

報告番号	甲 第 11895 号
------	-------------

# 主 論 文 の 要 旨

**論文題目** Development of Hitherto Difficult Asymmetric Transformations Utilizing Chiral 1,2,3-Triazolium Catalysts (光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩の活用にもとづく高難度不斉触媒反応の開発)

**氏 名** 安藤 祐一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### Chapter 1. Introduction

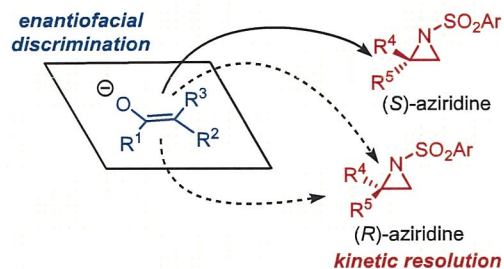
キラルカルボニル化合物は天然物や医薬品に普遍的に存在する重要な化合物であると同時に、カルボニル基の変換をはじめとする様々な誘導化が行えることから、合成中間体としての高い有用性を備えている。光学活性なカルボニル化合物を合成する最も直截的な方法のひとつは、エノラートあるいはその等価体と適切な求電子剤との結合形成反応であり、これまでに膨大な数の不斉触媒反応が開発されてきた。しかし、既存の報告の反応形式に注目すると、それらのほとんどがアルデヒドやイミン、または電子不足オレフィンへの付加反応であることが分かる。すなわち、エノラートの不斉触媒反応に適用可能な求核剤の構造多様性に比べて、利用されてきた求電子剤の種類は非常に限られている。多様な構造のキラルカルボニル化合物の供給という点で、これまで利用できなかった求電子剤を用いた反応開発の重要性は論を俟たない。そこで本研究では、当研究室で開発された光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩<sup>1)</sup>を相間移動触媒として用い、前例のない求電子剤の活用という観点にもとづく新規不斉触媒反応の開発を行なった。

### Chapter 2. Catalytic Ring-Opening Alkylation of Racemic 2,2-Disubstituted Aziridines with 3-Substituted Oxindoles

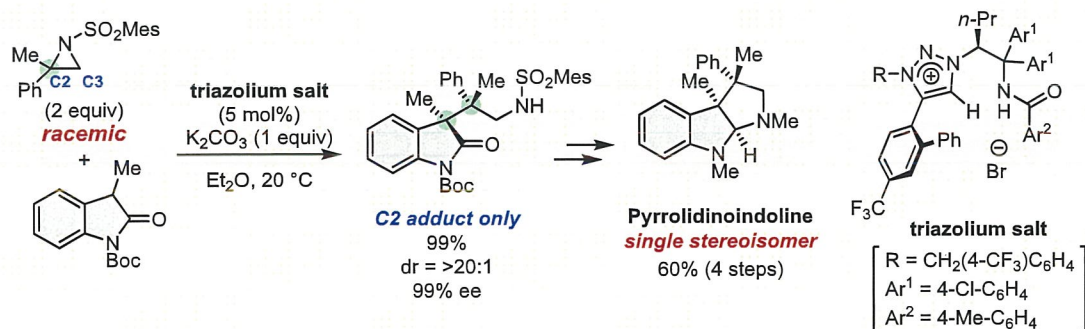
炭素求核剤によるアルキルハライド類縁体の求核置換反応は、最も基本的な化学反応のひとつである。光学活性な第二級ハライド類縁体を基質とし、塩基性条件下、種々の求核剤を作用させると、 $S_N2$  機構によって三置換不斉炭素の立体反転を伴いながら求核置換反応が進行することが知られている。今日では、様々な光学活性第二級ハライド類縁体が容易に合成可能であると同時に、光学純度を損なうことなく立体特異的に反応を進行させる手法が

数多く開発されていることから、このような求核置換反応は有用な不斉合成法として幅広く利用されている。一方、炭素求核剤による第三級ハライド類縁体への求核置換反応が実現できれば、不斉四級炭素を構築する強力な手法になり得る。しかし、第三級ハライド類縁体の不斉合成が困難な上、立体反発により  $S_N2$  反応がほとんど進行しないことから、この試みに成功した例は非常に限られている<sup>2)</sup>。特に、ラセミ体の基質を用いて、四置換不斉炭素上での触媒的かつ立体選択的な求核置換反応を実現した例は全く報告されていない。

本研究では、エノラートによる四置換不斉炭素上での求核置換反応の実現を目指し、求電子剤として2,2-二置換アジリジンの利用を考案した。窒素上に電子求引性置換基を有するアジリジン誘起効果と三員環のひずみに由来する高い反応性を有している。また、2位の炭素上の置換基の一つを芳香族置換基とすることで、隣接基効果によって求核攻撃が有利になるため、多置換側で位置選択的に反応すると期待した。さらに、求核種として $\alpha$ -二置換のプロキラルエノラートを用い、アジリジンの2位の炭素上で求核置換反応が進行すれば、不斉合成における最高難度の課題の一つである二連続不斉四級炭素骨格構築を分子間反応で達成することができる。この反応を立体選択的に進行させるには求核種のプロキラル面の識別とアジリジンの速度論的光学分割の同時制御が必要となる(右図)。



