

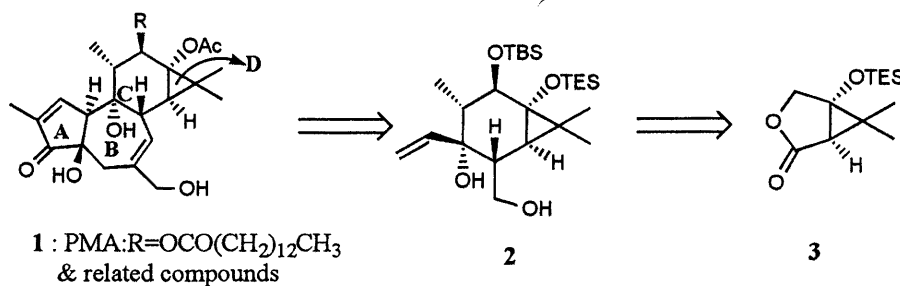
論文の内容の要旨

論文題目 数種の触媒的不斉反応の開発に関する研究

氏名 金 潤植

1) 当研究室では、強力な発がんプロモーターであり、細胞内情報伝達に重要な役割を果たすプロテインキナーゼ C (PKC) に結合し活性化することが知られているホルボールエステル (PMA)の構造類縁体の合成および PMA の重要合成中間体の合成を行っている。

そこで筆者は PMA および関連物質の重要合成中間体として用いる bicyclic lactone **3** の触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応の検討を行った。¹ (Scheme 1)



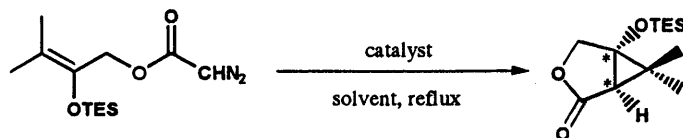
Scheme 1

触媒的不斉シクロプロパン化反応は現在までに多数報告されているが、それらは比較的単純な系のみで検討されており、分子内にエノールシリルエーテルを有する基質においては当研究室の得能らの一例しかない。

最初に、中心金属として銅を用いる不斉触媒から検討をはじめたが、Table 1 に示す通り、高い不斉収率を得ることができなかった。しかし、Doyle らのキラルロジウム(II)錯体を用いたところ、entry 6 に示すように化学収率 73%および不斉収率 77%で成績体 **3** を得ることに成功した。

なお、化合物 **3** は Scheme 2 に示すように重要中間体 **2** に立体選択的に変換した。

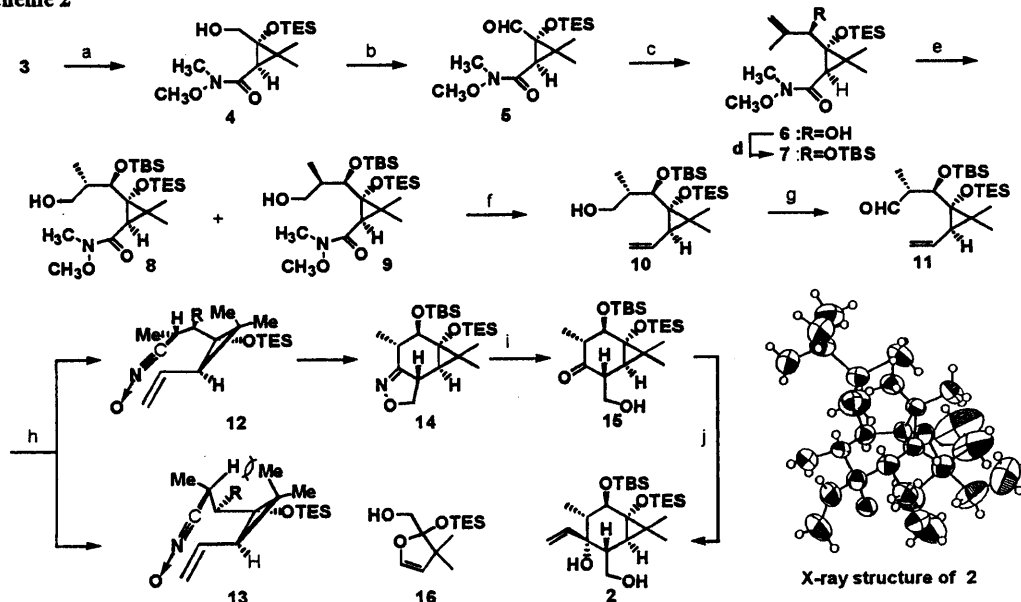
Table 1. Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of Trisubstituted Enol Silyl Ether (Using Allylic Diazoacetate)



