

報告番号	甲 第 12272 号
------	-------------

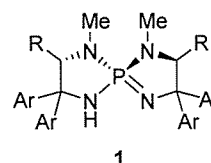
主論文の要旨

論文題目 Development of Stereoselective Transformations Triggered by Catalytic Generation of Oxyanions under the Catalysis of Chiral Triaminoiminophosphoranes
(キラルトリアミノイミノホスホランによるオキシアニオンの触媒的生成を鍵とした立体選択的分子変換法の開発)

氏名 田中 直也

論文内容の要旨

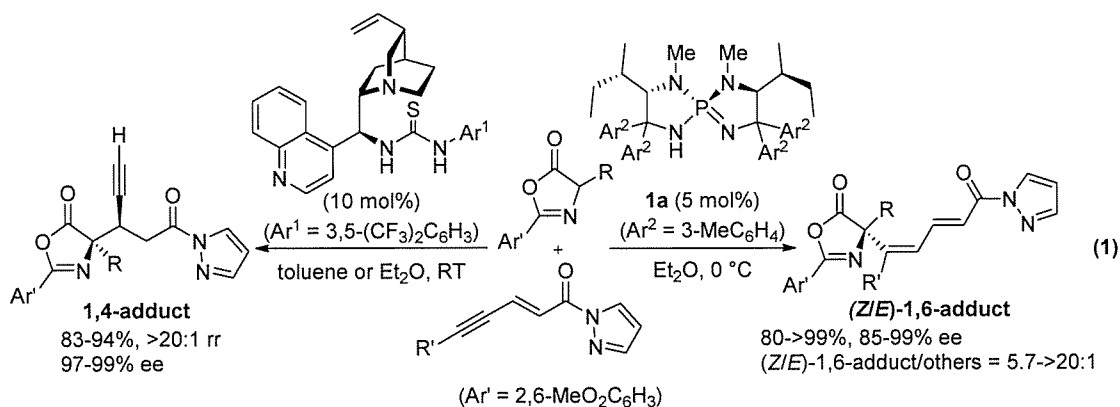
イオン反応は有機合成化学における最も基本的な結合形成反応のひとつに位置付けられ、反応性のアニオンあるいはカチオンとキラルな対イオンの組み合わせにより立体選択的な結合形成反応を実現しようとする試みが古くから行われている。特に、キラルなカチオンによって反応性アニオンと求電子剤との結合形成反応における立体選択性を制御する手法として、相間移動触媒系について中心的に研究が進められてきた¹⁾。中でもエノラートを求核剤とするカルボニル化合物の α 位の官能基化反応は利用可能な求電子剤が豊富であり、多くの反応が報告されている。一方で、炭素求核剤を利用する反応系と比較してオキシアニオンなどの求核性のヘテロ原子を利用するイオン反応の例は限られている。本研究では、オキシアニオンを利用した新規不斉触媒反応の確立を目的とし、所属研究室で開発されたキラル有機塩基触媒であるトリアミノイミノホスホラン **1**²⁾の比較的高い塩基性と、共役酸のホスホニウムイオンの2つの N-H プロトンが供与する水素結合による優れたアニオン制御能を利用した立体選択的な分子変換法の開発に取り組んだ。



エンイニル *N*-アシルピラゾールに対するアズラクトンの位置分岐型不斉共役付加反応
【発表論文(1)】

オキシアニオンを利用した反応開発にあたり先立ち、イミノホスホラン **1** の立体制御能に関する予備的な知見を得るために、エンイニル *N*-アシルピラゾールに対する共役付加反

応をモデル反応としてその力量を測った。この反応においては、汎用されるシンコナアルカロイド由来の水素結合供与部位を備えた触媒を用いた場合には完全な 1,4-選択性が発現するのに対して、**1a** を用いると高い 1,6-(*Z/E*)およびエナンチオ選択性で反応が進行することを見出し、これまでにない位置分岐型の不斉共役付加反応を実現した。これにより、イミノホスホラン **1** が他の触媒系では得難い独特の立体制御能を有していることを実証した(式 1)。

