

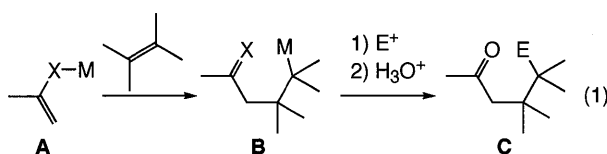
論文内容の要旨

論文題目 Addition Reactions of Zinc Enamides to Olefins

(亜鉛エナミドのオレフィンへの付加反応)

氏名 畠山 琢次

入手容易な小分子から高付加価値分子を作り出すことが有機合成の本質であり、炭素-炭素結合生成反応はその基盤となる。金属エノラートのオレフィンへの付加反応は、化学工業の基幹物質である不飽和炭化水素類を、直接的かつ効率的に有機分子の骨格構築に利用できる魅力的な炭素-炭素結合生成反応である。加えて、生成する有機金属活性種を用いた逐次的な結合生成を行えるため、多様性に富んだ炭素骨格の構築へと応用が可能である(式1)。しかし、これまであまり報告例がなく開発が遅れている。その理由として、オレフィンがπ軌道が分極しておらず、LUMOのエネルギーも高いため、カルバニオンの付加を受けにくいことが挙げられる。また、出発物質のエノラートアニオンに比べ不安定なカルバニオンが生成するために、熱力学的にも不利と考えられる。

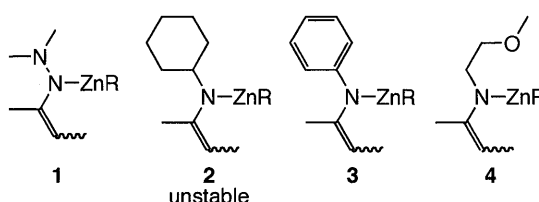


X: O, NR, M⁺; counter metal cation, E⁺; electrophile

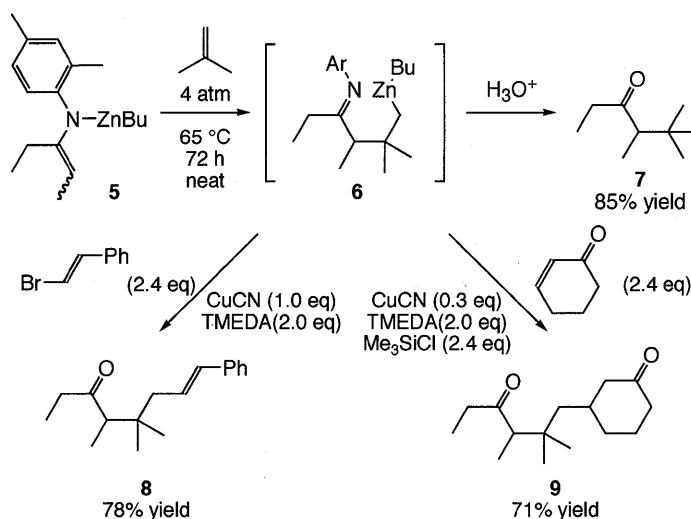
本論文は、潜在的に有用でありながら開発が遅れてきた金属エノラートのオレフィンへの付加反応に関する、実験的及び理論的検討について述べている。検討の中で、金属エノラート窒素類縁体である亜鉛エナミドがオレフィン類に対し高い付加活性を示すことを見出し、その窒素上の置換基を最適化することで、高活性亜鉛エナミドの創製と、付加により生じる立体化学の制御を実現している。また、オレフィン基質としてアルケニルホウ酸エステルを用いることで、3-4 連続不斉炭素中心を立体選択的に構築する手法も確立された。これらは本論文2-4章に手法別に述べられている。以下、本論文の各章の内容を要約する

第1章ではオレフィンに対する有機金属化合物の付加，即ちオレフィンカルボメタル化反応について，基本概念を述べている．そして，これまでに報告された反応例をオレフィン基質ごとに分類し，それぞれの反応原理と合成的特徴を概説している．後半部分では金属エノラートのオレフィンへの付加反応について述べている．ここでは，等電子な反応である金属エノラートのカルボニル化合物への付加（アルドール反応）と比較することで，本研究の意義を明確にしている．

第2章では，オレフィンに対し高活性な亜鉛エナミドの創製とそれを用いたケトンの α -アルキル化反応の開発について述べている．近年，中村らにより，金属エノラートの窒素類縁体である亜鉛化ヒドラゾン1がエチレンへ付加することが見出されており，この知見に基づいて，種々の亜鉛エナミドの単純オレフィンへの付加が検討された．亜鉛エナミドは対応するイミンから塩基による脱プロトン，塩化亜鉛による金属交換，アルキルリチウムの作用による配位子交換の3段階で簡便に調製される．窒素上にシクロヘキシル基を有する亜鉛エナミド2は室温で不安定で，分解してしまうが，フェニル基を有する亜鉛エナミド3，2-メトキシエチル基を有する亜鉛エナミド4は加熱条件下でも安定で，単純オレフィンに付加活性を示した（右図）．さらに，エナミド3のフェニル基上の，2,4位にメチル基を導入することで活性が飛躍的に向上する．密度汎関数計算により，2つのメチル基の電子供与性により，エナミドの求核性が高まること，2位のメチル基とエナミド側鎖との立体障害により，亜鉛エナミドが不安定化することが高活性の要因であると明らかになった．

