

## 論文内容の要旨

論文題目 キラルな銀およびジルコニウム触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発研究

山下 恭弘

有用な生理活性物質の中には光学活性なものも多く、これらの効率的合成法の開発は今日の有機合成化学において最も重要な研究課題の一つとなっている。中でも、触媒的不斉合成法の開発は、省資源、省エネルギーの観点から非常に魅力的である。現在までに、幾つかの反応において実用レベルに達しているものもあるが、全体としては効率や選択性、反応条件などの面において未だ未完成であると言わざるを得ない。本研究において筆者は、より効率性の高い不斉反応の開発を目指し検討を行った。

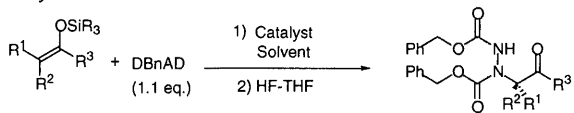
### 1. シリルエノールエーテル類の不斉アミノ化反応の開発

カルボニル化合物  $\alpha$  位へのアミノ化反応は、キラルな  $\alpha$ -アミノ酸、 $\alpha$ -アミノケトン類を合成する上で重要な手法の一つとなっている。中でも、窒素等価体としてアゾジエステル化合物を用い、各種キラルなエノラートと反応させる方法は、その生成物であるヒドラジン誘導体を窒素-窒素結合の切断により  $\alpha$ -アミノカルボニル化合物へと誘導できるため、アミノ酸類のジアステレオ選択的不斉合成において重要な位置を占めている。しかしながら、この反応をエナンチオ選択的に行った例はほとんどなく、非常に興味が持たれる。そこで、キラルルイス酸によりアゾジエステル化合物を触媒的に活性化し、安定に単離できるシリルエノールエーテル類と反応させることができれば触媒的不斉アミノ化反応が実現できるものと考え、検討を行った。

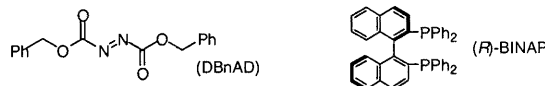
Dibenzyl azodicarboxylate (DBnAD) と *S*-ethyl propanethioate 由来のシリルエノールエーテルとの反応において、種々の金属トリフラートを触媒として用い、その活性について評価を行ったところ、Cu、Ag のトリフラートに高い触媒活性があることが明らかになった。また、この触媒活性はより反応性の低いケトン由来のシリルエノールエーテルとの反応においても有効であり、特に

AgOTf はわずか 1 mol%の触媒量においても高い活性を有することが明らかとなった(Table 1)。次に、不斉反応への展開を検討した。中心金属として AgClO<sub>4</sub> を用い、(R)-BINAP を不斉配位子として反応を行ったところ、THF 中、propiophenone 由来のシリルエノールエーテルの反応において、高収率、および中程度の選択性をもって目的の付加体を得ることができた。ここで反応溶媒を検討したところ、トルエンまたはメシチレンと THF の混合溶媒系を用いることにより高い不斉収率で目的とする付加体をえることができ、触媒の不斉アミノ化反応の新たな手法を開発することができた。

Table 1 Catalytic Aminations



Entry	Substrate	Catalyst (mol%)	Conditions	Yield/%	ee/%
1		—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	12	—
2		Cu(OTf) <sub>2</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	90	—
3		AgOTf (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	91	—
4	(E/Z = 6/94)	AgOTf (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	91	—
5		Cu(OTf) <sub>2</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	48	—
6		AgOTf (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -45 °C, 30 min	97	—
7		Cu(OTf) <sub>2</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 150 min	39	—
8		AgOTf (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min	84	—
9		Cu(OTf) <sub>2</sub> (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 150 min	39	—
10		AgOTf (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 30 min	91	—
11			THF, -45 °C, 60 min	99	68
12		AgClO <sub>4</sub> (10) (R)-BINAP (12)	toluene-THF (5:1), -45 °C, 60 min	97	83
13			mesitylene-THF (5:1), -45 °C, 18 h	95	86