3位に置換基を有するオキシインドールとラセミ体の *N*-スルホニル 2,2-二置換アジリジンを基質として選択し、高い立体制御能と幅広い構造多様性を有する光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒として用いて、求核置換反応の実現に取り組んだ。実際に反応を行なったところ、多置換側での求核置換が選択的に進行することを見出し、触媒の構造最適化を行うことで、目的の不斉開環反応を高効率かつ完全なエナンチオおよびジアステレオ選択性で進行させることに成功した。また、得られた生成物を、天然物や医薬品の主骨格として重要なピロリジノインドリンへと効率的に変換することにも成功している(下図)。



さらに、この卓越した立体選択性の起源を探るべく、結合形成段階における触媒の挙動に焦点を当てた機構解析実験にも取り組んだ。その結果、遷移状態における二つのトリアゾリウムイオンの関与を示唆する結果を得た。つまり、本反応の結合形成段階では、二分子の

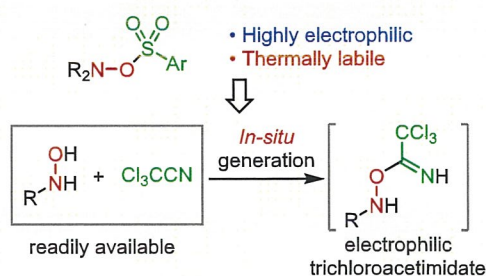
1,2,3-トリアゾリウムイオンが求核種、求電子種それぞれと相互作用することで高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で反応が進行していると推察される。

### Chapter 3. A Modular Strategy for the Direct Catalytic Asymmetric $\alpha$ -Amination of Carbonyl Compounds

光学活性  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物は、天然物の骨格中に頻繁に見られる構造であり、創薬化学における魅力的なターゲットのひとつである。生物活性の発現という観点から、アミノカルボニル化合物の構造と機能の相関に注目すると、カルボニル基周辺の構造だけではなく、窒素上の置換基が分子の機能に大きな影響を与えることが知られている。そのため、優れた生物活性を備えた  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物の発見を指向したスクリーニングを迅速に行うためには、窒素上に多様な置換基を有する類縁体を効率的に合成する手法が必要となる。無保護のアミノ基をカルボニルの  $\alpha$  位に直接的かつ立体選択的に導入できれば、そうした要請に応え得る最も理想的な手法となるが、本来的に電子陰性な窒素原子とカルボニル基の  $\alpha$ -炭素を結合させることは容易ではない。アゾジカルボン酸ジエステルやニトロソベンゼンといった求電子的アミノ化剤を用いた不斉炭素-窒素結合形成反応が、 $\alpha$ -アミノカルボニル化合物の不斉合成法として報告されているが、アミノ化剤の構造多様性が乏しく、窒素上に導入可能な置換基の種類が制限されるという問題を残している<sup>3)</sup>。

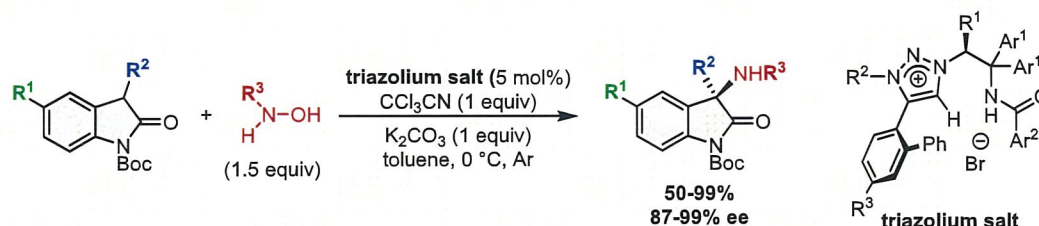
そこで、多様な置換基を有するアミノ基の導入を実現するため、様々な類縁体が入手、あるいは合成容易なヒドロキシルアミンを窒素源として利用することを考えた。酸素原子上に電子求引基を導入したヒドロキシルアミンは、古くから求電子的アミノ化剤として用いられていた。例えば、1982年に Boche らは、*O*-ホスホリルヒドロキシルアミンを用いた求電子的アミノ化反応を報告している<sup>4)</sup>。しかし、ヒドロキシルアミンの求電子性が不十分であるために、求核性の高いアルキル金属試薬や金属エノラートとの反応にしか適用できていない。一方、ヒドロキシルアミンの酸素原子上に、より強力な電子求引基であるスルホニル基などを導入することで、求電子性を向上させることができるが、化合物自体が不安定化し、速やかに分解するというジレンマを抱えている<sup>5)</sup>。

そこで本研究では、ヒドロキシルアミンの求電子的活性化を反応系内で行うことで、分解反応を回避し、求電子的アミノ化反応の実現につなげられると期待した。具体的には、トリクロロアセトニトリルとアルコールなどのヒドロキシル化合物から生成するイミド酸誘導体<sup>6)</sup>に着目し、ヒドロキシルアミンから同様の求電子種を発生させる戦略を採用した(右図)。モデル基質としてオキシインドールを用い、光学活性1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒として、塩基性条件下でヒドロキシルアミンとトリクロロアセトニトリルを作用させたところ、実際に目的とするアミノ化生成物が得られた。その上で、触





