

## 論文内容の要旨

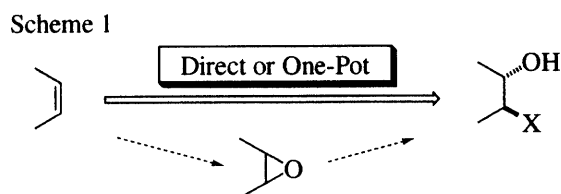
論文題目 多段階促進触媒の開発と不斉化  
—オレフィンからの直接的なトランスβ置換アルコールの合成—

氏名 山崎 真五

### 序

有機合成化学における反応工程の短縮は、合成の効率化という点だけでなく、環境面、及び経済面においても重要な役割を担っている。トランスβ置換アルコールには生理活性を有する化合物が多く知られ、その光学活性体は重要なキラルビルディングブロックである。しかしながらそれらを

オレフィンから直接合成する方法はハロヒドリン、1,2-ジオール類縁体を除いて報告例がなく、一般的にオレフィンの酸化、続くエポキシドの求核剤による開環反応の2工程を必要とした。これまでに当研究室において、酸化スズ触媒を用いたクロロヒドリン、1,2-ジオール類縁体、アジドヒドリンのオレフィンからの直接的な合成法を報告している。これらの反応はエポキシド中間体を経由しない新規な反応ではあるものの、クロロヒドリンを除いて化学収率が中程度であるという問題を残していた。一方、一度に結合の形成および切断を行う事のできるタンデム反応はエネルギーの削減、および廃棄物の軽減を可能とし、これからの有機化学に一つの解答を与えている。そこで筆者はオレフィンの酸化とエポキシドの開環反応を同時に促進する多段階促進触媒を創製することで、トランスβ置換アルコールのオレフィンから直接的な合成法を確立する事を目指し研究を行った (Scheme 1)



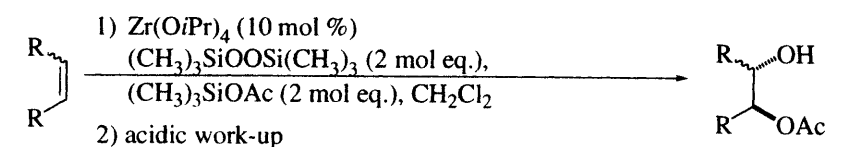
### 1. オレフィンからの直接的なトランス 1,2-ジオール類縁体の合成

まず初めに酸素求核剤を用いて、トランス 1,2-ジオール類縁体の合成の検討を行うこととした。求核剤として TMSOAc、酸化剤としては比較的安全性の高いビストリメチルシリルパーオキシド (BTSP) を用いて、様々なルイス酸触媒存在下検討を行った。その結果、ジルコニウムアルコキシドが良好な結果を与えることが分かった。なかでも  $Zr(OiPr)_4$  が最もよい結果を与え、シクロヘ

キセンを基質とした場合には 6.5 時間で化学収率 78%にて相当するトランス  $\beta$ アセトキシアルコールを与えた。またその他の基質にも適用したところ、様々なオレフィンにて高収率でトランス  $\beta$ アセトキシアルコールを得ることに成功した(Scheme 2)。

本反応の立体選択性は高く、置換基とトランスの水酸基を有する生成物を単一ジアステレオマーとして与えた(entry 4)。また本反応における副反応として最も考えられうる Baeyer-Villiger 反応は、本条件において進行しなかった(entry 8)。本反応は反応溶液の NMR からエポキシド中間体を経て進行し、1) オレフィンのエポキシ化、2) エポキシドの開環反応の 2 段階からなることが明らかになった。実際、トランスオレフィンを用いた場合にはエポキシドの開環反応は起こらずエポキシドを主生成物として与えた(entry 7)。各反応は触媒非存在下では進行しないことから、本反応においてジルコニウムは両反応を触媒する多段階促進触媒であるといえる。

Scheme 2



entry	olefin	product	time (h)	isolated yield (%)
1			21	71
2			6.5	78
3			24	73
4			16	80
5			24	67
6			45	58
7			23	72 <sup>a</sup>
8			no reaction	

a) 4 equiv. of  $(\text{CH}_3)_3\text{SiOOSi}(\text{CH}_3)_3$  were used.