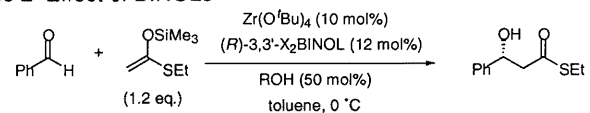
## 2. キラルジルコニウム触媒を用いるアルデヒド類に対する不斉反応の開発

アルデヒド類に対する不斉反応の開発は現在までに多くの研究が行われ、有機合成化学上最も重要な研究分野の一つとなっている。中でも不斉向山アルドール反応は、光学活性なβ-ヒドロキシカルボニル化合物を得る有用な方法の一つである。過去にこの反応において多くの触媒系が開発されているが、その多くは、厳密な無水系や極低温条件が必須であり、基質一般性も必ずしも十分であるとは言えず、効率的反応としては開発の余地を残していた。一方で、我々の研究室では、アルドイミン類の触媒的活性化において、ジルコニウム化合物とピナフトール誘導体からなる触媒が高い活性を有し、Mannich 型反応、アザ Diels–Alder 反応、Strecker 反応などが高収率かつ高い選択性をもって進行することを明らかにしている。これらキラルジルコニウム触媒の活性化能や不斉な環境がアルデヒド類の反応に与える影響は非常に興味深い。そこで、キラルジルコニウム触媒を用いたより有用な不斉向山アルドール反応の開発を目指し、検討を開始した。

### (1) 触媒系の開発

ベンズアルデヒドに対する向山アルドール反応において、種々のキラルジルコニウム触媒を用いて検討を行ったところ、Zr(O<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub> と 3,3'-X<sub>2</sub>BINOL に PrOH を添加した触媒系が有効であることを見出した。ここで、3,3'位の置換基を最適化したところ、ヨウ素原子を導入した 3,3'-I<sub>2</sub>BINOL が高い不斉誘

Table 2 Effect of BINOLs



Entry	X	ROH	Yield/%	ee/%
1	Br	—	46	4
2	Br	PrOH	54	61
3	H	PrOH	72	57
4	Cl	PrOH	48	35
5	I	PrOH	81	92

起能を示すことがわかった (Table 2)。さらに詳しく検討を行ったところ、添加するアルコールとしては、一級アルコールが良好な結果を与えること、反応温度としては 0 °C で高い選択性を与えること、またプロトンソースが反応に必須であることが明らかとなった。これらの性質は、従来の不斉ルイス酸触媒を用いる反応条件と比較して、非常に穏和な条件下での反応である

といえる。そこで、この系を用いて基質一般性の検討を行ったところ、芳香族アルデヒド、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒド、脂肪族アルデヒドに対し、良好な結果が得られ、さらにプロピオン酸エステル由来のケテンシリルアセタールを用いて反応の検討を行ったところ、高 *Anti*、高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかになった (Table 3)。また、この触媒系を用いるとき、エノラートの幾何異性によらず *Anti* 選択的に反応が進行することがわかった。過去に不斉ルイス酸触媒を用いた向山アルドール反応において、用いる基質によらず高 *Anti* 選択的に反応が進行する例はほとんどなく、非常に有用な反応であるといえる。

## (2) 触媒サイクルについて

この反応には一級アルコールの添加が必須である。これは触媒構造のみではなく、触媒サイクルの促進、さらには予想されるシリルカチオンによるアキラルな経路の抑制と多くの役割を演じていると考えられる。この反応では生成物は主にアルドール体 **1** であること、系内では BINOL のトリメチルシリルエーテルが観察されること、さらに  $\text{Me}_3\text{SiOR}$  の生成が確認されることから、触媒サイクルは Scheme 1 に示す様なものと推測している。

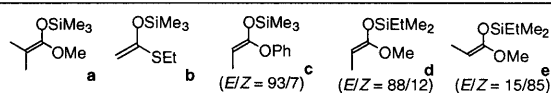
**Table 3** Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions

