

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ~ 2012

課題番号：23655080

研究課題名（和文）

水素結合供与型テトラアミノホスホニウム-過オキシ酸の創製と精密合成反応への応用

研究課題名（英文）

Development of Chiral Tetraaminophosphonium Peroxyacids for Asymmetric Catalyses

研究代表者

浦口 大輔 (URAGUCHI DAISUKE)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：70426328

研究成果の概要（和文）：

水素結合供与型テトラアミノホスホニウムイオンと卑近な過オキシ酸イオンから成る、新規キラル酸化性塩の合成と触媒機能評価に取り組んだ。検討の結果、調製したキラル酸化性塩が、実際にエポキシ化反応における触媒活性を持つことを明らかにした。一方、本研究の過程で、本酸化反応の共酸化剤である過酸化水素をキラルなカチオン前駆体により直接的に活性化できるという画期的発見をした。この知見を、*N*-スルホニルイミンの触媒的不斉酸化反応の実現につなげた。

研究成果の概要（英文）：

Novel chiral salts which are constructed from *P*-spiro chiral aminophosphonium ion and peroxyacid ions were achieved. It was revealed that the salts can be used for oxidation reactions. In addition, we found the ability of chiral iminophosphorane for activating hydrogen peroxide and applied this fact to develop asymmetric oxidation of *N*-sulfonyl imines.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機分子触媒・酸化反応・不斉合成

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品に代表される複雑な構造を持った有機分子を合成する上で、酸化反応は欠くことのできない重要な官能基変換プロセスである。しかし同時に、これは最も環境負荷の高い反応の一つであり、その効率化は喫緊の課題と位置づけられる。このため近年、環境調和型の酸化反応を指向した様々な触媒的反応系が開発されているが、信頼できる酸化剤として汎用される過オキシ酸塩類 (MEO<sub>4</sub>; M = Na, K; E = Ru, Re, Mn,

halogen) を用いるプロセスに関してはほとんど注目されていない。この状況は、これらの酸化剤が酸化力を持つアニオンと主にアルカリ金属イオンから成るシンプルな塩であり、その反応性などの本質的特性を自在に調節することが難しいという一般的認識に起因している。

一方、研究代表者はこれまで、キラルな有機カチオンによるアニオン種の制御を基盤とする高選択的触媒プロセスに関する研究を展開してきた。ここで、アニオン種の直接的な精密制御を成し遂げるための鍵は、

申請者が独自に開発した水素結合供与型キラルアミノホスホニウムイオンである。すなわち、本来は距離と方向があいまいで構造の理解が困難なイオン対に、水素結合を介した相互作用を適用することで明確な三次元構造を賦与した点に大きな特徴を有する。この「形あるイオン対」のコンセプトは、種々の「アニオン性求核種」の発生と制御に極めて有効である。さらにこれは、電気的に中性の分子を取り込んで溶液中で自発的に組み上がる超分子イオン対触媒の発見と、アニオンを自在に制御するための概念的に新しい方法論の提案へとつながった。本研究では、この水素結合を介したアニオンの認識と制御の全く新しい方向性として、反応試剤としてのアニオン種の精密制御を目的とする。すなわち、酸化力を持つ過オキソ酸イオンに対する水素結合供与により、その電子状態の調節及びアニオン種周辺へ形ある反応場を構築することで、古典的な酸化性アニオンに潜在する新たな機能を発掘する。

## 2. 研究の目的

酸化反応は、有機合成における最も基本的な官能基変換反応の一つである。しかし、目的の反応を進行させるためには等量以上の酸化剤が必要であるため一般に環境負荷が大きく、その効率化が望まれている。本研究では、汎用される酸化剤である過オキソ酸イオンがアニオンであることに着目し、その対カチオンを適当な構造を有する有機カチオンとした新たな酸化性塩を創製することで、この課題に独自の解決法を提案することを目的とした。すなわち、水素結合供与型のキラルテトラアミノホスホニウムイオンを過オキソ酸イオンと組み合わせることで、水素結合を介した相互作用によるアニオンの電子および立体的性質の微細修飾ができると考えて研究を行った。

## 3. 研究の方法

本研究で取り上げる水素結合供与型アミノホスホニウム過オキソ酸塩は全く新しい化合物であるため、まずその調製法について検討する。具体的には、入手容易な過オキソ酸塩として  $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$  を取り上げ、アキラルなアミノホスホニウムクロリド ( $(\text{RNH})_4\text{PCl}$ ) との有機溶媒/水の二相系を用いたイオンメタセシス反応により目的の酸化性塩 ( $(\text{RNH})_4\text{PRuO}_4$ ) が得られる

