

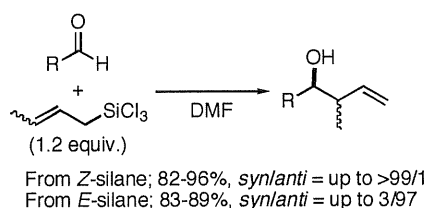
論文の内容の要旨

論文題目 中性配位型有機触媒を用いる有機合成反応の開発

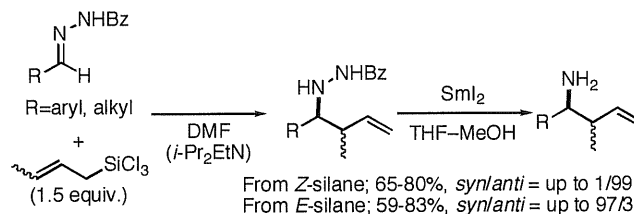
氏名 小川 知香子

環境への負荷を低減化し、かつ効率的で実用性の高い有機合成の手法を開発することは、現代の有機化学において最も重要な課題の一つである。有機分子を触媒とする反応は古くから知られているが、金属を必要としないという点から、近年改めて有機化学者の注目を集めている。これらの反応は、用いる有機触媒の機能形式により、いくつかのタイプに分類される。すなわち、水素結合を介する反応や基質と共有結合した中間体を經由する反応、また配位による反応基質の活性化によって進行する反応などが代表的な例である。一方当研究室では、アリルトリクロロシランを用いるアルデヒドや *N*-アシルヒドラゾンへのアリル化反応が、金属触媒を添加することなく *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) を溶媒とすることにより円滑に進行し、目的のホモアリルアルコール及びホモアリルヒドラジドが立体選択的に得られることを既に見出している (Scheme 1, 2)。ここで DMF は、アリルトリクロロシランのケイ素原子に配位、活性化する有機触媒として機能している。

Scheme 1. Allylation of Aldehydes



Scheme 2. Allylation of Aldehyde-Derived Hydrazones

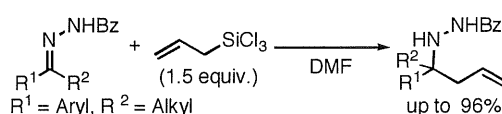


その後、同様の機能を有する分子がいくつか見出され、さらにアルデヒドの触媒的不斉アリル化反応を実現する有機分子として、光学活性ヘキサメチルホスホラスアミド (HMPA) 誘導体やピリジン *N*-オキッド誘導体が既に報告されている。これらの化合物は中性分子であり、類似の高配位ケイ素化合物を形成することが知られているフッ素アニオンやアルコキッドアニオンとは区別される。そこで筆者は、このような機能を有する電荷的に中性な有機分子を中性配位型有機触媒 *Neutral Coordinate Organocatalyst* (以下 *NCO*) と定義し、それを用いる新規な立体選択的合成反応の開発を行った。

(1) ケトン由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応

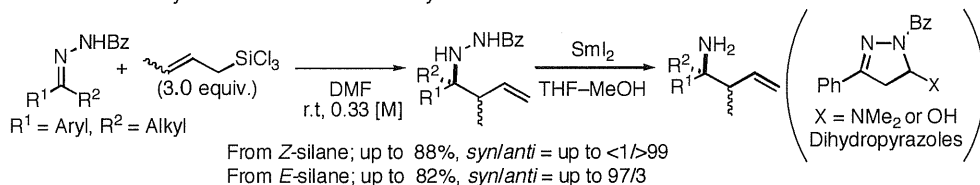
N-*tert*-アルキルホモアリルアミンは、ケチミンのアリル化反応により合成することが考えられるが、ケチミンはその立体的、電子的要因からアルジミンよりも反応性が低く、またエナミンへの異性化も容易に起こる為、立体選択的なアリル化反応はこれまでほとんど報告されていなかった。そこで、筆者は、ケトン由来のアシルヒドラゾンをケチミン等価体として用い、DMF を *NCO* とするアリル化反応を検討した。その結果、種々の芳香族ケトン由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応が円滑に進行することを見出した (Scheme 3)。

