

選択的炭素-炭素結合形成反応の開発 ～オレフィンメタセシス、不斉有機分子触媒反応～

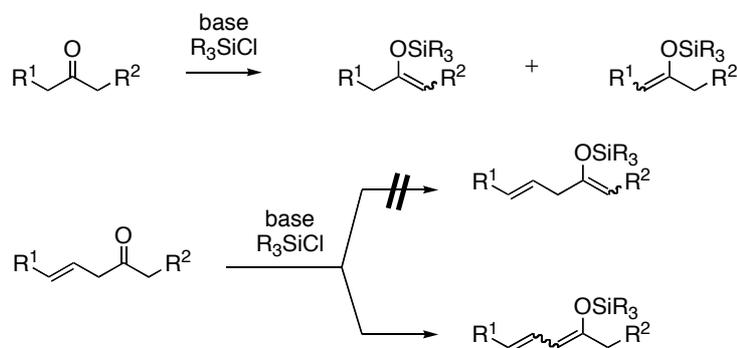
岡田 章宏

有機合成化学において、目的とする化合物を選択的かつ効率的に得ることは、経済性、環境調和性、いずれの観点からも極めて重要である。筆者は有機化合物の骨格構築に必要な炭素-炭素結合形成反応を、より選択的に行う方法論の開発を目的として、以下の研究を行った。

1. 閉環メタセシスによる高位置選択的環状エノールシリルエーテルの合成

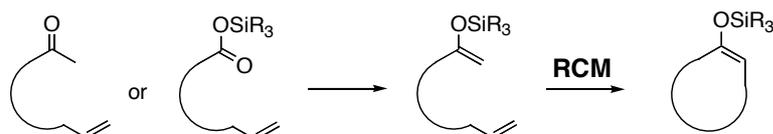
環状エノールシリルエーテルは有機合成化学において極めて有用な合成中間体の一つとして、向山アルドール反応を始め、様々な求電子剤への付加反応に広く用いられている。エノールシリルエーテルを位置選択的に合成する方法としては、主に速度支配条件下と熱力学支配条件下でのエノラート生成の差を利用する方法が用いられているが、カルボニルの α 位に適当な置換基がない場合、その位置選択性を完全に制御することは一般に困難であり

(Scheme 1)、高効率の有機合成を目指す上で位置選択的なエノールシリルエーテル合成法の開発は重要な課題と言える。

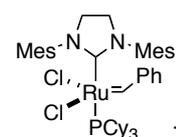


Scheme 1. Problems in Regioselective Preparation of Cyclic Enol Silyl Ethers

筆者は有用な合成中間体である環状エノールシリルエーテルを位置選択的に合成する方法として閉環メタセシス (RCM) に着目した。オレフィンメタセシスは近年、安定で反応性の高い触媒が Grubbs らによって開発されたことで急速に発展を遂げた。特に鎖状ジエンから環状オレフィンを合成する閉環メタセシスは大環状化合物の合成に幅広く適用できることから様々な環状化合物の全合成に用いられている。筆者はエノールシリルエーテルの二重結合部位をオレフィンの一部とみなせば、分子内に末端二重結合を有する鎖状のエノールシリルエーテルから環状エノールシリルエーテルを位置選択的に合成できるのではないかと考えた (Scheme 2)。



Scheme 2. Regioselective Synthesis of Enol Silyl Ethers Using Ring-Closing Metathesis



Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl

Figure 1. Grubbs catalyst

これまでにエノールシリルエーテルを基質として用いるオレフィンメタセシスの例は皆無であったため、まず本反応に有効なメタセシス触媒の探索を行った。

数種の金属触媒を検討した結果、Grubbs らが報告しているルテニウムカルベン錯体 **1** (Figure 1) を用いて塩化メチレン中で反応を行うと、目的とする環状エノールシリルエーテルが中程度の収率で得られることが判明した。しかしながら 40 mol % 程度という比較的多量の触媒が必要であり、

また基質にエステルのようなヘテロ原子を含む官能基が存在すると反応が進行しなくなるなどの問題点があった。そこで同触媒を用いて反応条件の検討を行ったところ、ベンゼンあるいはトルエンを溶媒として使い、適切な濃度及び反応温度を設定することにより、7 mol % の触媒量で 5,6 及び 7 員環エノールシリルエーテルが高い収率で得られることがわかった (Table 1)。