Entry	Aldehyde	Silyl Enolate	Catalyst/mol%	ROH (mol%)	Yield/%	Syn/Anti	ee/%
1	PhCHO	<b>a</b>	10	PrOH (50)	89	—	97
2	PhCHO	<b>a</b>	5	PrOH (50)	87	—	94
3	PhCHO	<b>a</b>	2	PrOH (50)	93	—	89
4	4'-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>a</b>	10	PrOH (50)	90	—	93
5	( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub> CH=CHCHO	<b>a</b>	10	BuOH (50)	74	—	90 <sup>a</sup>
6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	<b>b</b>	10	PrOH (50)	69	—	81 <sup>b</sup>
7	PhCHO	<b>c</b>	10	EtOH (80)	98	5/95	99 <sup>c</sup>
8	4'-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>c</b>	10	PrOH (50)	70	7/93	95 <sup>c</sup>
9	4'-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>c</b>	10	EtOH (80)	85	7/93	95 <sup>c</sup>
10	( <i>E</i> )-PhCH=CHCHO	<b>c</b>	10	EtOH (80)	90	14/86	96 <sup>c</sup>
11	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	<b>c</b>	10	PrOH (80)	38	12/88	85 <sup>c</sup>
12	PhCHO	<b>d</b>	10	EtOH (80)	68	13/87	89 <sup>c</sup>
13	PhCHO	<b>e</b>	10	EtOH (80)	48	12/88	91 <sup>c</sup>

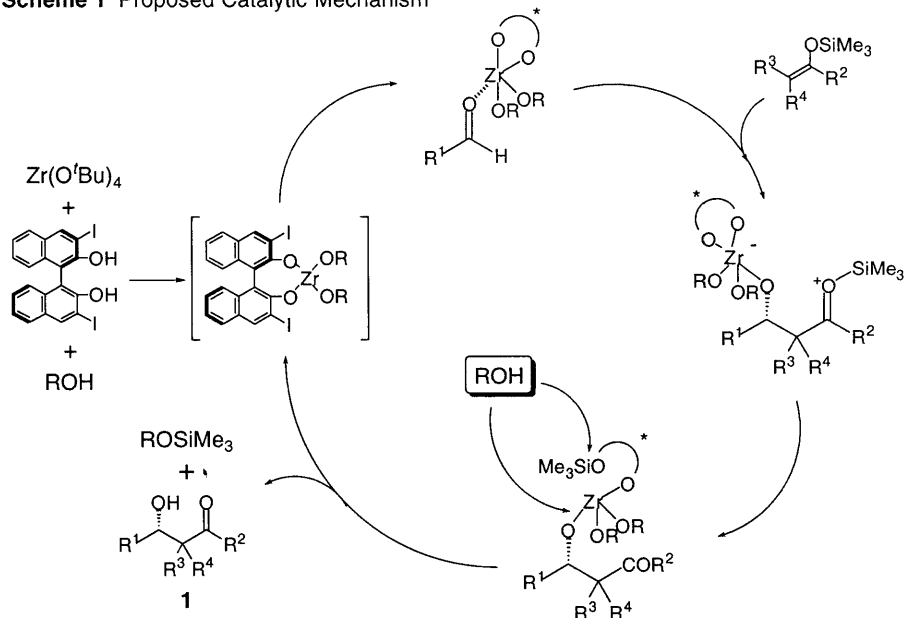
<sup>a</sup> toluene-benzotrifluoride (3:2).

<sup>b</sup> rt.

<sup>c</sup> *Anti*-adduct.



**Scheme 1** Proposed Catalytic Mechanism



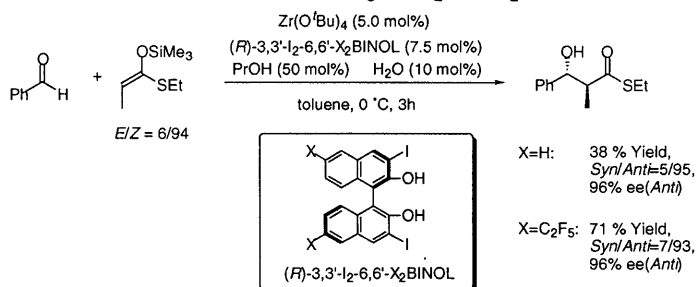
### (3) H<sub>2</sub>O の添加効果

この反応について詳しく検討を行ったところ結果の再現性が得にくいことがわかり、原因を究明したところ微量の H<sub>2</sub>O が反応に大きな影響を及ぼしていることが判明した。そこで、反応系に積極的に H<sub>2</sub>O を添加して検討を行ったところ再現性良く結果が得られ、この反応に微量の H<sub>2</sub>O が必須であることが明らかになった。この H<sub>2</sub>O の役割について NMR を用いて詳細に調べたところ、触媒調製時に触媒の形を整えていることがわかった。現在、H<sub>2</sub>O は何らかの形で触媒に対する配位子として働いている可能性が高いと考えている。