Scheme 3. Allylation of Ketone-Derived Hydrazones



また、クロチル化反応の検討においては、興味深いことに、ヒドラゾンと DMF が反応して生成したと考えられるジヒドロピラゾール誘導体が副生する問題もみられたが、

Scheme 4. Crotylations of Ketone-Derived Hydrazones



さらに反応条件の最適化を行った結果、高い立体選択性をもって *N*-*tert*-アルキルホモアリルヒドラジドを合成することができた (Scheme 4)。また、生成物の *N*-*N* 結合を還元的に切断すると、*syn*、*anti* 両方の *N*-*tert*-アルキルホモアリルアミンへと誘導できることも明らかにした。

(2) 高分子固定化 *NCO* の開発

高分子固定化触媒を用いる反応は反応操作が簡便であり、触媒の回収、再使用が可能であること、さらに自動合成への展開が期待できることなどから魅力的な反応である。筆者は、前述の *NCO* の一つである DMF を高分子に固定化し、高分子固定化 *NCO* として用いることで、DMF の量を溶媒量から低減化させることを考えた。そこで、DMF に類似した構造を持つ Polymer-Supported (PS)-Formamide 1 を合成した (Figure 1)。

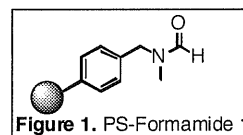
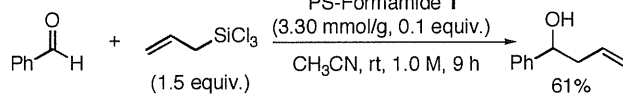
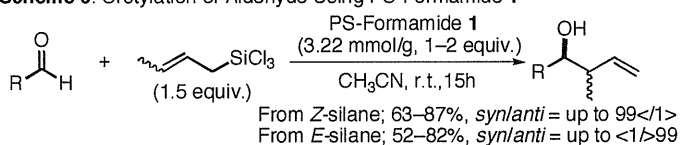


Figure 1. PS-Formamide 1

Scheme 5. Allylation of Aldehyde Using Catalytic Amount of PS-Formamide 1



Scheme 6. Crotylation of Aldehyde Using PS-Formamide 1



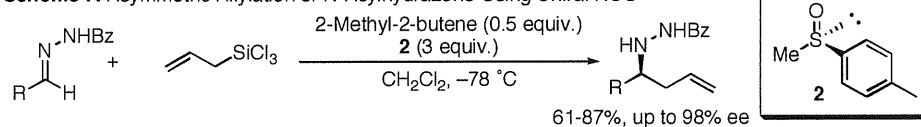
(Scheme 5)。またクロチル化のジアステレオ選択性は DMF 溶媒を用いた際の結果と同じ傾向であることから、1 が DMF と同様の機構で反応基質を活性化していることが示唆された (Scheme 6)。本例は、高分子固定化ホルムアミドを *NCO* として合成反応に用いた初めての例である。また、1 は非常に安定であり、反応後の回収、再使用も可能であることも明らかにした。

(3) 光学活性スルホキシドを用いる *N*-アシルヒドラゾンの不斉アリル化反応⁵

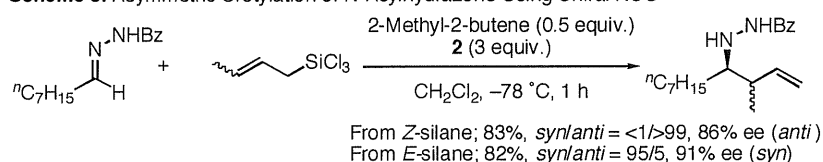
アリルトリクロロシランと *NCO* を用いるアルデヒドの触媒的不斉アリル化反応は、前述したように既にいくつかの研究グループにより光学活性 HMPA 誘導体やピリジン *N*-オキシド誘導体を触媒とする例が報告されているが、アリルトリクロロシランを用いるイミン等価体へのエナンチオ選択的不斉アリル化反応は、これまで成功例がなかった。筆者は *NCO* を用いる反応開発の新たなステップとして、光学活性 *NCO* による *N*-アシルヒドラゾンへのエナンチオ選択的アリル化反応の開発を行った。アルデヒドとアシルヒドラゾンでは反応性に差があり、各々の反応の活性化に最適な *NCO* は異なることが予測されたため、まず、*N*-アシルヒドラゾンとアリルトリクロロシランの反応に有効な *NCO* の再探索を行った。その結果、HMPA 誘導体やピリジン *N*-オキシド誘導体を触媒とする例が報告されているが、アリルトリクロロシラン誘導体、ピリジン *N*-オキシド誘導体、

DMF 以外にもホスフィンオキシド及びスルホキシドが有効であることが分かった。そこで、筆者は 1) 光学活性スルホキシドを不斉源として用いる

Scheme 7. Asymmetric Allylation of *N*-Acylhydrazone Using Chiral *NCO*



Scheme 8. Asymmetric Crotylation of *N*-Acylhydrazone Using Chiral *NCO*

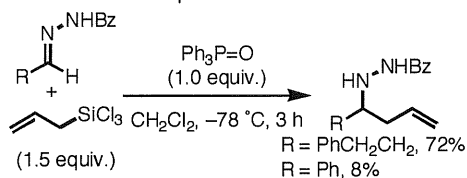


エナンチオ選択的反応の成功例が少ないこと、2) 硫黄原子上にキラリティーを有する化合物の合成は比較的容易に行うことができること、を考慮に入れ、スルホキシドを新たな *NCO* として選択した。まず、入手容易な (*R*)-Methyl *p*-tolyl sulfoxide 2 を用い、不斉反応へ展開したところ、3 当量の *NCO* 2 の存在下において高いエナンチオ選択性をもって目的物を得ることができた (Scheme 7)。またクロチル化においても、高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性をもって対応する *syn*、*anti* ホモアリルアミン誘導体を作り分けることができた (Scheme 8)。

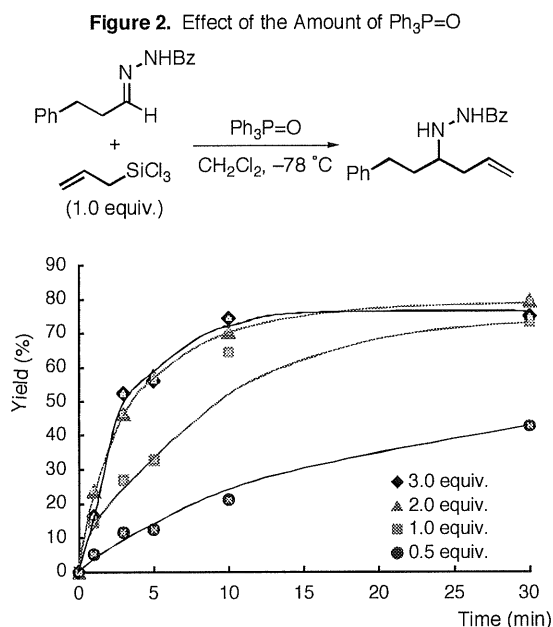
(4) ホスフィンオキシドを用いる *N*-アシルヒドラゾンのアリル化

一方、これまで用いてきたスルホキシドは、1) 酸性条件下で不安定であるため酸の補足剤の添加が必須であること、2) 芳香族アルデヒドおよび α 、 β -不飽和アルデヒド由来の *N*-アシルヒドラゾンに対しては活性化が十分でないこと、3) 十分な立体選択性で生成物を得るためには 3 当量の不斉源を必要とすること、といった問題点があった。そこでより効率的で汎用性のある反応系へ展開するために、次に *NCO* としてホスフィンオキシドを用いることにした。まず、種々のモノホスフィンオキシドを探索した結果、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ が有効であることを見出