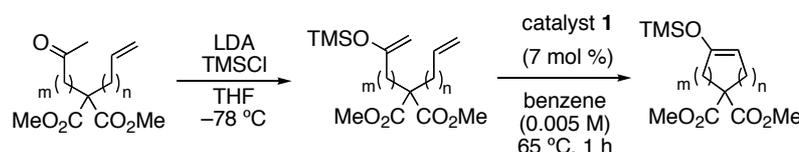
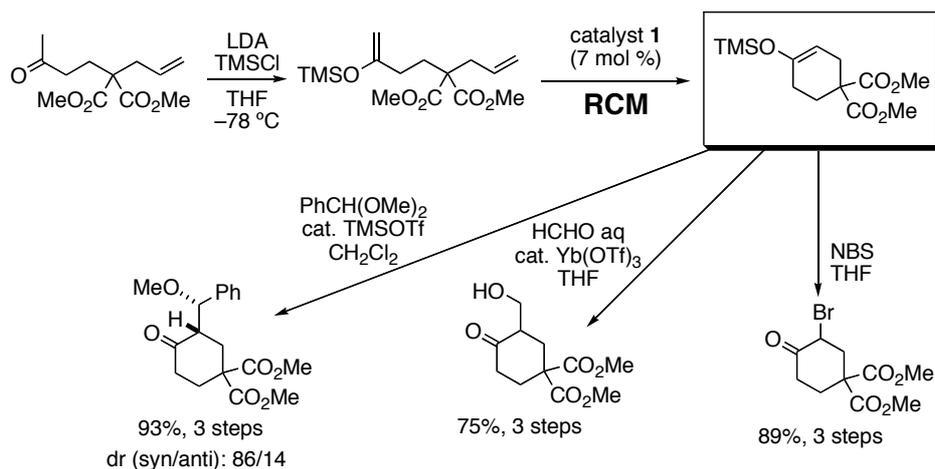


Table 1. RCM of a variety of acyclic enol ethers using catalyst **1**

entry	substrate (E = CO ₂ Me)	intermediate	product	yield (%)
1				94
2				92
3				99
4				88
5				93
6				90
7				92

本法により得られる環状エノールシリルエーテルは entry 4 及び entry 5 に示すように、エノール部位の位置選択性が完全に制御されている。

得られた環状エノールシリルエーテルを精製することなく種々の求電子



Scheme 3. Transformation of Cyclic Enol Silyl Ethers

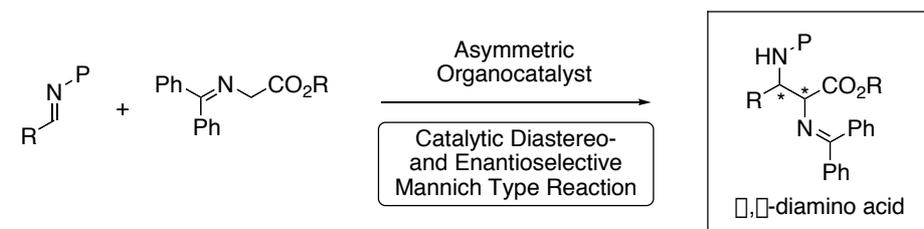
剤と反応させることにより、対応するβ置換環状ケトンを良好な収率で得ることができた (Scheme 3)。

以上のように、筆者は新規な高位置選択的環状エノールシリルエーテル合成法を開発することに成功した。本反応はエノールシリルエーテルの閉環メタセシスに成功した初めての例であり、基質一般性やオレフィンの異性化などの問題点を残すものの、位置選択性を完全に制御できる有用な環状エノールシリルエーテル合成法として発展が期待できると考えている。

2. 新規不斉有機分子触媒を用いる触媒的不斉マンニッヒ型反応の開発

キラルα,β-ジアミノ酸は様々な天然物由来のポリペプチド中に見出され、ペプチドの修飾や酵素阻害剤その他の不斉合成における有用なキラルビルディングブロックとしてその潜在需要は高い。一方、その合成法に関しては、近年触媒的不斉反応を用いる方法が数例報告されているが、工程数や収率等に問題がある場合が多く、現段階では直接的かつ効率的なキラルβ置換α,β-ジアミノ酸合成法は Jørgensen らの報告以外にはない。筆者は水や空気に対して安定であり、環境負荷が小さく安価な有機分子触媒を用いて、グリシンシッフベースとイミンの不斉マンニッヒ型反応を行うことにより、有用なキラル素子であるキ

