

報告番号	甲 第 11879 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Transition-State Control by [5.5]-*P*-Spiro Chiral Aminophosphonium Ions: Regio- and Stereoselective Michael Reactions to Electron-Deficient Extended Conjugated Systems**

([5.5]-*P*スピロ型キラルアミノホスホニウムイオンによる遷移状態制御：電子不足な拡張共役系に対する高位置・高立体選択的マイケル付加反応の開発)

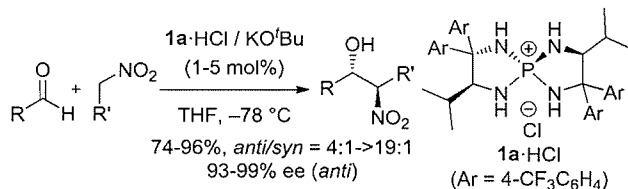
氏 名 吉岡 謙

論文内容の要旨

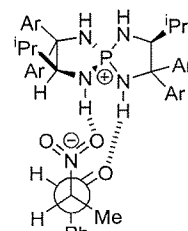
電子不足な不飽和結合に対するプロキラルエノラートの共役付加反応は、新たな炭素-炭素結合を形成できる最も基本的な手法の一つであり、キラルな分子触媒を用いるジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的な反応例が数多く報告されている¹。一方、電子不足なジエンに代表される拡張共役系への立体選択的共役付加反応の例は極めて限られている。これは親電子種が反応性の似通った反応点を複数持っているために、求核種が付加する位置の制御を立体制御と同時に達成しなければならないことに由来している²。近年、遷移金属触媒を用いるアルキル・アリアル金属種の1,6-付加反応が報告されるようになってきているが、エノラートの1,6-選択的不斉共役付加反応の例は、基質の構造的特徴が位置選択性の発現に大きく寄与しているものに限られていた。本研究では、当研究室で開発されたキラルアミノホスホニウム塩触媒系を用いて、位置選択性と立体選択性の同時制御が必要とされる反応に挑み、多数の異性体を生じ得る反応において一つの異性体のみを選択的に得る手法の開発に取り組んだ。以下にその概要を述べる。

キラルイミノホスホランを触媒とする高位置・高立体選択的な 1,6-および 1,8-付加反応【発表論文(1)】

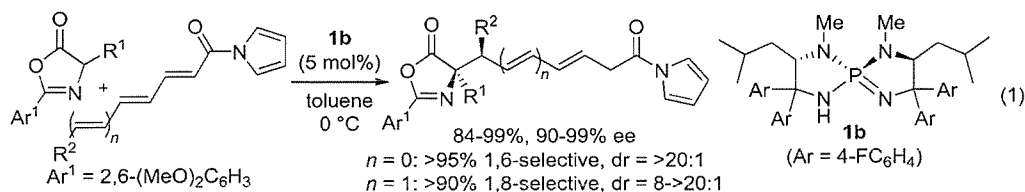
当研究室ではこれまでに、アミノ酸から容易に合成できる[5.5]-*P*-スピロ型キラルテトラアミノホスホニウム塩を用いる化学を展開してお



り、共役塩基であるトリアミノイミノホスホランを有機塩基触媒として用いることで不斉 Henry 反応をはじめとする高立体選択的な反応開発を行ってきている³。本触媒系では中間体として発生するアミノホスホニウムイオンが二つの NH による水素結合を介してアニオン性求核種を捕捉することが高い選択性発現において重要であるとされており、最近 Simón、Paton らによる計算化学的なアプローチによって、Henry 反応の結合形成



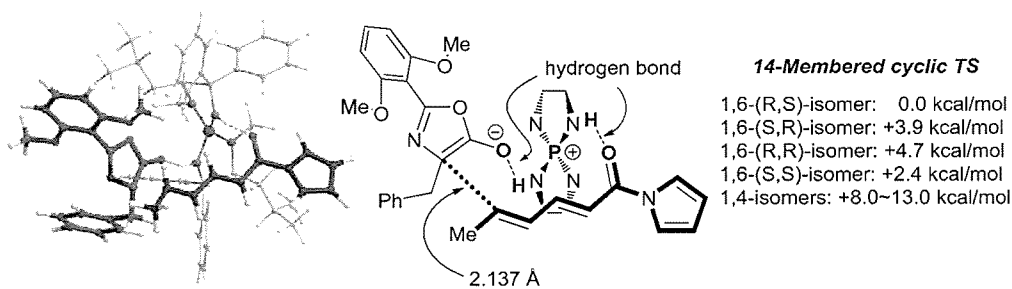
段階における遷移状態ではホスホニウムイオンが持つ 2 つの NH プロトンがそれぞれ求核種および親電子種と相互作用した環状遷移状態を形成することが選択性発現の鍵であることが明らかにされた⁴。このような本イミノホスホランの特徴的性質に着目し、位置選択性と立体選択性の同時制御が必要とされる反応のモデルとしてアミノ酸等価体であるアズラクトンの δ -メチルジェニルアシルピロールに対する付加反応を設定し反応を行った。その結果、汎用有機塩基を用いた場合には多数の異性体の複雑な混合物が生じるのに対し、キラルイミノホスホラン触媒を用いた場合に 1,6-付加体のみが選択的に得られることを見出し、触媒 **1b** を用いることで立体化学的にほぼ純粋な 1,6-付加体をほぼ定量的に得ることに成功した (式 1、 $n = 0$)。また、本触媒系を電子不足トリエンに対する共役付加反応に適用すると、1,8-付加体のみを高い立体選択性で得ることができた (式 1、 $n = 1$)。これらの結果は **1** が持つ独特な触媒機能の一端を示すものであり、触媒の力でジアステレオおよびエナンチオ選択的な 1,6-および 1,8-付加反応を実現した初めての例であることから、学術的に価値の高い反応である。