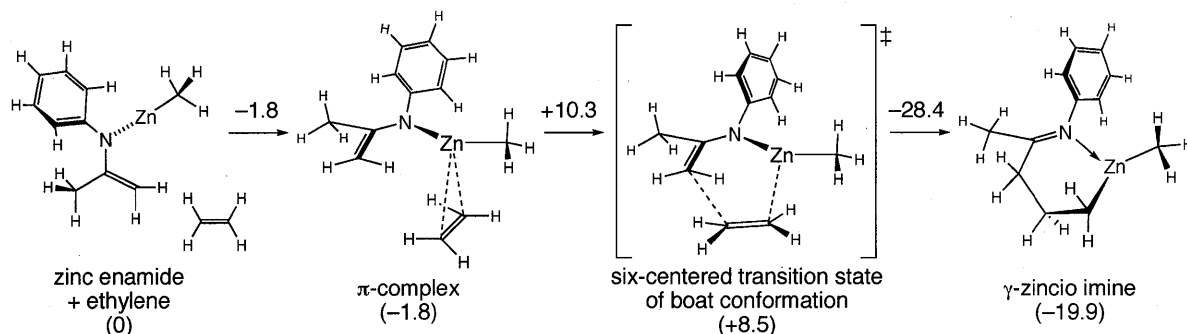


ここで見出された *N*-2,4-ジメチルフェニル亜鉛エナミド5はエチレン，プロペンに対して常圧下で良好に付加し，1-オクテンやイソブテンなどこれまで使用困難であったにオレフィン基質に対しても十分な反応性を示した．付加反応は，オレフィンの多置換の炭素に位置選択的に進行し，分岐型の生成物のみを与えるため，従来のリチウムエナミドのハロゲン化アルキルによる捕捉では困難な，2級，3級のアルキル基の導入が行える（右図7）．付加により生成した γ -亜鉛化イミンは β -ブロモスチレンや2-シクロヘキセン-1-オン等の求電子剤による捕捉が可能であり，逐次的に炭素-炭素生成と官能基の導入が行えるのが本手法の特徴である（右図8,9）．

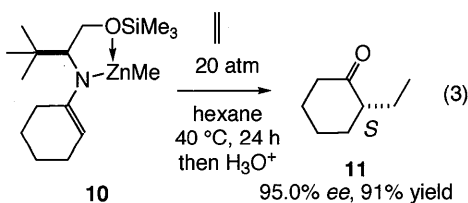


次に、反応機構の解明を目指し、本反応の経路に関して密度汎関数計算が行われた。その結果、亜鉛エナミドの亜鉛原子とエチレンが静電的な相互作用により π 錯体を形成した後、炭素-亜鉛結合と炭素-炭素結合が同時に生成する協奏的な6中心舟型遷移状態を経由して生成物へと至る経路が得られた。生成物である γ -亜鉛化イミンにおいて、イミン窒素が亜鉛に対し配位することで出発物質より安定化し、反応進行の駆動力となっていると述べられている (Scheme 1)。

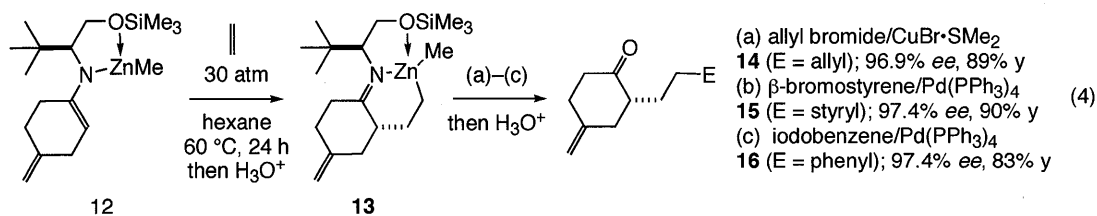
Scheme 1. Reaction Pathways of the Addition of Zinc Enamide to Ethylene (B3LYP/Ahlich's SVP for Zn, 6-31+G* for others). Energy changes (kcal/mol) are shown with arrows. Relative energies (kcal/mol) are shown in parentheses.