### (4) 触媒の改良

本触媒系を用いた反応においてのさらなる効率の向上を目的として、BINOL の修飾を試みた。その 6,6' 位により強い電子吸引性基であるペンタフルオロエチル基を導入した (F)-3,3'-I<sub>2</sub>-6,6'-(C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>BINOL を合成して検討を行ったところ、プロピオン酸チオエステル由来のシリルエノールエーテルとのアルドール反応において有意な触媒活性の向上が見られ、より有効な触媒系を構築することができた(Scheme 2)。

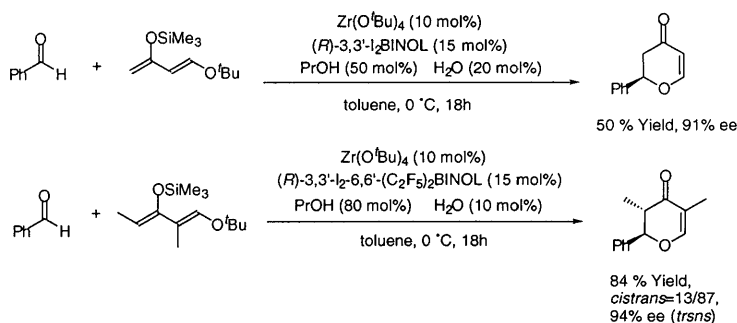
**Scheme 2** The Aldol Reactions Using 3,3'-I<sub>2</sub>-6,6'-X<sub>2</sub>BINOL



### (5) 不斉ヘテロ Diels–Alder 反応の検討

アルデヒドと Danishefsky's diene との不斉ヘテロ Diels–Alder 反応は、光学活性な 2,3-dihydro-4H-pyran-4-one を効率的に合成する上で極めて有効な反応である。そこで、本触媒系を用いて検討を行ったところ反応が高い不斉収率をもって進行することがわかった。さらに、4 位にメチル基を有する Danishefsky's diene を用いて反応を行ったところ、生成物が高収率、高 *trans* 選択的、高エナンチオ選択的に得られることが明らかになった(Scheme 3)。この反応系ではアルドール付加型で反応が進行した中間体が確認されたことから、反応が *Anti* 選択的なアルドール反応を経由して進行していることがわかった。現在までにアルデヒドと Danishefsky's diene との *trans* 選択的な不斉ヘテロ Diels–Alder 反応は報告例がなく、この反応は極めて興味深い。

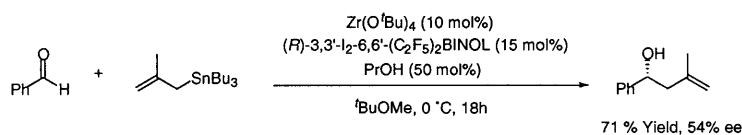
**Scheme 3** Asymmetric Hetero Diels–Alder Reactions Using the Chiral Zirconium Catalyst



### (6) 不斉アリル化反応

さらに、本触媒系を用いる不斉アリル化反応について検討を行った。アルデヒドに対し、 $\gamma$ -methylallyltributyltin を用いて反応を行ったところ、溶媒として *t*-ブチルメチルエーテルを用いることにより、良好な収率、中程度の選択性をもって生成物を得ることができた(Scheme 4)。

**Scheme 4** Asymmetric Allylation Using the Chiral Zirconium Catalyst



以上の検討より、筆者はジルコニウムとピナフトール誘導体からなる錯体がアルデヒド類の活性化において有効な触媒として機能することを明らかにした。