か調べる。次に、再結晶操作により目的の塩を純粋に単離し、X線を用いた構造解析によりその三次元構造を明らかにする。さらに、溶液状態についても低温 NMR, IR, UV 等の分光学的手法により詳細に調べ、水素結合及びアニオンの中心元素 (Ru) の電子状態について初期的な知見を得る。なお、このような分光学的アプローチによるイオン対の状態解析は研究期間を通して継続的に行い、その結果をカチオン部位の構造修飾へとフィードバックする。また並行して、調製した  $(\text{RNH})_4\text{PRuO}_4$  を実際の反応へ適用して触媒機能の評価を行う。さらに、このイオン対に置換フェノール分子を添加し、超分子イオン対である新たな触媒分子の創製に挑む。

次に、ここで得られたアキラルな酸化性塩に関する基礎的なデータを基に、キラルな *P*-スピロ型テトラアミノホスホニウム塩を用いる立体選択的酸化反応の開発へと軸足を移す。これまでの研究から、触媒が形作る反応場の制御と触媒の酸性度がともに分子構造に大きな影響を受けることが明らかであり、本触媒系においてもその立体・電子的状態を十分に考慮して検討を行う。さらに、超分子イオン対が関与する反応系についても精査し、種々の基質に適用可能な不斉酸化プロセスとしての完成を目指す。

続いて、 $(\text{RNH})_4\text{PRuO}_4$  の官能基特異性について検討を開始する。つまり、水素結合の供与を受けることで  $\text{RuO}_4^-$  の電子状態が変化し、本来持つ官能基選択性と異なる性質を示す可能性を探る。さらに、キラルホスホニウムイオンの適用により、エナンチオ選択的な反応系についても調べる。並行して、類似の構造を持つ他の過オキソ酸イオン種 (例:  $\text{ReO}_4^-$ ,  $\text{MnO}_4^-$ ,  $\text{IO}_4^-$ ) を用いた新たなアミノホスホニウム塩の調製と、その機能評価を行う。中心元素によって本来的な反応性等が異なるこれらのアニオン種においても、水素結合を介してカチオン部位から伝搬する電子効果は共通であると考えられることから、 $\text{RuO}_4^-$  に関して蓄積した情報を最大限に活かして研究を進める。

## 4. 研究成果

まず、モデルのアキラルなホスホニウム塩として  $(\text{BnNH})_4\text{PCl}$  を選び、 $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$  とのイオンメタセシスについて種々検討を行った。しかし、 $\text{RuO}_4^-$  の反応性が高いため、この条件で目的の  $(\text{BnNH})_4\text{PRuO}_4$  を純粋に得ることが難しいことが明らかとなった。そこで、 $\text{Pr}_4\text{NRuO}_4$  の調製条件を参考に  $(\text{BnNH})_4\text{PCl}$  と  $\text{RuCl}_3$  を用いる手法によ

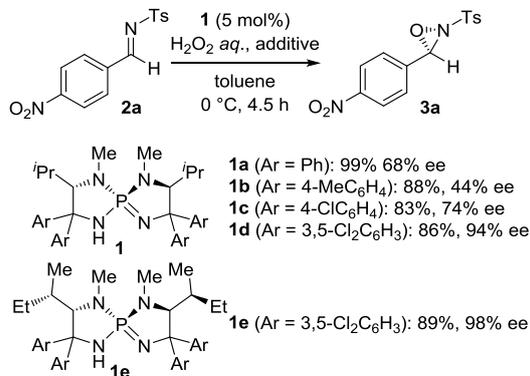
り、目的化合物の合成を行い、NMR 的に十分な純度のホスホニウム過オキソ酸塩を得ることに成功した。一方、他のオキソ酸塩への展開として、 $\text{ReO}_4^-$  塩の合成に取り組み、目的化合物を良好な収率で得た。本分子の三次元構造はX線を用いた解析により明らかとし、ホスホニウムカチオンとオキソ酸イオンが水素結合を介して相互作用している様子を確認した。

次に、酸化活性金属オキソ酸として、アリルアルコールのエポキシ化やスルフィド酸化等への適用が期待できるバナジン酸 ( $\text{VO}_3^-$ ) に着目し、キラルアミノホスホニウム-バナジン酸塩触媒の創製およびその不斉酸化反応への適用を試みた。まず、アミノホスホニウムクロリドとバナジン酸ナトリウムとのイオン交換を利用した調製法を確立し、アリルアルコールのエポキシ化反応およびスルフィドの酸化反応へと適用した。この結果、いずれの反応においても本触媒の酸化活性が認められ、特に前者においてはカチオン側の構造と反応速度との間の相関が確認されたことから、カチオンの構造修飾による触媒活性のファインチューニングを行える可能性が示唆された。しかし、研究期間内に高立体選択性の獲得には至らなかった。