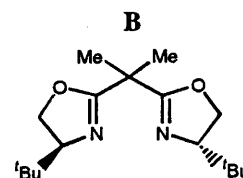
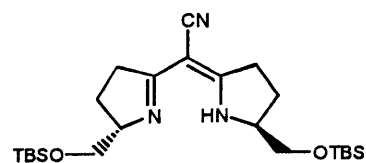
entry	catalyst (mol %)	solvent	yield(%)	ee(%)
1	Cu(acac) ₂ (5)	C ₆ H ₆	73	
2	Cu(OAc) ₂ /B (5)	C ₆ H ₆	21	48
3	Cu(OTf)/A (5)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	86	39
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60	
5	Rh ₂ (5 <i>R</i> -MEPY) ₄ (1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	62
6	Rh ₂ (5 <i>R</i> -MEPY) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	73	77
7	Rh ₂ (5 <i>R</i> -MEPY) ₄ (1)	C ₆ H ₁₂	56	61
8	Rh ₂ (4 <i>R</i> -MEOX) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	59	78
9	Rh ₂ (4 <i>R</i> -MACIM) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	63	2
10	Rh ₂ (<i>S</i> -PTPA) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	15	-8

- 1) Entry 1 and 4 were carried out with achiral catalysts.
 2) All reactions were completed within 0.5 hr except for entry 2 (4 hr).

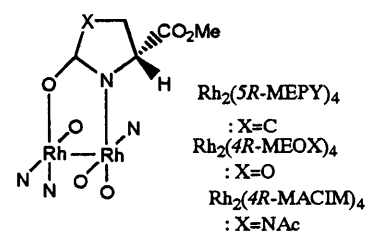
Scheme 2



Reagents and Conditions: a) MeAlCIN(Me)OMe (2.5 equiv), toluene, -78 °C→rt., 3 hr, 92%. b) PDC (2 equiv), MS4A, CH₂Cl₂, rt., 2.5 hr, 92%. c) isopropenylmagnesium bromide (1.5 equiv), THF, -78 °C→-60 °C, 1.5 hr, 88%. d) TBSOTf (1.5 equiv), ⁱPr₂NEt (2 equiv), CH₂Cl₂, -78 °C→-10~-5 °C, 1.5 hr, 88%. e) BH₃·THF (7 molar equiv), toluene/THF (4:1), -78 °C→-35~-30 °C, 228 hr, 73% (8:9=6:1). f) 1) DIBAH (3.5 molar equiv), toluene, -40 °C, 30 min, 2) Ph₃PCH₂ (3 molar equiv), THF, -78 °C→0 °C, 20 min, 66% (2steps). g) PDC (2 equiv), MS4A, CH₂Cl₂, rt., 1 hr, 93%. h) 1) NH₂OH·HCl (1.5 equiv), NaOAc (3 equiv), H₂O, EtOH, rt., 5 min, 2) 5% NaOCl_{aq}, CH₂Cl₂, 0 °C, 14 hr, 78% (2 steps). i) H₂, Raney-Ni (W-2), H₃BO₃ (30 molar equiv), EtOH/MeOH/H₂O (5:1:1), rt., 30 min, 88%. j) vinylmagnesium bromide (10 molar equiv), THF, -30 °C, 20 min (15 was added dropwise over 10 min.), 69%.



