

報告番号	甲 第 11968 号
------	-------------

## 主論文の要旨

論文題目 Molecular Transformations Utilizing the Intrinsic Functions of Intramolecular Ion Pairs as Bifunctional Organic Base Catalysts (分子内イオン対型分子に内在する二官能性有機触媒の機能を利用した分子変換反応の開発)

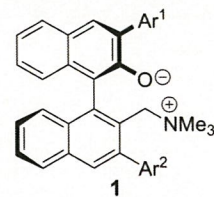
氏 名 鳥居 雅弘

## 論文内容の要旨

### Chapter 1

必要な機能を備えた有機分子を効率的に合成するためのサステナブルプロセス開発への貢献が期待できる手法のひとつとして、近年有機分子触媒を用いる分子変換が注目を集め、世界的に活発な研究が展開されている。その中で基質と多重に相互作用することができる二官能性触媒は高い立体選択性を獲得することができる手法として特に重要な位置を占めている。

一方で、クーロン力に基づく強力な相互作用によって反応性イオン種を直接的に制御することができる有機イオン対触媒の化学は、望みの分子構造を選択的に生成する方法として汎用されてきた。しかし、既存の有機イオン対触媒のほとんどすべてが分子間イオン対型の分子であるため、カチオン部位あるいはアニオン部位のいずれかの機能のみが利用できるに過ぎなかった。これに対し、分子内イオン対型アンモニウム塩であるキラルアンモニウムベタイン **1** は、カチオン部位とアニオン部位が常に近傍に位置するため、両イオンの機能を利用した触媒作用の設計が可能になる。実際、これまでに著者の所属する研究室では二官能性有機塩基触媒作用およびイオン性求核触媒作用を創出している。著者は、一般的な分子間イオン対型触媒とは異なり、アンモニウムベタイン **1** が塩基触媒



**1a** (Ar<sup>1</sup> = Ar<sup>2</sup> = 4-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

**1b** (Ar<sup>1</sup> = Ar<sup>2</sup> = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

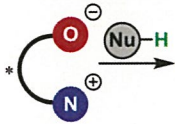
として働く際に求核種前駆体からの脱プロトン化により生じる共役酸がカチオン近傍に位置するため、その後の結合形成反応において水素結合とイオン間力の協同的な働きにより求核種アニオンを精密に制御することができる点に着目した研究を行った

• 分子間イオン対型アンモニウム塩



- イオン間相互作用のみ
- 塩基性アニオン  $X^-$  は反応系に非関与

• 分子内イオン対型アンモニウム塩



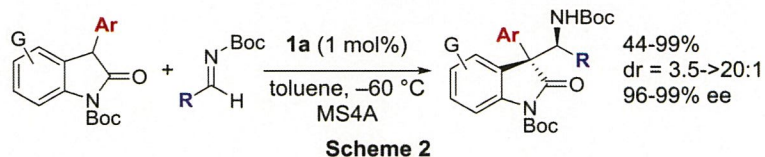
- イオン間と水素により求核種アニオン  $Nu^-$  を精密に認識

Scheme 1

(Scheme 1)。具体的には、1 を二官能性有機塩基触媒とした高立体選択的 Mannich 反応を開発し、生物活性化合物のコア骨格として有用なオキシインドールおよびヒドロキノロン分子への不斉導入に成功した。また、ベタイン分子のカチオン部位に機能を与えるという戦略を立案し、全く新しい電子移動触媒の創出につなげた。

## Chapter 2

3 位に四級不斉炭素を持つインドリンアルカロイドは代表的な天然由来の生物活性物質であり、創薬における候補化合物として有望であることが多い。このため、様々な合成方法が競うように開発され、特に、3 位モノ置換オキシインドールを基質とした分子変換が最も基本的な方法のひとつとされている。しかし、3 位にアリール基を持ったオキシインドールを求核種前駆体とする Mannich 型反応は立体制御が難しいとされてきた。私はこの問題に対し、ベタイン **1** の二官能性有機塩基触媒作用を利用すれば、結合形成段階において水素結合と静電力の二重相互作用により求核的アニオンであるオキシインドールエノラート種を精密に制御できる想定した。実際、窒素上を Boc 基で保護したオキシインドールと *N*-Boc アリールアルジミンを基質とした反応を検討し、期待通りベタイン **1a** が極めて高性能な触媒として働くことを見出した。また、反応条件および触媒



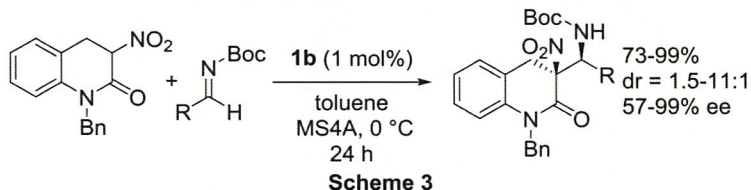
Scheme 2

構造の最適化に取り組み、目的の Mannich 付加体を高収率かつ高立体選択的に与える条件を確立した (Scheme 2)。

## Chapter 3

ヒドロキノリン骨格は生物活性化合物に普遍的にみられる構造であるため、キラルなヒドロキノリンの触媒的不斉合成法の開発は合成化学的に重要である。しかし、これまでヒドロキノリンへの不斉炭素の導入は環化反応を利用した手法の開発に主眼が置かれていた。一方、ヒドロキノロンを求核種前駆体として利用できれば、3 位に不斉炭素を持つヒドロキノリン類の一般的な合成法の開発につながると期待されるが、ラセミ体

