

報告番号	※ 甲 第10585号
------	-------------

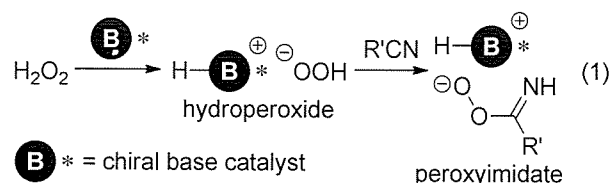
主論文の要旨

論文題目 Development of Catalytic Asymmetric Payne-Type Oxidations under the Catalysis of Chiral Triaminoiminophosphoranes (キラルトリアミノイミノホスホランを触媒とする不斉ペイン型酸化反応の開発)

氏名 堤 亮祐

論文内容の要旨

過酸化水素は安価な酸化剤であり、過酸化物の中では比較的安全で取扱いが容易なことから広く用いられている。また、活性酸素量が高く (AO (active oxygen) = 47%)、アトムエコノミーの観点からも魅力的な酸化剤である。しかし、過酸化水素そのものの酸化力は低く、一般的な有機化合物を酸化するためには、しばしば何らかの活性化が必要とされ、実際これまでに数多くの方法が開発されてきた。また、光学活性な金属錯体や有機分子による触媒的な活性化を用いた立体・化学選択的な酸化反応も報告されている。このような過酸化水素の触媒的活性化という観点から、極めてユニークな反応としてPayne酸化が挙げられる。Payne酸化は、過剰量の塩基存在下に過酸化水素とニトリルを用いてオレフィンのエポキシ化を行う反応として古くから知られている。この反応においては、塩基的作用により過酸化水素とニトリルから酸化活性種であるペルオキシイミデートが生成し、有機過酸と同様の酸化反応が進行するとされている。本研究では、適切なキラル塩基を用いることでペルオキシイミデートを触媒的に発生させ、立体選択的酸化反応に適用できると想定し (式1)、当研究室で開発した有機強塩基であるトリアミノイミノホスホランを用いて検討を行った。その結果、本触媒系が*N*-スルホニルイミンの不斉酸化反応に有効であることを見出し、合成化学的に有用な光学活性*N*-スルホニルオキサジリジンの実用的合成法の開発へとつなげた。



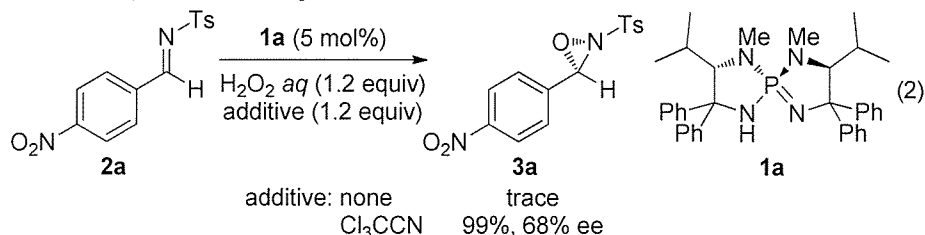
序論および本研究の概要 (第1章)

有機強塩基であるトリアミノイミノホスホランの性質とその有機合成への適用について概観し、当研究室で開発した光学活性トリアミノイミノホスホラン触媒を用いる不斉合成の例を取り上げた。次に、本触媒を用いた過酸化水素の活性化の可能性について言及したうえで、有機分子触媒による過酸化水素を用いた不斉酸化反応の例を、主に過酸化水素の活性化方式に着目してまとめた。さらに、このような過酸化水素の活性化の観点から触媒的Payne酸化反応の開発という着想へ至った経緯を説明し、実際に遂行した研究の成果について簡潔に概要をまとめた。

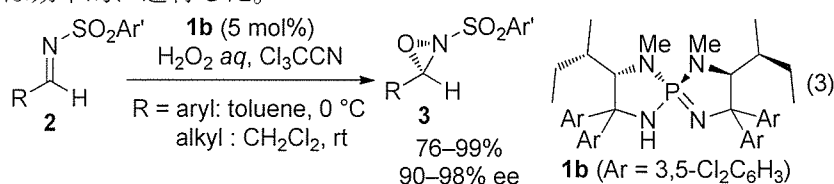
過酸化水素を用いる*N*-スルホニルイミンの不斉酸化反応の開発 (第2章)