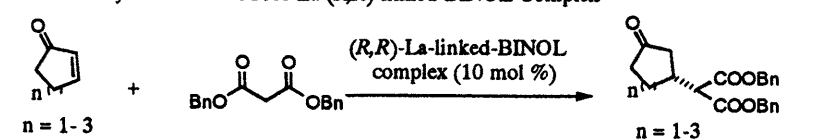
A



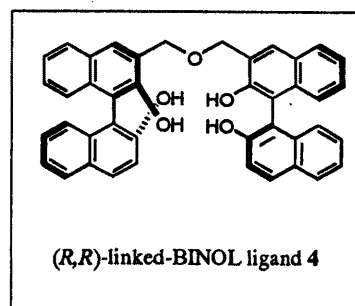
2) 当研究室では既に不斉配位子連結 BINOL 4 の開発に成功している。そこで筆者は本配位子を用いた安定な不斉触媒の開発と、この触媒を用いた触媒的不斉反応について検討した。²

まず La-連結 BINOL-アルカリ金属(Li, Na, K)の割合が 1 : 1 : 1 の複合金属不斉錯体を調製して、マイケル反応において検討したが、満足できる結果は得られなかった。しかしながら構造についてははまだ明確にされていないものの、アルカリ金属を含まない希土類-連結 BINOL(1 : 1)錯体を触媒とし、溶媒として THF、シクロヘキセノンとジベンジルマロネートを基質として 0 °C で反応を行ったところ、化学収率 53% と不斉収率 85% で目的とする成績体を得られることがわかった。(Table 2)

Table 2. Temperature and Solvent Effects on Asymmetric Michael Reaction with Malonate Promoted by Alkali Metal Free La-(*R,R*)-linked-BINOL Complex



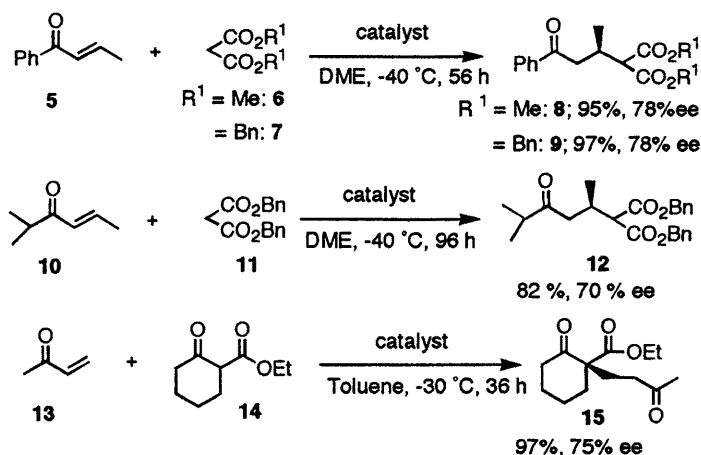
entry	n	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	2	THF	-20	57	trace	—
2	2	THF	0	48	53	85
3	2	THF	10	48	76	80
4	2	THF	rt	48	86	76
5	2	Et ₂ O	0	92	67	92
6	2	Et ₂ O	rt	92	80	85
7	2	toluene	0	164	35	78
8	2	CH ₂ Cl ₂	0	92	32	86
9	2	DME	0	72	56	>99
10	2	DME	rt	72	91	>99
11	1	DME	rt	72	73	97
12 ^a	3	DME	rt	72	85	>99



a) In the case of entry 6, co-solvent (DME : THF = 9/1) was used.