キラルイミノホスホランを触媒とする高位置・高立体選択的な 1,6-および 1,8-付加反応における実験的および理論的解析【発表論文(2)】

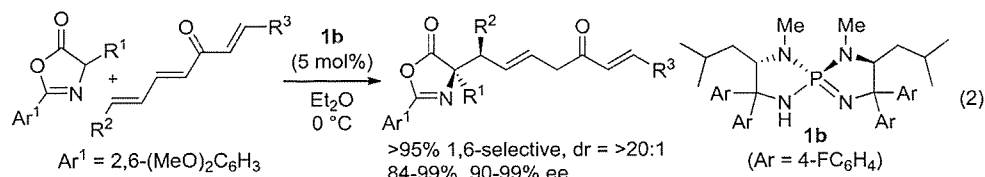
前項にて述べた、キラルイミノホスホラン触媒による 1,6-および 1,8-付加反応における位置および立体制御の機構について遷移状態構造の解析から明らかにした。まず、反応に関与する触媒分子数について非線形効果の確認による検証を行ったところ、触媒の光学純度に対して得られた生成物のエナンチオ選択性の値をプロットしたグラフから良好な一次の関

係性が導かれ、本反応では立体選択性が発現する炭素-炭素結合形成段階に触媒が一分子のみ関わっていることが示唆された。次に、遷移状態構造を詳細に検討するため、立教大学の山中先生、星薬科大学の坂田先生との共同研究により DFT 計算を用いた理論的解析を行った。基質および触媒構造を単純化したモデルを用いた反応経路解析から、Henry 反応と類似の環状遷移状態を経て炭素-炭素結合が形成され、ホモエノラート中間体への C^{α} -プロトン化を経て生成物へと至る経路が最もエネルギー的に有利であることが明らかになった。またそれぞれの異性体を与える環状遷移状態構造のエネルギーを求め、実験的に得られた主生成物を与える遷移状態が最も安定であるという結果を得たことで、本遷移状態構造の妥当性を示唆した。さらに、本反応で得られた選択性の起源について理解を深めるため Distortion/Interaction 分析を行ったところ、1,4-付加体を与える遷移状態においては基質のひずみエネルギーが最も大きく不安定化に寄与していることがわかった。すなわち、1,4-付加がジエンの π 共役を切断する反応であることが、1,6-選択性発現の原因の一つと考えられる。



キラルイミノホスホランを触媒とするジエンアルケニルケトンに対する高位置・高立体選択的な 1,6-付加反応

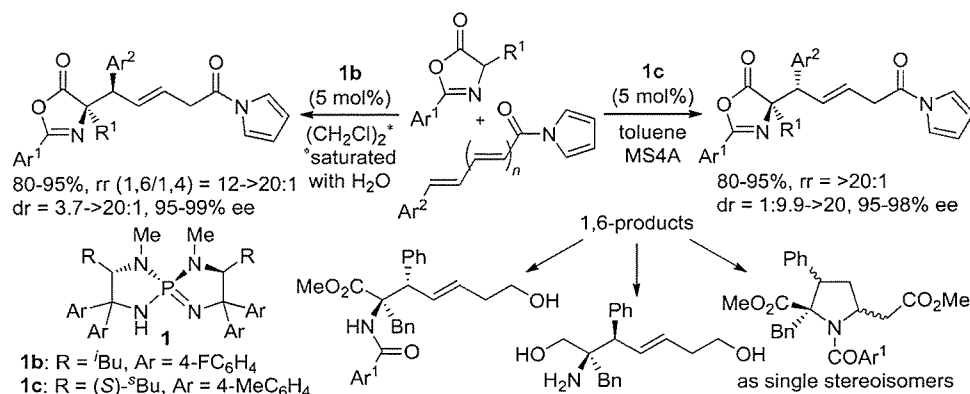
前項における計算結果から、1,4-付加が不利である原因が基質の π 共役を切断する反応であることに由来していることを示唆する結果が得られた。そこで、遷移状態において基質の π 共役の切断を伴わない 1,4-付加が進行しうる基質、すなわちジエンアルケニルケトンへの付加反応を設定し反応を行うことで位置選択性の発現に関してさらなる知見が得られると考え検討した。これまでと同様の条件を用いて反応を行った結果、この場合も 1,6-付加体のみが高い立体選択性で得られることがわかった (式 2)。この結果は、 π 共役の切断による不安定化に加えて 1,6-付加を有利にする他の要因が存在していることを示唆している。