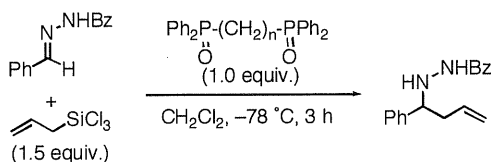
Scheme 9. Phosphine Oxide as *NCO*



したが(Scheme 9)、基質によっては、低収率でしか生成物を得られなかった。そこで、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ の当量を 0.5 当量から 3 当量まで詳細に検討した結果、2 当量の添加が最も効果的であることが分かった (Figure 2)。この結果を基に、メチレン架橋されたビスホスフィンオキドを用いる検討を行った (Scheme 10)。その結果、三炭素で架橋された 1,3-bis(diphenylphosphino)propane dioxide (dppp-dioxide) が最も活性が高く、これを用いた基質一般性の検討では、スルホキシドの系では生成物を得ることのできなかつた芳香族アルデヒド由来の基質のクロチル化反応、さらに α, β -不飽和アルデヒド由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化およびクロチル化反応が進行することを明らかにした (Scheme 11)。



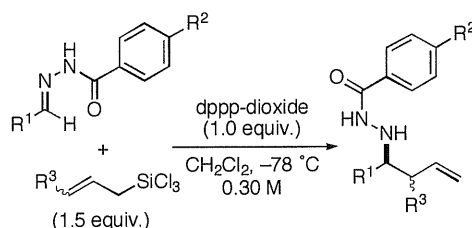
Scheme 10. Effect of Bisphosphine Oxides



n	1	2	3	4	5	6	3 ^{a)}
Yield (%)	6	15	71	3	23	24	45

^{a)} 50 mol% of Phosphine oxide was used.

Scheme 11. Allylation and Crotylation of *N*-Acylhydrazones Using Dppp Dioxide

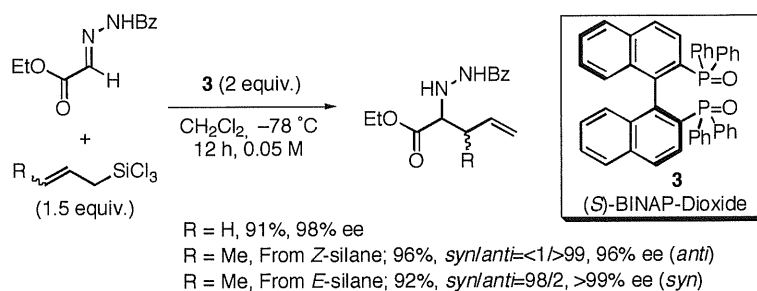


(5) α -*N*-アシルヒドラジノエステルの不斉アリル化

アミノ酸は生体分子の構成ユニットとしてだけでなく、合成化学的にも重

要な位置を占め、その効率的な合成法の開発は依然として重要な課題である。 α -イミノエステルへの求核付加反応は α -アミノ酸を得るための最も効率のよい合成手法の一つである。そこで、筆者は α -*N*-アシルヒドラジノエステルを求電子剤とし、光学活性 *NCO* を用いる不斉アリル化反応による α -アミノ酸誘導体合成に着手した。まず、アルデヒド由来の *N*-アシルヒドラゾンの不斉アリル化において有効であつた **2** を用い、検討を行った。しかしながら、有望な結果を得ることはできず、本基質を用いた反応系において、**2** は有効な不斉環境を構築できていないことが示唆された。そこで筆者は **2** とは構造的に全く異なり、かつ、前述のように

Scheme 12. Allylation and Crotylation Using BINAP-Dioxide



2 よりも安定である光学活性 BINAP-dioxide 3 を新たな不斉源として選択した。3 を 2 当量用いてアリル化反応及びクロチル化反応を行ったところ、極めて高い収率、立体選択性をもって反応が進行し、目的とする生成物が得られることを見出した (Scheme 12)。クロチル化反応により得られた生成物は、アリル基の還元、N-N 結合切断、エステルの加水分解により、alloisoleucine およびその類縁体へと誘導可能であることも明らかにした。