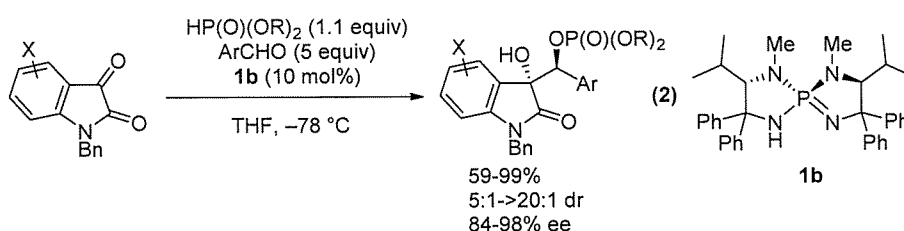


イサチンとアルデヒドの立体選択的交差カップリング反応【発表論文(2)】

カルボニル化合物の還元的交差カップリング反応は、非対称 1,2-ジオールの合成法として有用であるが、過剰量の金属還元剤を必要とすることに加えて、ラジカル中間体を經由するために化学選択性と立体選択性を同時に獲得することが難しいとされている。

一方、当研究室では α -ヒドロキシ α -アルキルホスホノ酢酸エステルを基質としたグリコレート型アルドール反応を報告している³⁾。この反応はイミノホスホラン触媒による基質の水酸基の水素引き抜きにより生じるオキシアニオンが分子内のリン原子へ攻撃する Phospha-Brook 転位により α -オキシエノラートを生じ、これがアルデヒドと立体選択的なアルドール反応を起こすことで進行する。本研究では、このグリコレート型アルドール反応の出発物質が α -ケトエステルに対するヒドロホスホリル化体である点、およびイミノホスホラン触媒がカルボニル化合物に対するヒドロホスホリル化反応の進行に有効であることに着目し、Phospha-Brook 転位による極性転換を經由する 2 つの異なるカルボニル化合物間の形式的な還元的カップリングを案出した。本反応では、異なる 2 つの求電子剤が反応系内に同時に存在することとなるため、ヒドロホスホリル化反応とアルドール反応の双方における化学選択性の制御が鍵となる。

イサチンとアルデヒドをモデル基質として、反応条件を最適化した結果、イサチンの選択的な極性転換を伴ったアルデヒドとの結合形成反応



を進行させ、対応する 1,2-ジオール誘導体を得ることに成功した。また、キラルトリアミノイミノホスホラン **1b** を触媒とすることで、高いエナンチオおよびジアステレオ選択性を獲得し、Phospha-Brook 転位によるカルボニル化合物の極性転換がカルボニル化合物の不斉交差カップリング反応に有効な戦略であることを示した(式 2)。

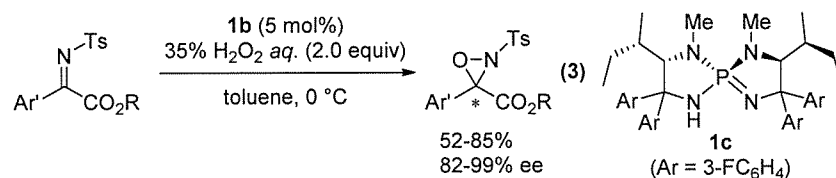
N-スルホニル α -イミノエステル由来オキサジリジンの触媒的不斉合成とキラル酸化剤としての機能評価【発表論文(3)】

オキサジリジンは炭素、窒素、酸素の 3 つの原子から構成される 3 員環化合物であり、その歪みの解消を駆動力として金属エノラートやスルフィドなどに対して酸素原子を供与できる求電子的な酸化剤として知られている³⁾。また、光学活性なオキサジリジンを利用することで不斉酸化反応へも展開もされてきた。しかし、これまでにキラルなオキサジリジンとして利用可能であることが報告されている骨格に限られていたため、高い反応性と立体制御能を兼ね備えた分子の設計には至っていなかった。