本研究の過程で、ホスホニウム過オキソ酸塩の反応性を調べる目的で、*N*-スルホニルイミンの酸化反応に取り組んだところ、興味深い知見を得た。すなわち、反応終了後の金属オキソ酸イオンを再酸化するための共酸化剤として過酸化水素を用いた反応系の開発を行う途上で、アミノホスホニウムイオンの共役塩基であるイミノホスホランが過酸化水素を効率的に活性化するという事実を見出した。特に、トリクロロアセトニトリルを共存させた条件下、イミノホスホラン/過酸化水素反応系により、*N*-スルホニルオキサジリジンが定量的に得られることが明らかとなった。

この発見をキラルなイミノホスホランを用いる不斉酸化反応へと展開した。具体的には、天然アミノ酸から容易に合成できる *P*-スピロ型キラルトリアミノイミノホスホランを用い、これを過酸化水素/トリクロロアセトニトリル酸化系と組み合わせることで立体選択性の発現を目指した(式1)。まず、天然体のバリンから合成した触媒 **1a** を用いて、*N*-トルエンスルホニルイミン **2a** の不斉酸化反応を行ったところ、期待通り立体選択性が発現することが分かった。次に、触媒が持つアリール置換基が選択性に及ぼす影響について調べたところ、電子不足アリール基を持つ触媒が良好な結果を与え、特に 3,5-ジクロロフェニル基を導

入した触媒 **1d** が高いエナンチオ選択性を示した。さらに、アミノ酸由来の構造についても検討を行い、*L*-イソロイシン由来のイミノホスホラン **1e** を用いた時にほぼ完全なエナンチオ選択性が得られることが分かった。



本反応に最適な触媒として **1e** が見出されたことを受けて、本触媒システムの基質一般性の評価を行った。その結果、穏和な反応条件下、様々な *N*-トルエンスルホニルアリールイミンを高エナンチオ選択的に酸化できるプロセスであることが明らかとなった。また、 $\alpha$  位に3級炭素を持つイミンを用いても、反応は問題なく進行した。一方、 $\alpha$  位に置換基を持たないイミンを用いた場合には、副反応が併発し、目的の化合物が低収率でしか得られなかった。検討の結果、窒素上にメチレンスルホニル基を持つイミンをジクロロメタンを溶媒として室温下に反応を行えば、高収率かつ高エナンチオ選択的に酸化反応が進行することを見出した。また、様々な競争実験を行うことで反応機構の詳細にせまり、**1** によって活性化された過酸化水素イオンがニトリルと反応したホスホニウムペルオキシイミデートが真の活性種であることを強く示唆する結果を得た。

反応活性種が求核的酸化剤であることを利用して、分子内に電子豊富な二重結合部位を持つイミンを基質とした官能基選択的な酸化を行い、完全な選択性を得ることに成功した。また、生成物であるキラルな *N*-スルホニルオキサジリジンの酸化力を巧みに利用したユニークな誘導化反応を行い、*N*-保護ピロリジンメタノールの不斉合成へとつなげた。

本反応は過酸化水素を直接使った、グリーンな酸化プロセスである点で魅力的である。同時に、ペルオキシイミデートイオンを初めて制御することに成功した例であり、今後、様々な酸化反応へと展開できることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- (1) Daisuke Uraguchi, Ryosuke Tsutsumi, Takashi Ooi

**Catalytic Asymmetric Oxidation of N-Sulfonyl Imines with Hydrogen Peroxide-Trichloroacetonitrile System**

*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, in press.

DOI: 10.1021/ja403491j

<査読有原著論文>

- (2) 堤 亮祐, 浦口 大輔, 大井 貴史  
月刊化学, 印刷中

<査読無解説論文>

[学会発表] (計3件)

- (1) 堤 亮祐, 浦口 大輔, 大井 貴史  
過酸化水素を用いた N-スルホニルイミンの触媒的不斉酸化反応  
日本化学会第93 春季年会  
2013年3月22日  
滋賀

- (2) 堤 亮祐, 浦口 大輔, 大井 貴史  
Late-Stage Activation Strategy for Asymmetric Oxidation with Hydrogen Peroxide: Application to the Synthesis of Chiral Oxaziridines

1<sup>st</sup> Japan-USA Organocatalytic Symposium in Hawaii (2012)

2012年12月17日

ハワイ, 米国

- (3) 堤 亮祐, 浦口 大輔, 大井 貴史  
Catalytic Enantioselective Oxidation of N-Sulfonyl Imines Using Hydrogen Peroxide

IKCOC-12

2012年11月12~16日

京都

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦口 大輔 (URAGUCHI DAISUKE)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号: 70426328

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし