触媒化学において、キラルカチオン性触媒による反応性アニオン種の制御が大きく進展する一方で、キラルアニオン性触媒による反応性カチオン種の制御は難しい課題として残されている。これは、既存のキラルアニオン構造が限られているために、触媒の構造と機能の相関についての知見が不足していることに起因する⁵⁾。すなわち、新たなキラルアニオンの分子設計と立体制御能の評価が求められている。そこで、6 配位型ホスフェイトイオンに着目し、全く新しいキラルアニオンの分子設計に取り組んだ。また、水素イオンを対イオンとするキラルホスフェイト塩を調製し、そのキラル Brønsted 酸触媒としての機能評価を行った。具体的には、リン原子の高配位化現象を利用する独自の合成戦略に基づき、卑近なキラル源を出発物質とするキラルホスホニウム塩 **8** の分子内高配位化反応を経たキラルホスフェイトイオンの合成に成功した。さらに、Brønsted 酸としての機能発現を期待し、既存のイオン交換法の利用によりキラルヒドロジェンホスフェイト **9**·H·(urea)₂ を尿素錯体として得た (式 4)。本ホスフェイトイオンはこれまでに報告例の無い 2 つの 3 座配位子から組みあがった 6 配位 P(V) 中心を持ち、各配位子が直行した構造を取ることで独特の 3 次元構造を構築している。



続いて、得られたキラルヒドロジェンホスフェイト **9·H·(urea)₂** をエナンチオ選択的 Pictet-Spengler 反応による光学活性 4,5-ジヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリンの合成へ適用することで、キラルアニオン性触媒としての機能評価を行った。キノキサリン構造は種々の生物活性物質に見られ、近年、光学活性を有するキノキサリン類縁体への興味が高まっている。これまで、光学活性 4,5-ジヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリンの合成は HPLC による光学分割により行われていたが、最近になり酸触媒の利用によるエナンチオ選択的合成法が報告された⁶⁾。しかし、高選択性の実現には多くの触媒量が必要であり、また十分な基質一般性は得られていないため、改善の余地が残されていた。実際に 2 mol% の **9·H·(urea)₂** を触媒として 2-ピロロアニリン **10** とアルデヒド **4** の反応へ適用すると、脂肪族アルデヒドを基質とした場合に、ほぼ定量的に優れたエナンチオ選択性で目的の光学活性キノキサリン **11** が得られることが明らかとなった (式 5)。本結果は、合成したキラルホスフェイトイオンがキラルアニオン性触媒として立体制御能を持っていることを明確に示す結果であると共に、脂肪族アルデヒドへの Pictet-Spengler 反応による光学活性 4,5-ジヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリンの合成において既存法に対して優位性をもつものである。



本研究では、テトラアミノホスホニウムイオンの特性と低温 NMR を利用することでアニオン性 P(III) 化合物であるホスファイトイオンの分光学的捕捉に成功し、その反応性を実験的に明らかにした。また、その過程で見出したホスホニウムホスファイトの卓越した求核力を活かすことで、アルデヒドおよびイノンへの高エナンチオ選択的ヒドロホスホリル化反応を実現した。さらに、ホスホニウムイオンの高配位化現象に着想を得た分子内高配位化反応を利用した独自の合成法の開発を通して、これまでに報告例の無い 2 つの 3 座配位子からなる 6 配位ホスフェイトイオンの合成し、光学活性ヒドロジェンホスフェイト塩として実際の反応へ適用することで、キラルアニオン性触媒としての機能を引き出すことに成功した。

参考文献

- (1) Doak, G. O.; Freedman, I. D. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 31.
- (2) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.
- (3) (a) Samanta, S.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442. (b) Liu, J.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wang, F.; Chen, X.; Liu, X.; Feng, X.; Su, Z.; Hu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5654.
- (4) (a) Wang, F.; Liu, X.; Cui, X.; Xiong, Y.; Zhou, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 589. (b) Zhou, X.; Liu, Y.; Chang, L.; Zhao, J.; Shang, D.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2567.
- (5) (a) Lacour, J.; Moraleda, D. *Chem. Commun.* **2009**, 7073. (b) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, D. F. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 603. (c) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. (d) Brak, E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- (6) (a) Li, Su, Y.-H.; Dong, D.-J.; Wu, Z.; Tian, S.-K. *RCS Adv.* **2013**, *3*, 18275. (b) Fan, Y.-S.; Jiang, Y.-J.; An, D.; Sha, D.; Antilla, J. C.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6112.

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ueki, Y.; Ito, T.; Ooi, T. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1081.
- (2) Uraguchi, D.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3836.
- (3) Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Sakaki, S.; Ooi, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1052.
- (4) Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 488