

学位論文題名

キラル *N*-オキシドを用いた不斉触媒反応

学位論文内容の要旨

N-オキシドは、Lewis 塩基性・水素結合受容能が高い特異な官能基であり、有機合成化学の分野においても幅広く利用されている。しかし、*N*-オキシドを触媒や触媒の配位子として用いた有機合成反応はほとんど知られていなかった。そこで筆者は *N*-オキシドの新たな可能性を開拓すべく、ジメチルピキノリン *N,N'*-ジオキシド (1) やピイソキノリン *N,N'*-ジオキシド (2) を用いた不斉触媒反応の開発を試みた。その結果、(1) キラル *N*-オキシドを触媒としたアリルトリクロロシランによるアルデヒドの不斉アリル化反応、(2) キラル *N*-オキシドを触媒とした四塩化ケイ素による *meso*-エポキシドの不斉開環反応、(3) キラル *N*-オキシド-ヨウ化カドミウム錯体を触媒としたチオールの不斉共役付加反応の開発に成功した。

(1) キラル *N*-オキシドを触媒としたアリルトリクロロシランによるアルデヒドの不斉アリル化反応

小林らにより DMF を Lewis 塩基反応活性化剤としたアリルトリクロロシランによるアリル化反応が報告されている。この反応では、Lewis 塩基がケイ素に配位し、さらにアルデヒドのカルボニル酸素原子がケイ素に配位した六員環いす型遷移状態を経由して反応が進行していると考えられている。筆者は、Lewis 塩基性の高い *N*-オキシドが本反応の触媒となることを期待して検討を行った。

1 を 10 mol % 用いてベンズアルデヒドのアリル化反応を試みたところ、反応は円滑に進行し、71% の不斉収率でホモアリルアルコールが得られた。種々反応条件を検討した結果、興味深いことにジイソプロピルエチルアミンを添加すると反応速度がさらに向上することを見出した。これにより -78 °C においても反応を円滑に進行させることが可能となり、不斉収率は 88% にまで向上した。

また、対応するアリルクロリドからアリルトリクロロシランを合成し、これを単離精製せずにそのままワンポットで続くアリル化反応に用いた場合でも同程度の結果が得られることがわかった。この改良法により、蒸留精製中に異性化することが知られているプロパルギルトリクロロシラン・アレニルトリクロロシランを小林らの報告に基づきそれぞれ選択的に合成し、本手法にてアルデヒドと反応

させたところ、プロパルギル / アレニルトリクロロシランからそれぞれ光学活性なホモアレニル / ホモプロパルギルアルコールを選択的に得ることができた。

本反応では、二座配位子の *N*-オキシドは単座配位子の *N*-オキシドよりも触媒活性が高いことなどから、遷移状態において *N*-オキシドがケイ素に対し二座配位していることが考えられる。ピリジン *N*-オキシドを配位子としたアリルトリクロロシランによるホルムアルデヒドの気相中でのアリル化反応について計算化学に基づいた考察を行ったところ、ピリジン *N*-オキシドがケイ素に 2 分子配位し、塩化物イオンが 1 分子解離した六配位シリカートによる遷移状態が、ピリジン *N*-オキシドがケイ素に 1 分子配位した六配位シリカートによる遷移状態よりもエネルギー準位が極めて低いという結果が導かれた。この結果は、本反応には 2 つの *N*-オキシドのケイ素に対する配位が極めて重要であることを示している。

(2) キラル *N*-オキシドを触媒とした四塩化ケイ素による *meso*-エポキシドの不斉開環反応

キラル *N*-オキシドを触媒としたアリルトリクロロシランによる *meso*-エポキシドの不斉アリル化を試みたところ、得られた生成物は、目的としたアリル化体ではなく、アリルトリクロロシランから脱離した塩化物イオンがエポキシドを攻撃したことにより生成したクロロヒドリン体であった。そこで本反応についてさらに検討したところ、四塩化ケイ素を用い、**2** を触媒とすると *cis*-スチルベンオキシドから対応するクロロヒドリンが不斉収率 90% で得られることを見出した。

(3) キラル *N*-オキシド-ヨウ化カドミウム錯体を触媒としたチオフェノールの不斉共役付加反応

N-オキシドは強力な水素結合受容体として知られている。筆者は、水素結合形成により **1** がチオールの求核性を高め、かつ効果的にエノンのエナントオ面を選択することを期待し、チオールの触媒的不斉共役付加反応の検討を始めた。

触媒として 10 mol % の **1** を用い、室温にて 2-シクロヘキセノンとチオフェノールを反応させたところ、期待通りに反応は進行したものの、その速度は遅く、付加体の不斉収率もほとんど得られなかった。そこで反応速度と選択性を向上させるために、Lewis 酸の添加を試みた。種々検討した結果、Lewis 酸としてヨウ化カドミウムを用いると反応速度・不斉収率がともに大きく向上し、不斉収率は 78% にまで向上した。またヨウ化カドミウムと **1** の比について検討したところ、**1** は、触媒であるヨウ化カドミウムの不斉配位子として機能しており、1:1 の比で錯体を形成していることが示唆された。

様々な不飽和カルボニル化合物に対する共役付加反応について検討したところ、本反応は不飽和アルデヒドに対しても適用することができ、良好な不斉収率で付加体が見出された。

