

報告番号	甲 第 12752 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Simultaneous Control of Multiple Selectivity in Asymmetric Transformations Enabled by Chiral Iminophosphorane Catalysis
(キラルイミノホスホランによる多重選択性の触媒制御)

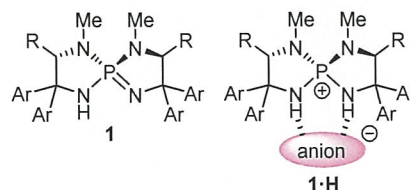
氏 名 山田 康平

論 文 内 容 の 要 旨

【研究全体の背景と目的】

触媒は化学反応において重要な役割を果たしており、反応を進みやすくする物質として世間一般にまで幅広く認知されている。この効果について化学的に見ると、触媒は基質に作用して新たな遷移状態を経る安定な反応経路をつくり出し、分子変換に必要な活性化エネルギーを下げることで反応を加速している。有機合成化学分野では、触媒のもつ反応を促進する力に加えて、触媒と基質の相互作用により形成し得る複数の遷移状態間に生じるエネルギーの差を利用し、結合形成に求められる様々な選択性の獲得を志向した触媒の開発がメインストリームのひとつにもなっている。特に、光学性な化合物を得るためのエナンチオ選択的な反応の開発は、医薬品などに代表されるキラル中心を含む複雑な構造をもつ生物活性物質の合成の効率化へとつながるため広く研究されてきた。生物活性物質のような多官能性の有機化合物を与える合成反応においては、化学・位置・立体などの選択性が極めて重要であり、これら複数の選択性を触媒によって自在に制御することができれば、望みの化合物を効率よく合成するための理想的な分子変換につながる。しかし、複数の選択性を一挙に制御できる触媒の開発は未だ困難であり、新たな触媒システムや方法論の開発が望まれている。

キラルイミノホスホラン **1** はリン原子を中心とする独特の分子構造と P1-ホスファゼンとしての高い塩基性を持ち、共役酸であるアミノホスホニウムイオン **1-H** はイオン間力と二つの NH プロトンを介した水素結合に

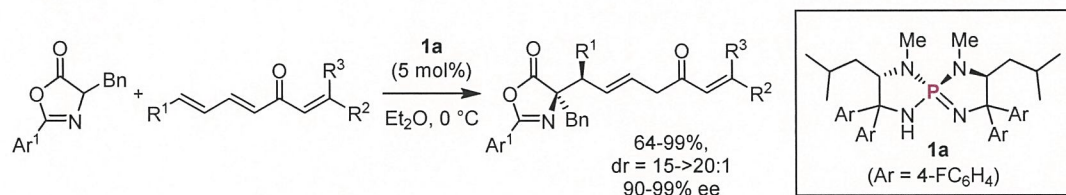


よりイオン反応の遷移状態を精密に規定できる。本博士研究では、イミノホスホランの触媒機能を武器に複数の選択性が関わる反応の開発に取り組み、高選択性の獲得に成功するとともにその起源が触媒の形作る遷移状態構造にあることを理論化学的に示し、多重選択性制御を実現するための実践的戦略を提示した。

【アルケニルジエニルケトンに対する 1,6-選択的共役付加反応の開発】

共役付加反応は新たな立体中心の生成を伴う基本的な炭素-炭素結合形成反応のひとつであり、数多くのエナンチオ選択的な手法が開発されている。しかし、多数の反応点をもつ共役拡張カルボニル化合物に対するエノラートの共役付加反応に目を向けると、求核種のプロキラル面に加えて付加位置を同時に制御する必要があるため難しい。そのため既存の方法は、立体障害の差を利用する末端無置換のジエンや芳香族化を駆動力にするキノンメチドなど特殊な基質の性質に頼ったものに限られ、カルボニル基から離れた位置で反応する 1,6-付加を触媒制御によって優先的に進行させるものはほとんど知られていない。一方、所属研究室では既に、イミノホスホラン触媒 **1** を用いるとアズラクトンのジエン類に対する共役付加反応において顕著な 1,6 特異性を示すことを見出していた。