キラルイミノホスホランを触媒とする高位置・高立体選択的なジアステレオ分岐型 1,6-付加反応【発表論文(3)】

前々項の研究で末端にアルキル置換基を持つジエンに対する反応を確立できたことを踏

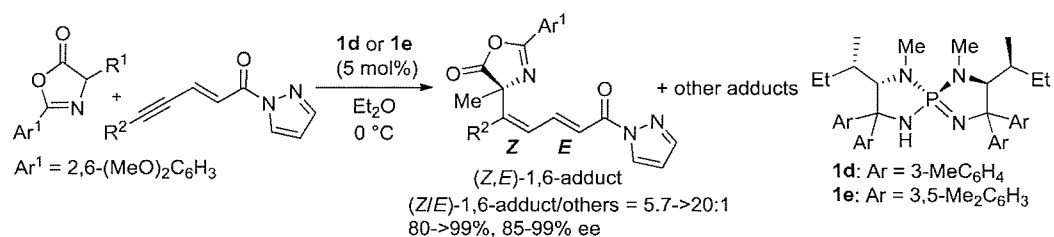
まえ次に、末端にアリール基を持つジエンに対する反応に取り組んだ。末端にアリール基を持つ基質では、共役が拡張することによりジエン部の安定性や反応性が変化すると予想された。実際、末端がアルキル置換基の基質における反応条件を用いると、立体選択性の顕著な低下に加え、再現性を得難いという問題を有していることがわかった。この課題を解決するために様々な条件を検討した結果、反応系の含水量と反応温度が選択性に対して強く影響を与えることがわかり、低温下水分子を多く含む条件で反応を行うことで、高い立体選択性を再現性良く得られることを見出した。この現象は、本ホスホニウム塩が水素結合ネットワークによってフェノールなどの有機小分子と会合した超分子型イオン対を形成する特性を持つ⁵という知見に基づき、水分子を取り込んだ会合型の遷移状態構造を新たに想定することで説明できる。また興味深いことに、ロイシン由来の触媒とイソロイシン由来の触媒がそれぞれ異なるジアステレオマーをエナンチオ選択的に与えることを発見し、置換基構造がわずかに異なる2つのイミノホスホランを使い分けることで2つのジアステレオマーをそれぞれほぼ完全な位置および立体選択性で作り分けるジアステレオ分岐型1,6-付加反応へと展開することに成功した。本法の合成化学的価値は、得られた1,6-付加体を多置換プロリン誘導体などの様々な非天然アミノ酸誘導体やキラル1,2-アミノアルコール部位を含むキラル合成素子へと変換することによって示した。またジアステレオ選択性反転の起源に関してX線結晶構造解析とDFT計算の両面から迫り、イミノホスホランが持つアルキル置換基における α 位の構造が遷移状態に決定的な影響を及ぼすことを明らかにした。



電子不足エニンに対する高位置・高 E/Z 選択的な 1,6-付加反応

電子不足ジエンへの反応が確立できたことを踏まえ次に、三重結合と二重結合を併せ持つインエニルカルボニル化合物に対する1,6-付加反応に興味を持った。このような反応では付加位置の制御が難しいだけでなく、1,6-付加反応が進行した場合には中間体へのプロトン化が α 位と γ 位で起こり得ることに加え、 γ プロトン化が起こる場合には生成物の幾何異性を制御するためのプロトン化面の識別が必要となる。モデル反応としてインエニルアシルピラゾールに対するアズラクトンの付加反応を設定し反応を行ったところ、イミノホスホラン **1d** を触媒とした際に *Z/E* の幾何異性を持つジエン型の1,6-付加体がほぼ単一の生成物として得られた。本法の合成化学的有用性は、生成物を非天然型アミノ糖誘導体へと変換す

ることによって示した。



参考論文

- (1) (a) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.
- (2) (a) Csáký, A. G.; de la Herrán, G.; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4080. (b) Biju, A. T. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1847. (c) Silva, E. M. P.; Silva, A. M. S. *Synthesis* **2012**, *44*, 3109.
- (3) Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1185.
- (4) Simón, L.; Paton, R. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2756.
- (5) (a) Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *Science* **2009**, *326*, 120. (b) Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3681.

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370.
- (2) Yamanaka, M.; Sakata, K.; Yoshioka, K.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 541.
- (3) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Nat. Commun.* **2017**, accepted.