触媒的Payne型酸化のモデル反応として*N*-スルホニルイミンの酸化反応を取り上げ、初期検討を

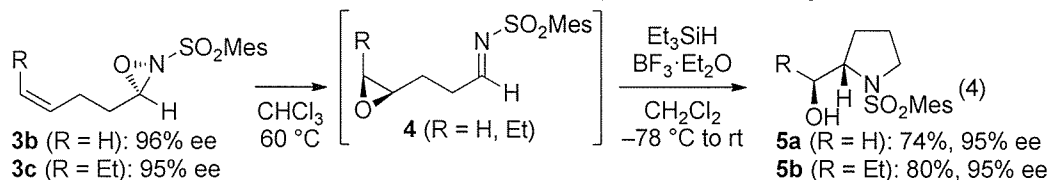
行った。まず*N*-トシル4-ニトロベンズアルジミン**2a**に対してトリアミノイミノホスホラン触媒**1a**存在下、トルエン中0 °Cで過酸化水素を作用させたところ、目的物のオキサジリジン**3a**は痕跡しか生成しなかった。一方、同条件下トリクロロアセトニトリル (Cl₃CCN) を量論量添加して反応を行ったところ、反応は円滑に進行し**3a**が定量的かつ中程度のエナンチオ選択性で得られた(式2)。この反応効率の劇的な向上は、想定通り反応系中で過酸化水素がペルオキシイミデートとして活性化されたことを支持している。



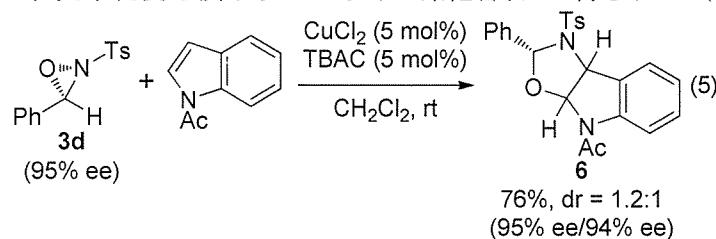
最適な触媒として見出された**1b**を用いると、種々の芳香族イミンを基質とした反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行する(式3)。本反応は大量合成にも適用しており、1 mol%の触媒存在下で1.5 gのイミンを基質とした反応が、収率およびエナンチオ選択性を損なうことなく実施できる。一方で、脂肪族イミンを基質とした際には収率の低下が見られたが、検討の結果、反応溶媒と温度、あるいは窒素上の保護基を工夫することでこの問題は解決し、様々な脂肪族イミンに対しても反応は効率的に進行した。



また、生成物のキラルオキサジリジンからの不斉転写を伴う酸素・窒素原子転移を利用した誘導化により本法の合成化学的価値を示した。分子内にオレフィンをもつオキサジリジン**3b**および**3c**をそれぞれクロロホルム中で加熱したところ、立体特異的な分子内酸素転移反応が進行しエポキシイミン**4**が得られた。**4**のイミン部分をLewis酸とトリエチルシランにより還元したところ、生じたスルホンアミドのエポキシドへの分子内求核置換反応が同一容器内で進行し、高いエナンチオマー過剰率を保持したまま、ピロリジン誘導体**5**が得られた(式4)。

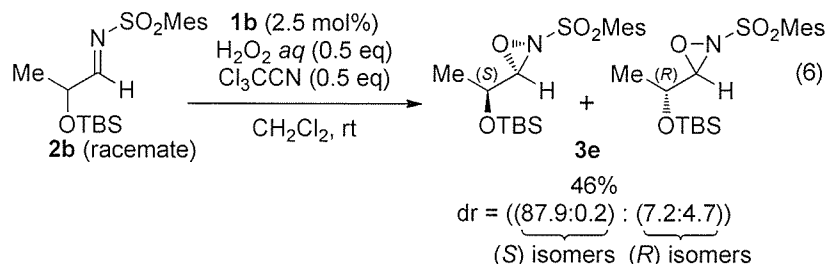


またYoonらの条件¹を参考に、光学活性オキサジリジン**3d**を銅触媒存在下、*N*-アセチルインドールに作用させることで、光学純度を損なうことなく三環化合物**6**が得られた(式5)。



本反応では、基質の構造に大きく左右されず一様に高いエナンチオマー過剰率で目的物が得られることから、 α 位に不斉点を有する脂肪族イミンを基質としたときの挙動に興味を持ち、ラセミ体の乳酸から誘導したイミン**2b**に対して反応を行った。その結果、 α 位の立体配置が(*S*)のオキサジリジン**3e**が高いジアステレオ選択性で得られたのに対し、立体配置が(*R*)の異性体はわずかしか生成しなかった(式6)。すなわち触媒**1b**は、イミンのプロキラル面に加えて α 位の不斉点を

も認識して速度論的光学分割を実現し得ることが明らかになった。



反応機構の解析 (第3章)