## 2. オレフィンからの直接的なトランス $\beta$ シアノヒドリンの合成

続いて、本反応をより有用な炭素-炭素結合形成反応へ展開することとした。トランス  $\beta$ シアノヒドリンはアルドール等価体であり有機合成上有用な化合物である。しかしながらそれらのオレフィンからの直接的な合成法はこれまで全く報告例がなかった。そこで同条件下 TMSOAc にかわり TMSCN を用いて検討を行った。先の反応と同様の条件にて反応を行ったところ、目的物はわずかしか生成しなかった。そこで様々な検討を行ったところ、ジルコニウムの配位子として立体的高さ高いジオールを、また添加剤としてトリフェニルホスフィンオキシドを用いることで反応が著しく加速され、オレフィンから  $\beta$ シアノヒドリンを極めて高収率で得ることに成功した(Scheme 3)。本反応は中員環のオレフィンからも目的物を高収率で与え(entry 4)、また立体選択性も高いことが分かった(entry 5)。立体特異性についてはエナミン型のオレフィンを除いて(entry 9)、完全にトランス体を与えた。特に entry 6 に示すようにジヒドロピランを用いた場合にも立体特異的に進行し、本反応は将来的には糖の C グリコシル化反応への展開が期待できる。さらに位置選択性においては 3 置換オレフィンでは一部低い選択性を示したものの(entry 8)、末端オレフィン(entry 12,13)、および非対称オレフィン(entry 6,9,14)においては完全な選択性で進行した。このように本反応はト

ランスβシアノヒドリンをオレフィンから直接合成する全くの新規反応であり、高い基質一般性に加え、立体選択性、立体特異性、および位置選択性も高く、有機合成的有用性が高い。

本反応の反応機構を明らかにすべく、各種分光学的手法を用いて解析を行ったところ、エポキシド中間体を經由して反応が進行していることが明らかとなった。つまり本反応においてもジルコニウムは多段階促進触媒として機能していると考えられる。またさらに詳細な解析をおこなった結果、1) ジオール配位子とZr(OtBu)<sub>4</sub>との配位子交換、2) ホスフィンオキシドのジルコニウムへの配位、3) ジルコニウムシアニドの生成が確認された。また、反応の速度論的解析からエポキシ化の反応速度は触媒に関して1次、エポキシドの開環反応においては2次であった。つまり、本反応においてジルコニウムは目的とする

Scheme 3

1) Zr(OtBu)<sub>4</sub>: diol: Ph<sub>3</sub>PO = 1:1:1 (x mol %)  
 BTSP (2 mol eq.), TMSCN (2 mol eq.),  
 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl  
 2) desilylation  
 (diol = 1,1,4,4-tetraphenylbutane-1,4-diol)