本研究では、オキサジリジンのキラル酸化剤としての可能性を拓くために、炭素上置換基としてエステル基を導入した N-スルホニル α -イミノエステル由来のオキサジリジンを設計し、既にアルジミンの不斉酸化⁴⁾に有効であることが分かっているイミノホスホラン触媒と過酸化水素を用いた不斉合成法の開発と、得られたオキサジリジンのキラル酸化剤としての機能評価を行った。

検討の結果、イミノホスホラン **1c** 存在下、基質に対して過酸化水素水を作用させることで所望のオキサジリジンが高い立体選択性で得られることが分かった。以前のアルジミンを基質とする反応系では、閉環段階における水酸基の脱離能を向上させるためトリクロロアセトニトリルの添

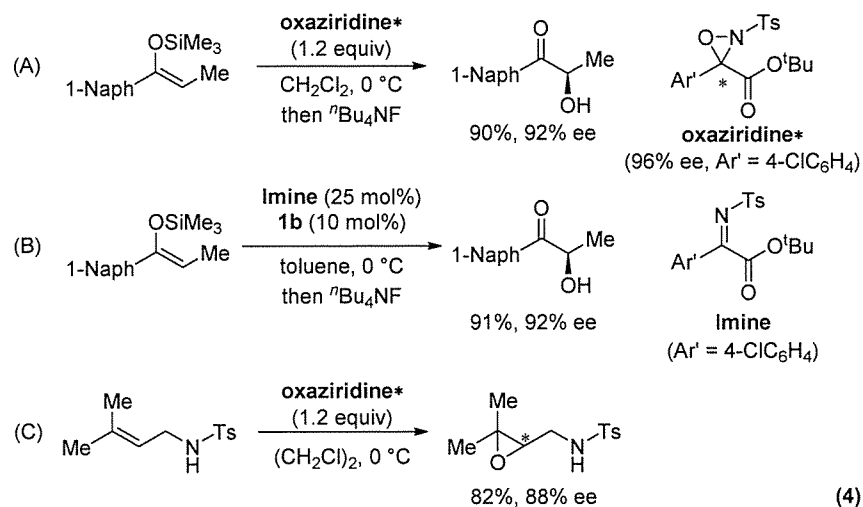
加が必須であったが、本反応系では水酸基を活性化することなく生成物が得られ、



より立体的に嵩の小さい過酸化水素のみを酸化剤として用いる方が立体選択性の獲得に有利であった(式 3)。

また、今回得られた新規キラルオキサジリジンのキラル酸化剤としての機能を、シリルエノールエーテルを基質とする Rubottom 酸化をモデル反応として、オキサジリジンの構造と反応性および立体選択性の相関を指標に評価した。期待通り、今回合成したオキサジリジンは既存のオキサジリジンを凌駕する反応性と立体制御能を示し、オキサジリジンの芳香環およびエステル基の構造を適切に修飾することで、90%を超える収率とエナンチオマ一過剰率で Rubottom 酸化反応を進行させることに成功した(式 4A)。また、酸化反応の後にオキサジリジンがイミノエステルへと戻ることに着目し、イミノホスホランと過酸化水素によるオキサジリジンの生成と不斉 Rubottom 酸化が平行して進行する、真に触媒的な不斉

Rubottom 酸化反応を実現した(式 4B)。本反応は、キラル源である触媒は第一段階のイミノエステルの不斉酸化のみに関与し、最終生成物に間接的に不斉が転写されるユニークな反応系である。さらに、今回合成したオキサ



ジリジンは既存のオキサジリジンでは報告例の無いアリリックアミン誘導体の不斉エポキシ化反応に対しても活性であり、反応の進行には 3 置換オレフィンが必須であるものの、置換基の位置が異なる基質やホモアリリックアミン誘導体に対しても高いエナンチオ選択性が発現する(式 4C)。この結果は、今回合成したキラルオキサジリジンの合成化学的価値の一端を示すものと言える。