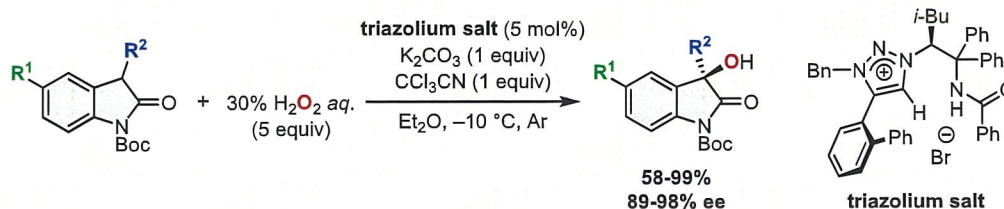
媒構造の検討を行うことで、高効率かつ高立体選択的な不斉  $\alpha$ -アミノ化反応の実現に成功した。さらに、窒素上に様々な置換基を有するヒドロキシルアミンを基質とした反応を実施することで、本手法が多彩な *N*-無保護アミノ基をカルボニルの  $\alpha$ -位に直接的に導入できることを明示した（下図）。



また、本手法は使用する触媒の構造を変更することで、オキシインドールだけでなく、他の環状及び非環状の炭素求核剤にも適用可能であり、例えば、インダノン誘導体や  $\alpha$ -シアノエステルを基質とした高エナンチオ選択的  $\alpha$ -アミノ化反応を実現した。さらに、本反応を応用することで、天然物や医薬品の主骨格として重要なテトラヒドロキノキサリン誘導体や、スピロオキシンドール誘導体の合成を達成した。

#### Chapter 4. *In Situ* Electrophilic Activation of Hydrogen Peroxide for Catalytic Asymmetric $\alpha$ -Hydroxylation of 3-Substituted Oxindoles

光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシルカルボニル化合物は、各種生物活性化合物の部分構造として遍在すると同時に、ヒドロキシル基が他の置換基に容易に変換可能であるため、合成中間体としても非常に有用な化合物である。これまでに、アルキルヒドロペルオキシドやオキサジリジンといった酸化剤を用いたカルボニル化合物の不斉  $\alpha$ -ヒドロキシル化反応が報告されているが、安価で取扱い容易な過酸化水素を利用した例は、その求電子性の低さゆえに、ほとんど成功例がない<sup>7)</sup>。そこで、トリクロロアセトニトリルによる求電子的活性化法を応用することで、過酸化水素を酸化剤とした新規不斉  $\alpha$ -ヒドロキシル化反応の開発を目指した。具体的には触媒として光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を用い、オキシインドールを求核剤とした不斉  $\alpha$ -ヒドロキシル化反応の開発を行なった。触媒構造と反応条件の最適化を行なった結果、目的の  $\alpha$ -ヒドロキシルオキシインドールを高収率、高立体選択的に得ることに成功した（下図）。



## 結論

本研究では、エノラートの不斉触媒反応における求電子剤の拡充を指向し、光学活性 1,2,3-トリアゾリウム塩を触媒とする三つの新しい立体選択的結合形成反応の開発を行なった。はじめに、2,2-二置換アジリジン求電子剤として利用することで、四置換不斉炭素上での立体選択的求核置換反応を達成し、さらに  $\alpha$ -二置換のプロキラルエノラートを求核剤とすることで分子間による二連続不斉四級炭素骨格構築が達成可能であることを示した。次に、これまで不斉反応において使用されなかった単純なヒドロキシルアミンをアミノ化剤として、トリクロロアセトニトリルによる活性化を系内で行うことで、カルボニルの  $\alpha$ -位に様々な置換基を有するアミノ基を直接的かつ立体選択的に導入することに成功した。最後に、同様の活性化法により過酸化水素を酸化剤としたカルボニル化合物の不斉  $\alpha$ -ヒドロキシル化反応を達成した。

## 参考文献

- (1) Ohmatsu, K.; Kiyokawa, M.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1307.
- (2) a) Taber, D.F.; He, Y.; Xu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13900. b) Stymiest, J. L.; Bagutski, V.; French, R. M.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2008**, *456*, 778.
- (3) a) Evans, D. A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452. b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5360. c) Deng, Q.-H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356. d) Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521. 778.
- (4) Boche, G.; Bernheim, M.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5399.
- (5) Tamura, Y.; Minamikawa, J.; Ikeda, M. *Synthesis* **1977**, 1.
- (6) a) Payne, G. B.; Deming, P. H.; Williams, P. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 659. b) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731.
- (7) Li, Z.; Lian, M.; Yang, F.; Meng, Q.; Gao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3491.

## 発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18706.
- (2) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *Chem* **2016**, *1*, 802.
- (3) Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Ooi, T. *Synlett* **2017**, *accepted*.