脂肪族イミンを用いた反応で、反応条件を変更する必要があるという事実に直面したことに端を発し、本酸化反応の機構解析を行った。想定される本反応の触媒サイクルを図1に示す。**1**による過酸化水素の脱プロトン化により生じたホスホニウムヒドロペルオキシドは、イミン**2**または Cl_3CCN に付加する可能性がある。しかし、**2**に付加してペルオキシヘミアミナル中間体**A**が生成したとしても、この過程は可逆でありヒドロキシ基 (OH) の脱離能が低い場合、オキサジリジン環の形成はほとんど進まない。一方、 Cl_3CCN への求核攻撃により酸化活性種であるペルオキシイミデートが生成すると、これがイミン**2**にエナンチオ選択的に付加することで中間体**B**が生じる。この場合には、**B**の点線で囲んだ部分の高い脱離能を駆動力として三員環形成が円滑に進むと考えられる。この際、副生するアミデートイオン (OC(=NH)CCl_3) の塩基性は比較的高く、対イオンであるホスホニウムイオン $\text{1} \cdot \text{H}$ のプロトンを引き抜くことで触媒**1**を再生すると期待される。

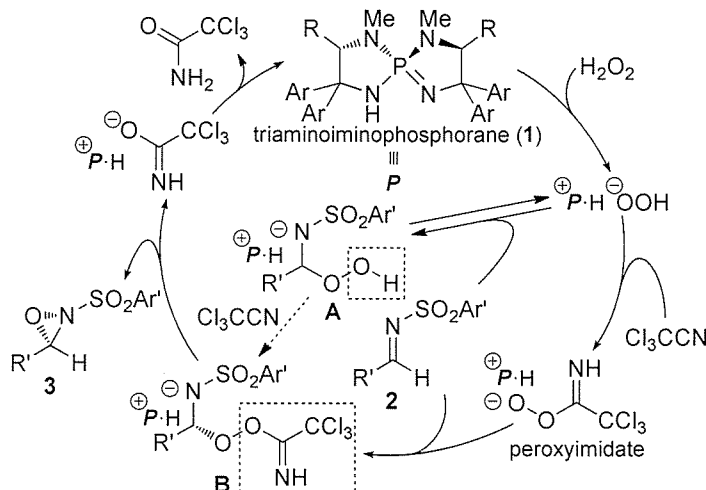
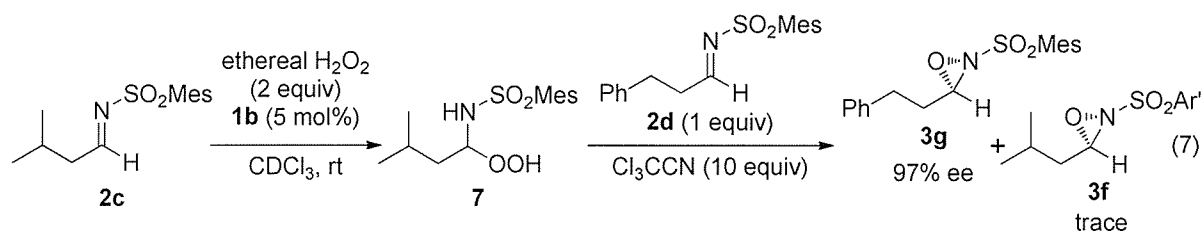


図 1 想定される反応機構

この反応機構において、ペルオキシイミデートを経由せずに、ホスホニウムヒドロペルオキシドがイミンに付加してできた中間体 **A** が Cl_3CCN によって活性化されることで中間体 **B** へと変換される経路も想定できる。実際の反応がいずれの経路で進行しているかを明らかにするため、NMR 実験による反応機構解析を行った。重クロロホルム中触媒 **1b** 存在下、過剰量のエーテル性過酸化水素²を加え、イミン **2c** をペルオキシヘミアミナル **7** へと変換した。この溶液に対し、イミン **2d** と Cl_3CCN の混合物を加えたところ、オキサジリジン **3f** はほとんど生成せず、後から加えた **2d** に由来するオキサジリジン **3g** が主生成物として得られた (式 7)。この実験結果は、ペルオキシヘミアミナル **7** と Cl_3CCN の反応はほとんど起こらないことを強く示唆しており、本反応はペルオキシイミデートを経由する Payne 型酸化機構により進行していると推定された。



結論

本研究では、キラル塩基触媒により、過酸化水素からより高い酸化力を有するペルオキシイミデートを生成させ制御できることを実証し、触媒的不斉 Payne 型酸化反応を初めて実現した。また、この酸化システムを *N*-スルホニルイミンの酸化反応に適用することで、高エナンチオ選択的 *N*-スルホニルオキサジリジン合成法の開発を達成した。*N*-スルホニルオキサジリジンは種々の求電子的酸化反応に利用されており、本反応は既存法をはるかに凌駕する広い一般性で高光学純度のエナンチオマーを提供できることから、高い合成化学的価値を有していると言える。また、本研究が示した過酸化水素からのキラル過酸等価体の触媒的生成というコンセプトに基づく新たな触媒的不斉酸化反応の開発が促進されることが期待される。

参考文献

- (1) Benkovics, T.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9153–9157.
- (2) Saito, I.; Nagata, R.; Yuba, K.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1737–1740.

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8161–8164.
- (2) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *Tetrahedron* **2014**, in press. DOI: 10.1016/j.tet.2013.12.086