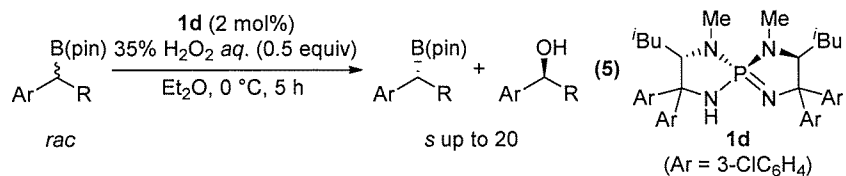
キラル有機塩基によるラセミ体アルキルボロン酸エステルの速度論的光学分割

アルキルボロン酸エステルは立体特異的な炭素鎖の伸長やヘテロ原子の導入に用いることができるため、有機合成化学における有用な中間体として位置付けられている^{6a)}。近年、キラルなアルキルボロン酸エステルの合成法の開発は日進月歩であるが、その大半は遷移金属錯体を触媒とする炭素-ホウ素結合形成反応やアルケニルボロン酸エステルの水素化反応に基づくものであり、生成物の構造が限定的にならざるを得ない^{6b)}。したがって、より多様な構造のキラルホウ素化合物の合成に利用できる、新たな光学活性ボロン酸エステル合成法は重要な課題である。

本研究では、ヒドロホウ素化-酸化プロセスにおける過酸化水素によるアルキルホウ素化合物の炭素-ホウ素結合の酸化的な開裂反応に着目し、イミノホスホラン触媒と過酸化水素から生成するホスホニウムヒドロペルオキシドを酸化活性種としたラセミ体アルキルボロン酸エステルの酸化的な速度論的光学分割によるキラルなボロン酸エステルの不斉合成法の開発に取り組んだ。すなわち、ラセミ体ホウ素化合物の炭素-ホウ素結合の変換段階においてふたつのエナンチオマーの一方を優先的に酸化することができれば、対応するキラルアルコールが得られるとともに、速度論的光学分割によりキラルなボロン酸エステルが残る、既存法とは全く異なる手法が提供できると想定した。

実際、ラセミ体の 1-フェネチルボロン酸ピナコールエステルに対し、イミノホスホラン **1d** の存在下に過酸化水素を作用させることで酸化反応が円滑に進行することを見出し、触媒構造の最適化によりボロン酸エステルを良好なエナンチオ選択性で得られる条件を確立

した(式 5)。本反応における基質の適用範囲検討したところ、ベンジル位にボロン酸エステル部位を備え



た基質の酸化において比較的高い選択性が発現することが明らかとなった。本反応のようにホウ素化合物を親電子剤とする触媒的不斉合成の報告はほとんど知られておらず、イミノホスホラン触媒の立体制御能の汎用性の高さを窺わせる知見が得られた。

本研究ではイミノホスホラン触媒の有する特異な立体制御能と高い塩基性を利用したオキシアニオンの触媒的な生成を伴う反応開発を行い、極性転換反応を伴った立体選択的な炭素-炭素結合形成および過酸化水素を用いる立体選択的な酸化反応を実現した。本戦略がオキシアニオンの発生と制御に有効であることを示したことで、硫黄や窒素など広範囲のヘテロ原子を求核剤とする触媒的不斉合成反応の開発が加速すると期待される。

参考文献

- (1) (a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. (b) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4313.
- (2) Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1185.
- (3) Corbett, M. T.; Uraguchi, D.; Ooi, T.; Johnson, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4685.
- (4) Williamson, K. S.; Michaelis, D. J.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016.
- (5) (a) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8161. (b) Uraguchi, D.; Tsutsumi, R.; Ooi, T. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1691. (c) Tsutsumi, R.; Kim, S.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *Synthesis* **2014**, *46*, 871.
- (6) (a) Scott, H. K.; Aggarwal, V. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13124. (b) Collins, B. S. L.; Wilson, C. M.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11700.

発表論文

- (1) Uraguchi, D.; Shibasaki, R.; Tanaka, N.; Yamada, K.; Yoshioka, K.; Ooi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, *accepted*. DOI: 10.1002/anie.201800057.
- (2) Horwitz, M. A.; Tanaka, N.; Yokosaka, T.; Uraguchi, D.; Johnson, J. S.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6086.
- (3) Tanaka, N.; Tsutsumi, R.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6999.