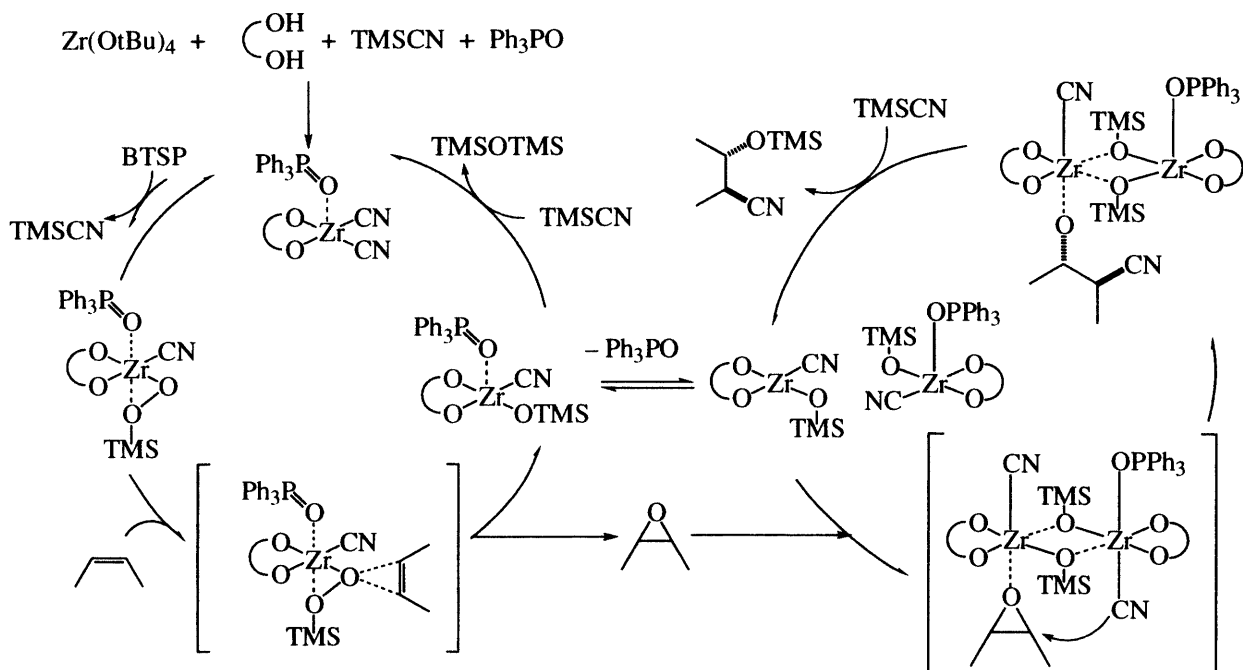
entry	olefin	product	cat. (mol %)	temp.	time (h)	yield (%)
1			5	r.t.	5	87
2			5	r.t.	12	95
3			5	50°C	5	96
4			10	50°C	59	82 <sup>a)</sup>
5			10	50°C	4	quant
6			10	50°C	1	78
7			10	50°C	7	91
		(Ar = 2,4,6-Triisopropylphenyl)				
8			10	50°C	24	55 <sup>b)</sup> (41+14)
9			20	r.t.	60	53 <sup>c), d)</sup> (48+5)
		(Ns = p-nitrobenzensulfonyl)				
10			10	50°C	10	86
11			10	50°C	59	63 <sup>c)</sup>
12			5	r.t.	12	76
13			10	50°C	12	94 <sup>e)</sup>
14			10	r.t.	48	75

a) 4eq of TMSCN were used. b) 20 mol % of diol were used. c) 4eq of TMSCN and BTSP were used. d) Ph<sub>3</sub>AsO was used instead of Ph<sub>3</sub>PO. e) Hf(OiPr)<sub>4</sub> was used instead of Zr(OtBu)<sub>4</sub>.

反応によってその反応様式を変化させ、エポキシ化においては単金属中心で、開環反応においては2つの金属中心で反応を促進していると考えられる。以上の解析および先例に基づいた考察からScheme 4のような反応機構であることが推測される。本反応機構に従えば、ジルコニウムは系中で、酸化剤、求核剤、ルイス酸と多様な機能を果たしていると考えられ、このような多様な機能が

本反応を可能にする鍵であると考えられる。

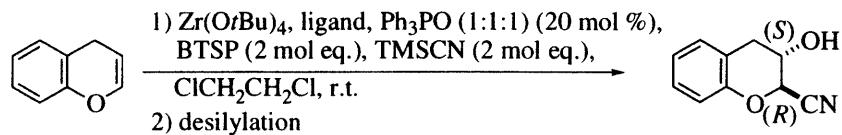
Scheme 4



### 3. 触媒的不斉反応への応用

一方、以上の反応はどれも原則として不斉反応への応用が可能であり、それらについても検討した。本反応は2段階からなる反応であるため、その不斉化にはいくつかの戦略が考えられる。非対称なオレフィンを用いた場合には、エポキシ化の段階で不斉点が生じるため、その不斉化は不斉エポキシ化もしくはラセミ体エポキシドの速度論的分割を用いる方法が考えられる。一方対称なオレフィンの場合にはエポキシ化によってメソエポキシドを与えるため、その不斉化は不斉開環反応によって行わなければならない。そこで、以上すべての可能性について検討

Scheme 5



entry	ligand	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	<b>69</b> X = 4-OMe	7	92	11
2	<b>70</b> X = 4- <i>t</i> Bu	3	83	12
3	<b>71</b> X = 4-Ph	3	78	14
4	<b>67</b> X = 4-H	2	95	18
5	<b>72</b> X = 4-CF <sub>3</sub>	1	70	23
6	<b>73</b> X = 3,4,5-F <sub>3</sub>	1	69	30
7	<b>74</b> X = 3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	72	77	40
8	<b>75</b> R = Me	1	77	25
9	<b>76</b> R = Et	1.5	86	20
10	<b>77</b>	2	74	15
11		1	74	33
12	<b>78</b>	26	63	41 <sup>a</sup>