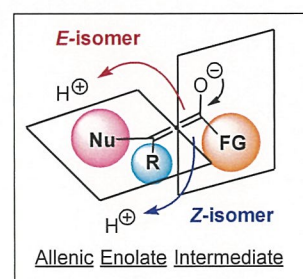
本研究では、カルボニル基の両側に共役系が広がったジエニルアルケニルケトンを基質としてさらに触媒システムの講究を進め、位置・立体に加えて反応の方向制御が可能であることを実証し、本反応で生成し得る 12 種類の異性体のうちのひとつだけが選択的に生じる条件を見出した。



さらに、反応の過程を実験的に検証することで、環状遷移状態に至る触媒による基質の取り込みが可逆であり、結合形成段階における活性化エネルギーの差が反応の選択性発現に重要であることを示唆する結果を得た。

【電子不足内部アルキンへの E/Z 選択的不斉共役付加反応の開発】

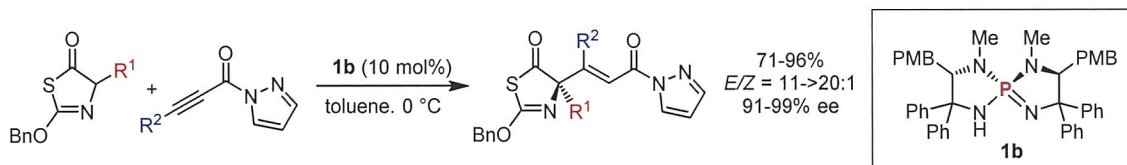
電子不足な三重結合への共役付加反応において生成物の中心不斉と幾何異性を同時に制御するためには、エナンチオ選択性につながる求核種のプロキラル面の識別に加えて、生成する二重結合の立体化学を左右するアレン型エノラート中間体のプロトン化面の制御が求められる。このため、キラル分子触媒を用いて高い立体選択性を得ることは難しい課題として残され、末端アルキンへの E/Z 選択的な不斉共役付加反応の報告がわずかに知られ



ているものの、内部アルキンを基質とした場合には E/Z 選択性や反応性が著しく低下する

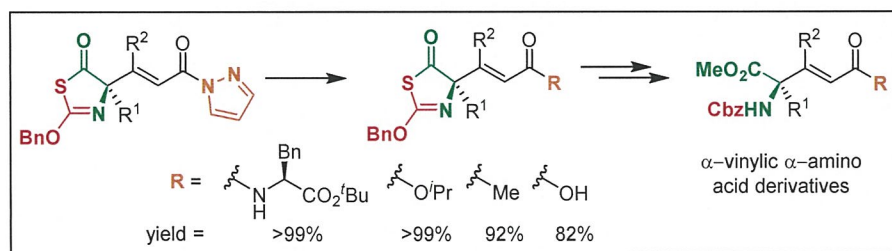
とされていた。

本研究ではこの問題を解決するために、求電子種のカルボニル基周辺の電子状態および立体構造の調整により、ホスホニウムイオン **1-H** が提供する水素結合ネットワークを介して組み上がる遷移状態構造を制御する戦略を立案した。実際には、種々の活性エステル誘導体を用いた反応を検討し、合成の簡便さ、高反応性、立体選択性、誘導化の容易さを兼ね備えた *N*-アシルピラゾール部位を有するアルキンが本反応系に最適であることを見出すことで、末端に置換基を持つプロピオール酸等価体への *E* 選択的かつエナンチオ選択的な不斉共役付加反応を初めて実現した。



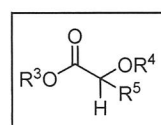
具体的には、チロシンから合成した *P*-スピロ型キラルイミノホスホラン **1b** を触媒として、*N*-Cbz-アミノ酸等価体である 2-ベンジロキシ-5(4*H*)-チアゾロンのβ-置換アルキニル *N*-アシルピラゾールへの触媒的共役付加反応において、幅広い基質一般性と高い立体選択性を獲得した。また、本反応で得られた *E* 選択性がイミノホスホラン触媒 **1b** の構造と機能に基づくものであることを、汎用される有機強塩基である DBU, TBD, BEMP 等を触媒とした場合に *E/Z* 選択性がほとんど発現しないことから裏付け、多重選択性の発現において水素結合を介した触媒の分子認識能に基づく遷移状態構造の精密制御の有効性を改めて実証した。