ラルα,β-ジアミノ酸の大量供給が可能になると考え、本研究に着手した (Scheme



Scheme 4. β,β-Diamino Acid Synthesis Using Catalytic Asymmetric Mannich Reaction

4)。

当研究室では既に、分子内に2つのアンモニウムカチオンを有する新規二中心型不斉有機分子触媒の開発に成功し (Figure 2)、本触媒がグリシン誘導体のアルキル化反応及びマイケル反応において良好な結果を与えることを報告している。筆者は本反応系にイミンを求電子剤として適用することにより、エナンチオ及びジアステレオ選択的触媒のマンニッヒ型反応が進行すると予想し、検討を開始した。

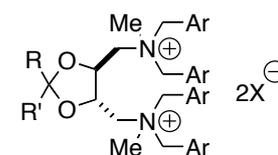


Figure 2. Two-center organocatalysts

検討の結果、グリシン誘導体のマイケル反応において良好な結果を与える反応系を適用することにより、ジフェニルホスフィノイル基を有するイミンとグリシン誘導体のマンニッヒ型反応が円滑に進行し、対応する保護 α, β -ジアミノ酸が中程度のジアステレオ及びエナンチオ選択性で得られることが分かった。さらに詳細な検討を行った結果、イミンの保護基として Boc 基を用いるとジアステレオ選択性が大幅に向上し、いずれの基質に対してもジアステレオ選択比 95:5 以上でシン体が主生成物として得られた。また触媒のアセタール部位の置換基を種々検討した結果、パラフルオロフェネチル基を導入した触媒 **2** を用いることによりエナンチオ選択性の改善が見られ、最高 82% ee で目的物を得ることができた (Table 2)。

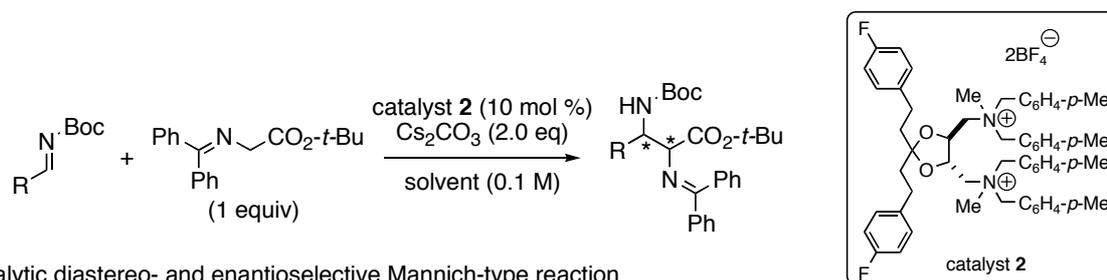


Table 2. Catalytic diastereo- and enantioselective Mannich-type reaction

entry	R	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	syn/anti	ee (% _{syn})
1	Ph	fluorobenzene	-30	19	98	99/1	70
2	4-F-C ₆ H ₄	fluorobenzene	-40	48	99	98/2	72
3	4-Cl-C ₆ H ₄	fluorobenzene	-20	20	87	98/2	58
4	<i>p</i> -tolyl	fluorobenzene	-40	48	98	98/2	80
5	<i>m</i> -tolyl	fluorobenzene/pentane (4/1)	-45	72	96	95/5	70
6	<i>o</i> -tolyl	fluorobenzene	-20	66	99	97/3	68
7	<i>p</i> -anisyl	fluorobenzene/pentane (4/1)	-45	48	95	95/5	82
8	2-naphthyl	fluorobenzene	-20	72	87	>99/<1	60
9	2-furyl	fluorobenzene	-30	60	82	98/2	50
10	2-thiophenyl	fluorobenzene	-40	48	98	98/2	80
11	(<i>E</i>)-PhCH=CH	fluorobenzene	-30	48	86	98/2	66

以上のように、筆者は新規不斉有機分子触媒を用いる触媒的不斉マンニッヒ型反応の開発に成功した。これらの結果はエナンチオ選択性の点でまだ満足のものではないが、ジアステレオ選択性は極めて高く、総合的にはかなり良好な選択性を示している。また Jørgensen らが報告している不斉マンニッヒ型反応と比較すると、彼らはイミンの保護基に脱保護の困難なトシル基を用いているのに対し、筆者は脱保護の容易な Boc 基を用いており、生成物の段階的な脱保護及びペプチド形成反応が、より容易に行える利点がある。さらに有機分子触媒は環境負荷が小さく安価であることも考慮すると、本反応は極めて有用なキラル β 置換 α, β -ジアミノ酸合成法となりうると考えられる。