また、同じ基質を用いて溶媒効果を検討した結果、溶媒として DME を用いた場合、最も良い結果(91% yield, 99% ee)が得られた。さらに、本反応は室温においても化学収率、不斉収率ともに変化がないことが明らかとなった。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Acyclic Enones Promoted by Alkali Metal Free (*R,R*)-La-linked-BINOL Complex 4 (10 mol %)



これらのことから、La-連結 BINOL 錯体は環状の α,β 不飽和ケトンの触媒的不斉マイケル反応に有効な不斉触媒となりうることが示唆された。

本触媒が環状の α,β 不飽和ケトンに対して高い不斉を誘起できることがわかったので、本触媒を用いて触媒的不斉マイケル反応の基質に対する一般性を検討した。その結果、Table 3 に示すように鎖状の α,β 不飽和ケトンにおいても比較的高い不斉が誘起できることが分かり、一般性の高い触媒的不斉マイケル反応が可能となった。

Scheme 3. Preparative Method for a Stock Catalyst of (R,R)-La-linked-BINOL Complex

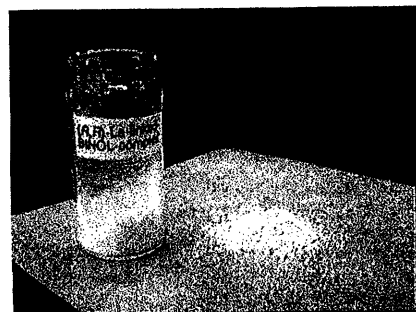
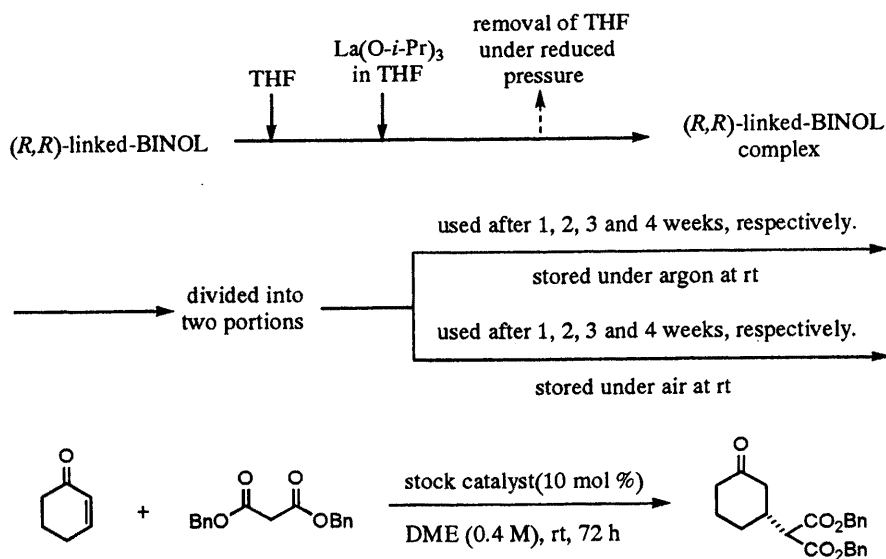


Table 4

		1 week	2 week	3 week	4 week
under air	yield(%)	93	94	94	95
	ee(%)	>99	>99	>99	>99
under argon	yield(%)	93	94	94	94
	ee(%)	>99	>99	>99	>99

さらに本触媒は空気中にも安定であることが明らかになったので、粉末の状態に保存して触媒として使用できるのではないかと考え、さらに検討を行った。Table 4 に示すように、本触媒は空気中室温で保存して一ヶ月を経過したのちでも全く同様の高い化学収率および不斉収率を誘起できることが明らかになった。このことから、本触媒は粉末の状態に安定に保存することができ、容易に取り扱いができるという高い利点を有することがわかった。

以上まとめると筆者は、空気中室温で容易に保存、取り扱いが可能である La-連結 BINOL 錯体を新たに創製し、本錯体が広範囲の $\alpha\beta$ 不飽和ケトンにおいてマイケル反応を触媒し、再現性よく高収率かつ環状エノンについては非常に高い不斉収率で成績体を与える有用な不斉触媒となりうることを明らかにした。

¹ Sato, H.; Kim, Y. S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *15*, 2973.

² Kim Y. S.; Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* *in Press*.