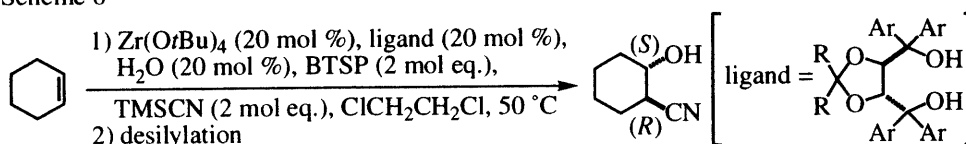
a) carried out at -20 °C.



した。

まず、非対称なオレフィンを用いた触媒的不斉反応を検討した。(4*H*)-Chromene を基質として検討を行った結果、TADDOL が良い結果を与えることが分かった(Scheme 5)。そこで、その構造修飾を行ったところ、アリール基の電子的要因によって大きく不斉収率が変化することが分かった。また同様に立体的要因によっても不斉収率が向上することがわかり、最終的にアリール基として1-ナフチル基を有する TADDOL を使い、-40°C にて反応を行うことで 41% ee にて成績体を得ることに成功した。

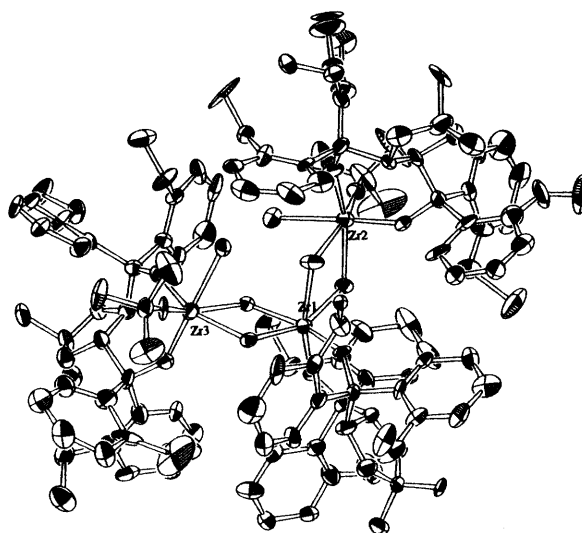
続き対称オレフィンを用いた触媒的不斉反応を検討した。シクロヘキセンを基質として検討を行った結果、僅かながらでも不斉が誘起されたのは TADDOL のみであった(Scheme 6)。そこで TADDOL 骨格を母核として検討を行ったところ、オルト位に置換基を有するフェニル

Scheme 6



entry	R	Ar	H <sub>2</sub> O	conc (M)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Me	R' = H	-	0.54	20	67	16
2	Me	R' = Me	-	0.54	24	63	35
3	Me	 R' = Et	-	0.54	38	69	48
4	Me	 R' = <i>i</i> Pr	-	0.54	62	40	3
5	Et	R' = Et	-	0.54	90	68	57
6	Et	R' = Et	+	0.54	48	85	62
7	Et	R' = Et	+	0.33	70	84	64
8	Et	R' = Et	+	0.20	120	75	68

基を導入し(entry 2-4)、ケタール部位をよりかさ高いエチル基をすることで不斉収率の向上が見られた(entry 5)。さらに、触媒に対して1当量の水を添加することでさらに不斉収率が向上し(entry 6)、また反応溶液を希釈することで、最終的にシクロヘキセンから相当するシアノヒドリンを 68%ee にて得ることができた (entry 7)。このような水および希釈の効果を明らかにすべく触媒の X 線結晶構造解析を行った結果、本触媒は水分子由来の酸素原子によって架橋された3核錯体であることが明らかとなった。この錯体は結晶構造学的な観点からだけでなく、先に示した反応機構を支持するものとして興味深い。本不斉反応はエナンチオ選択性においていまだ改良の余地を残すもののオレフィンからのトランスシアノヒドリンの触媒的不斉合成の可能性を示唆している。以上の結果を踏まえ、今後は生理活性天然物合成への応用を行う予定である。



[文献] (a) Sakurada, I.; Yamasaki, S.; Iida, T.; Göttlich, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1245-1246.; (b) Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1256-1257.; (c) Yamasaki, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4066-4073.