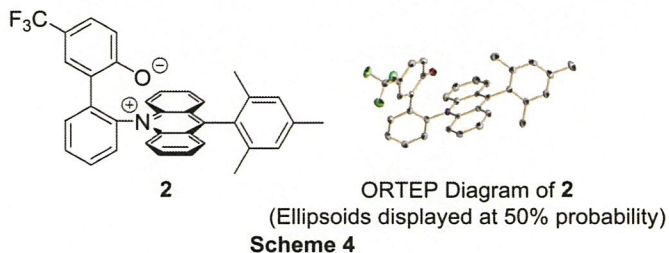
のヒドロキノリン骨格への官能基導入を狙った試みは非常に限られている。著者は、キラルアンモニウムベタインを 3 位に電子求引性基を有するヒドロキノロンに作用させることで水素結合でつながれた求核的イオン対を生じ、引き続き結合形成段階を精密に制御するという戦略に基づき研究を行い、窒素上を Bn 基で保護した 3-ニトロヒドロキノロンと *N*-Boc アリールアルジミンがベタインを触媒として効率よく反応することを見出した。反応条件および触媒構造の最適化から **1b** が高性能な触媒として働くことを明らかにし、ヒドロキノロンの触媒的かつ高立体選択的 aza-Henry 反応の開発につなげた (Scheme 3)。



#### Chapter 4

不對電子を持つ活性種に特有の性質を持つラジカル種は、イオン性活性種とは異なるふるまいを示すため、精密有機合成化学において近年急速に注目を集めつつある。しかし、一般にラジカル種の安定性は低く、反応性や立体選択性などの制御が難しいことに加え、効率的なラジカル発生法が限られていることが研究の障害となっている。ラジカル種を生成する手法の一つとして、電子豊富な分子から電子欠損な分子へ電子がひとつ移動することで二種類のラジカル種を生成する一電子移動と塩基作用による脱プロトン化が協奏的に進行するプロトン共役電子移動(PCET)反応が挙げられる。一電子移動と脱プロトン化が段階的に進む反応より速度論的に有利であることから、本反応は生体内のレドックス反応などにも用いられている。PCET 機構で触媒的に反応を進行することができれば、穏和な条件下にラジカル特有の分子変換を実現できる方法論の開発につながるが、効果的な触媒はほとんど知られておらず、PCET 段階を司る触媒分子を創製するために立体・電子構造の修飾を通して望みの性能を備えた触媒を自在に設計できる新たな概念の提案が必要とされている。著者は、ベタイン分子の「二官能性有機塩基触媒作用」に着想を得て、新たに一電

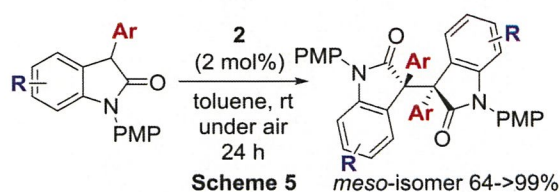
子酸化力を示すアクリジニウム部位を備えたベタイン型分子 **2** を設計した (Scheme 4)。 **2** は、塩基として働くアリールオキシドのアニオン部位とカチオン性



電子移動部位であるアクリジニウム基を分子内近傍に備えているために、アニオン部位の塩基作用による脱プロトン化とカチオン部位のアクリジニウム基による一電子移動が協奏的に進行し易く、ラジカル種を PCET 機構で効率的に発生できると考えた。設計した触媒機能の妥当性を評価するためのモデル反応として、酸素を末端酸化剤とするオ

キシインドールのラジカルホモカップリング反応を設定した。具体的には、ベタイン **2** の作用によりオキシインドールが速やかに PCET 機構を経てラジカルエノラートへと変換されれば、イオン反応では不可能なカップリング反応が進行し、生物活性物質に多く見られるインドリン二量体が生成すると想定した。また、既知のアクリジニウムイオンの酸化/還元電位から判断して、基質から一電子を受け取って生じるベタイン由来のラジカル種は酸素酸化により容易にベタインに再変換されると考えた。

実際に、**2** を用いて空気雰囲気下で反応を行ったところ、期待通りホモカップリング体 (*meso* 体) が良好な収率で得られた (**Scheme 5**)。本反応はアルゴン雰囲気下ではほとんど進行しないことから、酸素が触媒の再生を担っていることが強く示唆されている。また、**2** の塩基機能と電子移動機能をそれぞれ別の分子が担う二元触媒系を用いた反応で反応速度が著しく低下したことに加え、オキシインドールの反応次数がふたつの反応系でそれぞれ異なるという結果が得られたことは、本触媒分子設計の妥当性を支持している。本研究により、分子認識能を備えた電子移動触媒という新たな触媒設計戦略の有効性を実証したことで、今後のラジカル化学の進展に新たな局面を拓いたと言える。



## 結論

分子内にイオン対を含むベタイン分子の構造的特性を活かした二官能性有機分子触媒としての機能を利用することで、生物活性化合物に普遍的に見られるオキシインドールおよびヒドロキノロンの高立体選択的分子変換反応の開発に成功した。様々な求核種に対して高い立体選択性を獲得することができた要因として、対応する共役酸がイオン間力と水素結合によって求核種アニオンを精密に制御できる分子内イオン対型構造の優位性が挙げられる。また、カチオン部位に一電子酸化能を有する新たなベタイン分子の設計・合成を行い、本分子がオキシインドールのホモカップリング反応に対して非常に高い触媒活性を示すことを見出した。さらに、本反応について詳しく機構解析をおこない、本分子が脱プロトン化反応と一電子移動が協奏的に進行するPCET機構で反応を促進することを見出した。