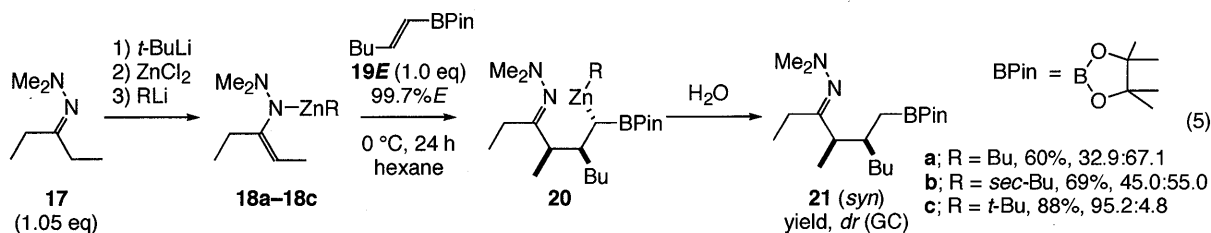
第3章では有機合成へ応用を考える上で重要な、付加により生じる不斉炭素の立体化学の制御について述べられている。様々な不斉補助基を有する亜鉛エナミドを用い、エチレンに対する立体選択的な付加が検討された結果、*tert*-ロイシノール由来のキラルなトリメチルシリルエーテルを窒素上に持つ亜鉛エナミドが高い選択性を与えると分かった。この時、亜鉛上のアルキル配位子としてはメチル基がよく、嵩高い *tert*-ブチル基の場合は選択性が低下する。本手法は環状のケトン基質において良好な選択性を与える。例えば、シクロヘキサノン由来のキラル亜鉛エナミド **10** はヘキサン中、エチレン (20気圧) に良好に付加し、酢酸緩衝溶液による後処理後、2-エチルシクロヘキサノン **11** を 91% yield, 95.0% ee で与える (式3)。本手法は、アセタールやオレフィン等の官能基を有する環状のケトン基質にも適用可能であり、いずれも 90% ee 以上の選択性が発現する。また、オレフィン基質として、プロペン、スチレンを用いると、 α 位に立体選択的にイソプロピル基、2-フェニルエチル基を導入できる。



付加により生成する γ -亜鉛化イミンを求電子剤により捕捉することで更なる炭素-炭素結合生成が可能である (式4)。4-メチレンシクロヘキサノン由来の亜鉛エナミド **12** のエチレンへの付加で得られる γ -亜鉛化イミン **13** は、銅触媒存在下、臭化アリルにより捕捉され、ケトン **14** を 89% yield, 96.9% ee で与えた。また、パラジウム触媒存在下、**12** と β -プロモスチレン、ヨードベンゼンとのカップリングが進行し、対応するケトン **15**, **16** をそれぞれ 97.4% ee で与えた。付加の段階で選択性が決定しているため、一様に高い光学収率で様々なアルキル基を導入できることが本手法の特徴である。



第4章ではアルケニルホウ酸ピナコールエステル（以下、アルケニルボロネート）を用いた、連続不斉中心の高立体選択的構築法の開発について述べられている。始めに、付加反応のジアステレオ選択性の向上を目指し亜鉛化ヒドラゾンのアルキル配位子の検討が行われた。即ち、ヒドラゾン **17** から種々のアルキル配位子を有する亜鉛化ヒドラゾン **18a-c** を調製し、*E*-ヘキセニルボロネート **19E** への付加を行った。ここで、付加はオレフィンに対し位置選択的に起こり、 γ -ホウ素/亜鉛化ヒドラゾン **20** を選択的に与え、炭素-亜鉛結合を水でプロトン化することで、 γ -ホウ素化ヒドラゾン **21** として得ている。検討の結果、ブチル基を有する亜鉛化ヒドラゾン **18a**, *sec*-ブチル基を有する **18b** を用いた場合はほとんど選択性が発現しなかったが、*tert*-ブチル基を有する **18c** は 95.2% の選択性が発現することが分かった (式5)。



本手法ではアルケニルボロネートの *E* 体と *Z* 体では異なるジアステレオマーを主として得られる。エナミド **23** の *E*-プロペニルボロネート **23E** に対する付加では 99.2% の選択性でシネ体 **24syn** が得られ、*Z* 体 **23Z** を用いるともう一方のジアステレオマー **24anti** が 82.0% の選択性で得られた (式6)。さらに、付加により生成する γ -ホウ素/亜鉛化ヒドラゾン **25** は立体選択的に炭素求電子剤で捕捉することが可能である (式7)。この時、用いる溶媒が重要でありエーテル中では 99% 以上の選択性が得られるが THF を用いると選択性が低下する (71.5% *ds*)。本手法は、環状のケトン、アリールケトン由来のヒドラゾンを用いても同様に高い選択性が発現する (>95% *ds*) こと、不斉補助基を有するヒドラゾンを用い、光学活性体の合成も可能 (>90% *ds*) であることなど、精密合成手法として優れた特徴を有する。