本反応のメカニズムの解明を目的として種々検討したところ、本反応では炭素-炭素二重結合へのカドミウム錯体の配位が重要であることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一

副 査 教 授 森 美和子

副 査 助教授 中 島 誠

副 査 助教授 佐 藤 美 洋

学 位 論 文 題 名

キラル *N*-オキシドを用いた不斉触媒反応

本論文は、キラル *N*-オキシドを触媒・触媒の配位子とした不斉反応に関するものである。*N*-オキシドは、Lewis 塩基性・水素結合受容能が高い特異な官能基であり、有機合成化学の分野において幅広く利用されている。しかし、*N*-オキシドを触媒や触媒の配位子として用いた有機合成反応はほとんど知られていなかった。そこで著者は、*N*-オキシドの新たな可能性を開拓すべく、著者の所属する研究室にて開発された 3,3'-ジメチル-2,2'-ビキノリン *N,N*-ジオキシドをはじめとするキラル *N*-オキシドを用いた不斉触媒反応の開発を試みた。

まず初めに、著者はキラル *N*-オキシドを触媒としたアリルトリクロロシランによるアルデヒドの不斉アリル化反応の開発に取り組んだ。最近、DMF を Lewis 塩基反応活性化剤としたアリルトリクロロシランによるアリル化反応が、小林らにより報告された。著者は、Lewis 塩基性の高い *N*-オキシドが本反応の触媒となることを期待して検討を行った。その結果、ジイソプロピルエチルアミン存在下、-78 °C にてキラル *N,N*-ジオキシドを触媒として用いることにより、最高 92% の不斉収率で生成物を得ることに成功した。また、対応するアリルクロリドからアリルトリクロロシランを合成し、これを単離精製せずにワンポットで続くアリル化反応に用いるという改良法により、蒸留生成が困難であると考えられるアリルトリクロロシラン誘導体を用いた不斉アリル化反応を実現することができた。この改良法によりさらに、蒸留精製中に熱により異性化することが知られているプロパルギルトリクロロシラン・アレニルトリクロロシランを単離することなく、プロパルギルクロリド・アレニルクロリドからそれぞれ光学活性なホモアレニルアルコール・ホモプロパルギルアルコールを選択的に得ることに成功した。また、本反応におけるジイソプロピルエチルアミンの添加による反応加速のメカニズムの解明について検討し、反応の加速はアミンによる触媒再生の促進に由来することを明らかにした。さらに著者は、分子軌道

計算や密度汎関数法による計算を利用し、本反応の遷移状態について詳細に考察し、*N*-オキシドがケイ素に対し二座配位することが極めて重要であることを示した。なおかつ、本反応の反応経路や触媒再生過程およびエナンチオ選択性の発現機構についても詳細に考察し、実験結果と合致する結論を導いた。

続いて著者は、キラル*N*-オキシドを触媒とした四塩化ケイ素による *meso*-エポキシドの不斉開環反応の開発に取り組んだ。キラル *N,N*-ジオキシドを触媒としたアリルトリクロロシランによる *meso*-エポキシドの不斉アリル化を試みたところ、得られた生成物は、目的としたアリル化体ではなく、アリルトリクロロシランから脱離した塩化物イオンがエポキシドを攻撃したことにより生成したクロロヒドリン体であった。そこで本反応についてさらに検討したところ、四塩化ケイ素を用い、キラル *N,N*-ジオキシドを触媒とすると *cis*-スチルベンオキシドから対応するクロロヒドリンが最高不斉収率 90%で得られることを見出した。またさらに、本反応のメカニズムについても考察を行った。

さらに著者は、キラル*N*-オキシド・ヨウ化カドミウム錯体を触媒としたチオールの不斉共役付加反応の開発を行った。*N*-オキシドは強力な水素結合受容体として知られている。著者は、水素結合形成によりキラル *N,N*-ジオキシドがチオールの求核性を高め、かつ効果的にエノンのエナンチオ面を選択することを期待し、チオールの触媒的不斉共役付加反応の検討を始めた。まず著者は、キラル *N,N*-ジオキシドを触媒とし、室温にて 2-シクロヘキセノンとチオフエノールを反応させたところ、期待通りに反応は進行したものの、その速度は遅く、付加体の不斉収率もほとんど得られなかった。そこで反応速度と選択性を向上させるために、Lewis 酸の添加を試みた。種々検討した結果、Lewis 酸としてヨウ化カドミウムを用いると反応速度・不斉収率がともに大きく向上し、不斉収率は 78%にまで向上した。詳細な条件検討の結果、キラル *N,N*-ジオキシドは、触媒であるヨウ化カドミウムと 1 : 1 の比で錯体を形成する不斉配位子として機能していることが示唆された。様々な不飽和カルボニル化合物に対する共役付加反応について検討したところ、本反応は不飽和アルデヒドに対しても適用することができ、良好な不斉収率で付加体が見出された。チオールの不飽和アルデヒドへの不斉共役付加反応は前例がなく、著者により初めて達成された。また著者は、本反応のメカニズムの解明を目的として種々検討したところ、本反応では炭素-炭素二重結合へのカドミウム錯体の配位が重要であることを明らかにした。

以上、著者の研究は有機合成化学における *N*-オキシドの新たな可能性を開拓したものと考えられる。

したがって、審査委員会は齊藤真氏の論文が博士（薬学）の学位を受けるのに十分値するものと認めた。