

主論文の要旨

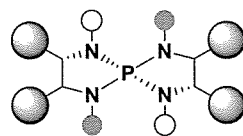
論文題目 Structural Editing of Chiral Ion Pairs Consisting of
1,4,6,9-Tetraaza-5 λ^4 -phosphaspiro[4.4]nonane Skeleton Directed toward
Application for Catalysis
(触媒的利用を志向した 1,4,6,9-tetraaza-5 λ^4 -phosphaspiro[4.4]nonane
を主骨格とするキラルイオン対の構造制御)

氏名 佐々木 仁嗣

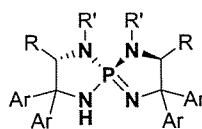
論文内容の要旨

有機分子触媒は、その概念が提唱されてから、高価な遷移金属原子を用いることなく高度に立体選択的な反応を促進する触媒系として高い注目を集め、精力的に研究されてきた。これまでに報告された触媒分子は、いずれも自身が有する構造に由来する性質を活かした触媒機能を備えており、その力を利用して数多くの有用な有機反応が開発されてきている。言い換えると、類例のない新たな骨格をもつ有機分子触媒の創製は、これまでにない未知の機能の発現につながる可能性を有しており、より幅広く自在な分子変換反応の実現を目指す上で重要な戦略と位置づけられている。

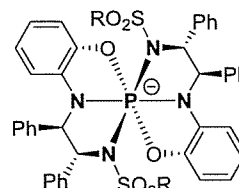
本研究では、母骨格として 1,4,6,9-tetraaza-5 λ^4 -phosphaspiro[4.4]nonane を取り上げ、カチオン型触媒であるキラルテトラアミノホスホニウム塩の類稀なる反応性アニオン種の制御能を用いた立体選択的な分子変換法の開発と、アニオン型触媒であるキラル 6 配位ホスフェイト塩の設計、合成、構造解析および Brønsted 酸触媒としての機能評価を行った。



1,4,6,9-tetraaza-5 λ^4 -phosphaspiro[4.4]nonane



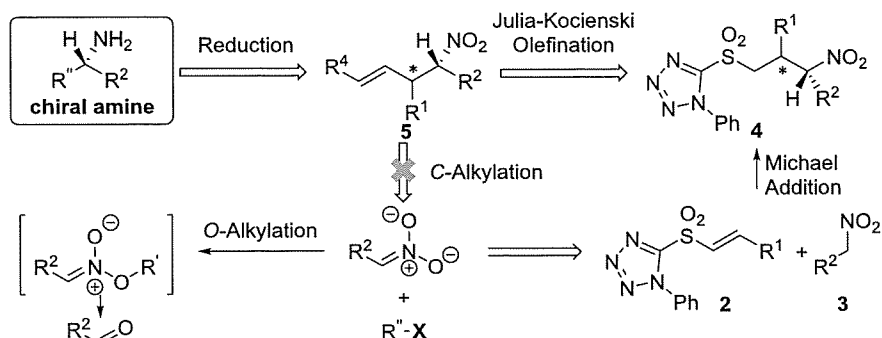
triaminoiminophosphorane
P1-phosphazene base



Hexacoordinated phosphate ion
Brønsted acid

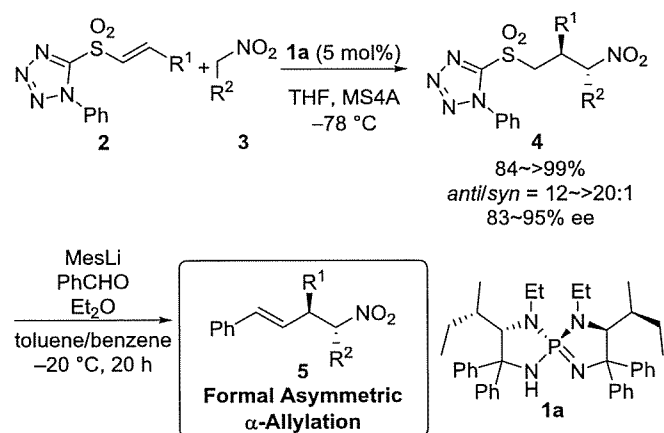
ニトロアルカンの形式的不斉 α -アリル化反応【発表論文①】

光学活性なニトロ化合物は、生物活性物質の部分構造として普遍的に見られるキラルなアミンに一段階で導くことができる合成化学的に重要なキラル素子であり、これまでに様々な官能基を有するニトロ化合物を触媒的かつ立体選択的に合成する手法が数多く報告されている。これらの反応はいずれも、ニトロアルカンの α 位のプロトンの酸性度が高いことを利用したニトロナートアニオンの生成を鍵とする分子変換である。しかし一方で、官能基をもたない最もシンプルなニトロアルカンを経た直截的なアルキル化反応によって得ることは難しいとされている。こ



れは、ニトロナートのアンビデントな反応性によって、酸素原子のアルキル化が競合してしまうことに起因する。この問題に対し、本イミノホスホラン分子の高いニトロナート制御能¹を利用したニトロアルカンのテトラゾリルビニルスルホンに対する立体選択的共役付加反応を Julia-Kocienski オレフィン化反応と組み合わせることで、形式的なニトロアルカンの不斉 α 位アルキル化が実現できると考えた。

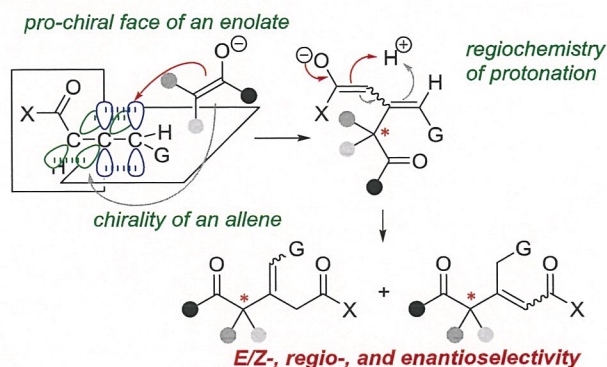
様々な条件検討の結果、モレキュラーシーブス 4Å (MS4A) を添加したトリアミノイミノホスホラン **1a** (5 mol%) およびニトロアルカン **3** のテトラヒドロフラン溶液に、ビニルスルホン **2** の溶液を -78°C でゆっくりと加えることで、対応するニトロスルホン **4** を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した。また、トルエンとベンゼンの等量混合溶媒に



エーテルを添加した溶液中で、アルデヒド存在下にニトロスルホン **4** を MesLi で処理すると Julia-Kocienski オレフィン化反応が進行し、 α 位と β 位に不斉中心を持つシンプルなニトロアルケン **5** を立体化学を損なうことなく良好な収率で得られることを見出した。これにより、これまで困難とされてきたニトロアルカンの α 位アルキル化反応を間接的ではあるが実現したことで、キラルアミン合成に新しい手法を提供することができたといえる。

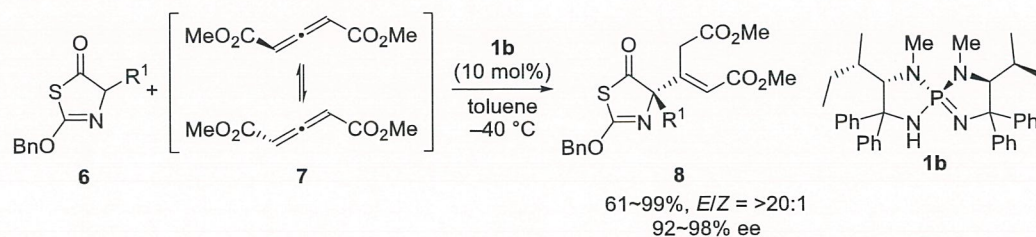
アレンジエステルへの立体選択的共役付加反応【発表論文②】

アレンは、ふたつの二重結合が中心炭素上で直交する特徴的な構造をもつ分子であり、その構造に由来する独特の反応性と軸不斉の存在から、有用な合成素子として広く用いられている。しかし、例えば電子求引性基をもったアレンへの Michael 付加反応はカルボニル化合物の α 位にアルケニル基を導入することができる有用な反応であるが、キラルな



触媒を用いたイオン反応の例は意外なほど限られている。これは、アレンに対するエノラートの立体選択的共役付加反応では、結合形成段階においてエノラートのプロキラル面の識別、生成物の幾何異性を決定づけるアレンの軸不斉の認識、および生じたビニロガスエノレート中間体の位置および面選択的なプロトン化が必要であり、複数の選択性を同時に高い水準で制御する難しさに起因していると想定される。この問題を解決するために、イミノホスホラン分子を用いたエノラートの共役付加反応における、立体選択性の多重制御能力²を利用して、アレンに対する共役付加反応の実現を目指した。また、これまでほとんど検討されてこなかった、アレンの軸不斉が生成物の立体に与える影響に関して調べた。

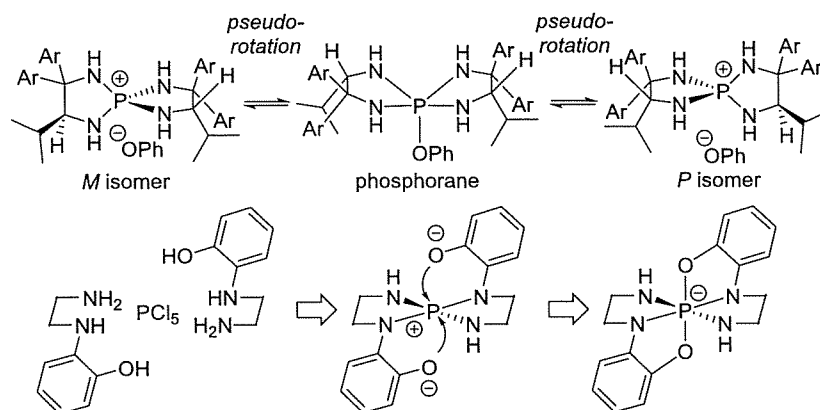
条件検討の結果、本反応では親電子種であるアレンジエステル **7** の反応系中における素早いラセミ化を伴った動的速度論的光学分割を経て反応が進行していることが示唆される結果が得られた。最終的に、モレキュラーシーブス 4Å を添加したチアゾロン **6** とアレンジエステル **7** のトルエン溶液に対してトリアミノイミノホスホラン **1b** (10 mol%) を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加えることで、対応する付加体 **8** を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した。また、計算化学的手法を用いて、アレンの軸不斉が共役付加反応の立体選択性に対して重要な影響を与えることを示す結果を得た。



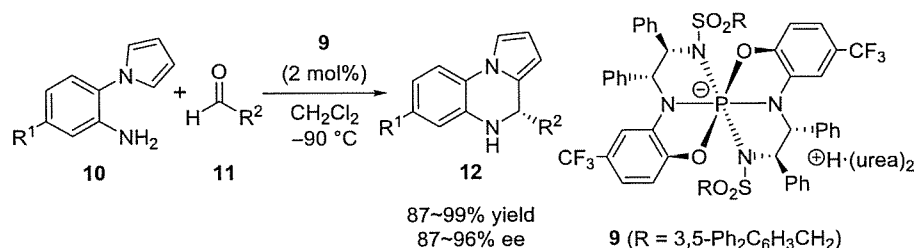
新規キラル非配位性アニオンの設計、合成および機能評価【発表論文③】

キラルイオン対型触媒は、反応性イオン種の認識能に基づく高い立体選択性を示すユニークな有機触媒として精力的に研究されている。この手法は、イオン間相互作用を鍵とする立体制御法のひとつと位置付けることができるが、既存のイオン対型触媒を俯瞰した際に、カチオン性触媒による反応性アニオン種の制御に関する知見が数多くあるのに対し、それと相補的なアニオン性触媒によるカチオン種の制御に関する研究は未だ歴史が浅く、特定の触媒骨格に依存している現状が浮き彫りとなる³。すなわち、この分野がより広範な反応系で存在感を示して成熟していくためには、新たな戦略の提案が必要である。そこで本研究は、キラルな非配位性アニオンによる反応性カチオン種の制御を実現し、イオン間相互作用を鍵とする立体制御法に新しい領域を拓くことを目的として、5価6配位型リン原子を中心にもつ新規キラルホスフェイトイオンの設計と合成を行った。具体的には、前項まで用いてきたテトラアミノホスホニウムイオンに着目し、本カチオンが対イオンの求核攻撃により5配位ホスホランを経由してスードローテーションを起こすという知見と既存のホスフェイトイオンの研究を参考に、ホスホニウム塩に導入したカテコールユニットの分子内求核攻撃による

リン原子の高配位化を利用したホスフェイトイオンの合成を計画した。実際の合成にはかなりの検討を要したが、最終的に目的のホスフェイト塩を良好な収率で得られる手法を確立した。



また、得られたキラルホスフェイトイオンと活性なカチオン性化学種の効率的な生成が期待できるプロトンを組み合わせたキラルヒドロジェンホスフェイトの調製を達成し、そのBrønsted酸触媒としての力量をPictet-Spengler型反応を用いて評価した。その結果、アルゴン雰囲気下、アニリン **10** とアルデヒド **11** のジクロロメタン溶液にキラルヒドロジェンホスフェイト **9** を加え -90°C で攪拌することで、生成物の環化体 **12** が良好な収率と光学純度で生成することがわかった。

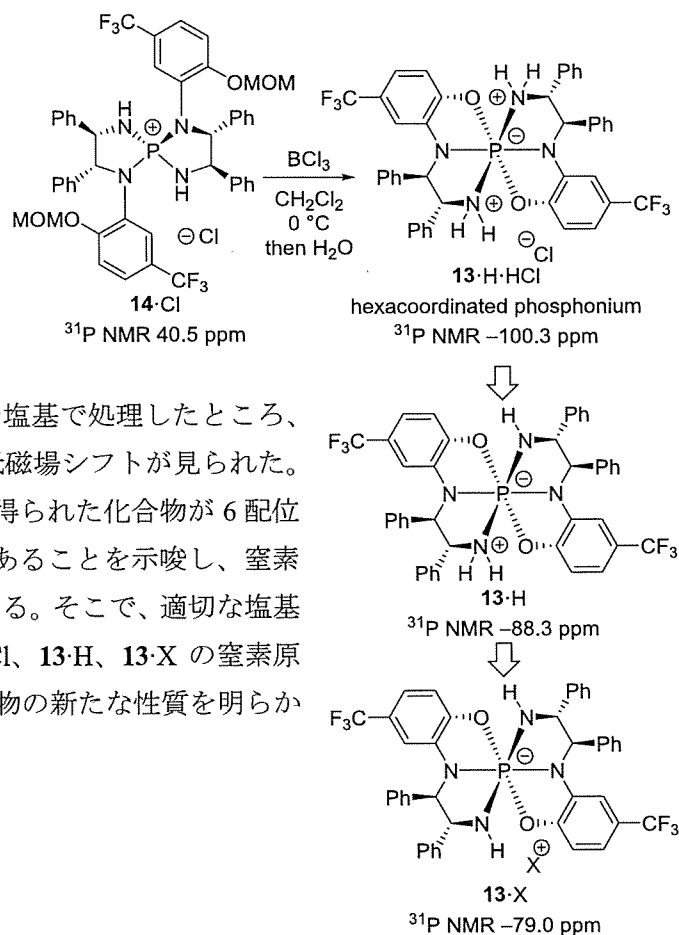


6 配位キラルリン化合物の構造と性質の解析

リン化合物は、我々の身近に様々な形で遍在している欠かすことができない物質であり、合成法の開発や構造・性質に関する研究が古くから広く行われている。その中で、特にユニークな化合物群として 6 配位リン化合物がある。これらの分子は 5 価のリン原子を中心として三中心四電子結合を介した八面体型の構造を有しており、構造化学的な興味からいくつかの報告例がある⁴。しかし、その構造多様性は未だ十分であるとはいえず、分子の性質もあまり理解されていないのが現状である。本研究では、前項と同様のふたつのキラルな三座配位子によって構築される 6 配位リンイオン **13** を合成し、その構造解析を行うとともに、本分子が有する性質について調べた。

ふたつの NH 基をもつホスホニウムイオン **14** を BCl_3 で処理し MOM 基を除去することで、分子内求核攻撃による高配位化を試みた。得られた化合物は ^{31}P NMR において -100.3 ppm にシグナルを示し、その化学シフト値から 6 配位のリン化合物が生成したことが分かった。

また、得られた化合物を適当な塩基で処理したところ、 ^{31}P NMR の化学シフトに段階的な低磁場シフトが見られた。このことは、高配位化処理によって得られた化合物が 6 配位キラルホスホニウム塩 **13·H·HCl** であることを示唆し、窒素原子が高い塩基性をもつことが窺える。そこで、適切な塩基を用いた滴定実験によって **13·H·HCl**、**13·H**、**13·X** の窒素原子の pK_a を決定し、6 配位リン化合物の新たな性質を明らかにした。



参考文献

- (1) (a) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392. (b) Uraguchi, D.; Ito, T.; Nakamura, S.; Sakaki, S.; Ooi, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1052. (c) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562.
- (2) (a) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ueki, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19370. (b) Uraguchi, D.; Ueki, Y.; Sugiyama, A.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1308. (c) Uraguchi, D.; Yamada, K.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9954. d) Uraguchi, D.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14793. (e) Yoshioka, K.; Yamada, K.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5495.
- (3) (a) Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.-Y.; Atodiresei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732. (b) Hamilton, G. L.; Kanai, T.; Toste, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984.
- (4) (a) Hellwinkel, D. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3642. (b) Lacour, J.; Ginglinger, C.; Grivet, C.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 608.

発表論文

- ① Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Sasaki, H.; Konakade, Y.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3491.
- ② Uraguchi, D.; Kawai, Y.; Sasaki, H.; Yamada, K.; Ooi, T. *Chem. Lett.* Accepted
- ③ Uraguchi, D.; Sasaki, H.; Kimura, Y.; Ito, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* Accepted