さらに、生成物を誘導化することにより本反応の合成化学的価値を明確にした。すなわち、*N*-アシルピラゾール部位を選択的に変換する手法を案出し、チアズロン部位や共役二重結合部位を損なうことなく、アミド・エステル・ケトン・カルボン酸へと効率良く導くことに成功した。また、塩基性過酸化水素で処理するのみでチアズロン部位の開環と生じたチオカルボニル基の酸化が一挙に進行する条件を最適化し、窒素が Cbz 基で保護された α 位にビニル基を有する様々なキラル α-四置換アミノ酸誘導体合成につなげた。



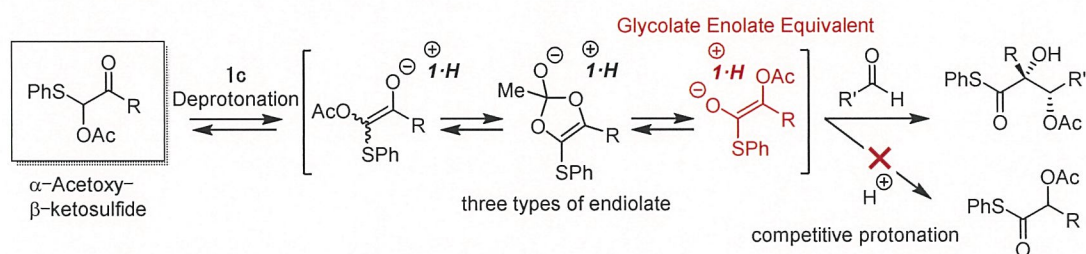
【分子内アシル転位を経る触媒的不斉グリコレートアルドール反応の開発】

不斉グリコレートアルドール反応は、光学活性な α,β-ジオキシカルボニル化合物を合成する手法のひとつとして有用である。しかし、α-プロトンの酸性度が

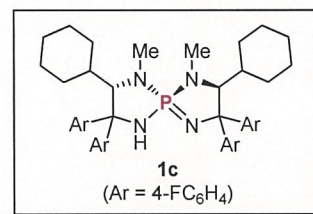


Glycolate Ester
high pK_a of α-proton
difficult to use for
catalytic asymmetric reaction

低い単純なグリコール酸エステルから有機塩基を用いて直接的にエノラートを生成し、結合形成反応に用いることは難しい。本研究では、 α 位に *O*-アシルヘミチオアセタールを有するケトン (α -アセトキシ- β -ケトスルフィド) が塩基の作用により分子内転位を経てエンジオレート中間体を生じ、グリコール酸エノラート等価体として振る舞い得ることに着目した。つまり、反応中間体であるグリコール酸エノラートを炭素-炭素結合形成に利用できれば、新たな合成反応の開発につながると考えた。ここで望みの反応を達成するためには、競合する不可逆なプロトン化反応を抑制し、3種類の異性体混合物であるエンジオレートからの結合形成における反応位置の識別が必要であるが、ホスホニウムイオン **1·H** による遷移状態構造を利用することで克服した。



本反応では、触媒のアミノ酸由来のアルキル基は反応の立体選択性のみならず、競合するプロトン化の抑制に決定的な役割を果たす。特に、立体的にかさ高いシクロヘキシル基を備えた *P*-スピロ型キラルイミノホスホラン **1c** は本反応において卓越した力を示し、全ての選択性を同時制御することで α -アセトキシ- β -ケトスルフィドの分子内アシル転位を経る高位置・ジアステレオ・エナンチオ選択的なグリコレートアルドール反応を可能にする。



本反応における各選択性の起源については DFT 計算を用いた反応機構解析によって精査し、触媒のアルキル基のかさ高さの重要性を実験と理論計算の両面から確かめた。すなわち、触媒のシクロヘキシル基は、アルデヒドのアリール基との CH- π 相互作用によって望みの立体を与える結合形成反応を有利にするとともに、副反応であるプロトン化の遷移状態を立体障害によって不安定化することで、反応を選択的に促進していることを明らかにした。

【結論】

本研究では、キラルホスホニウムイオン **1·H** の遷移状態制御能を巧みに利用し、エナンチオ・ジアステレオ・幾何異性といった立体選択性に加えて、位置・方向・反応経路などの複数の選択性の同時制御を達成した。従来難しいとされてきた多重選択性を一挙に制御する上で、遷移状態構造の設計が有効な戦略であることを実証したことで、今後の複雑化合物の合成に新たな方向性を与える成果と位置付けられる。