

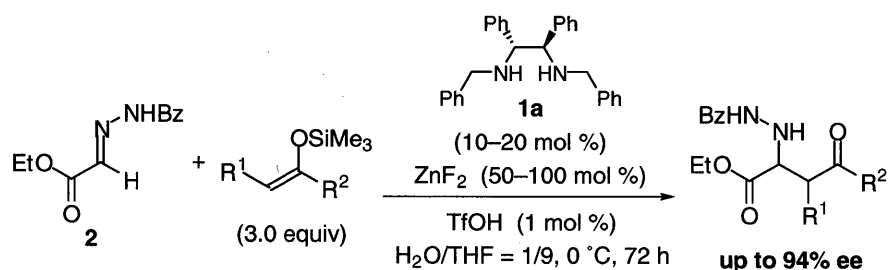
## 論文の内容の要旨

論文題目 水系溶媒中での触媒的不斉 Mannich 型反応およびアリル化反応に関する研究

氏名 濱田 知明

水は最も安全な天然資源の一つであり、我々の生命を維持し日常生活を支える基盤でもある。また、水は溶媒として大変興味深い特性を有し、有機溶媒中では実現できないユニークな反応性、選択性を発現させることもあり、水系溶媒中での反応開発は新しい有機化学を拓く可能性を大いに秘めていると言える。一方、イミン類に対する触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応は光学活性含窒素化合物の効率的合成法の一つであり、これまでに優れた反応が数多く報告されている。しかしながら、それらの反応は厳密な無水条件を要することが多く、水系溶媒中での C=N 二重結合に対する触媒的不斉付加反応は非常に稀であった。このことを受けて筆者は、水系溶媒中において（最終的には水のみを溶媒として用いることを目標として）、触媒的不斉 Mannich 型反応および C=N 二重結合に対する触媒的不斉アリル化反応を開発することが大変意義深いと考え、研究を行った。

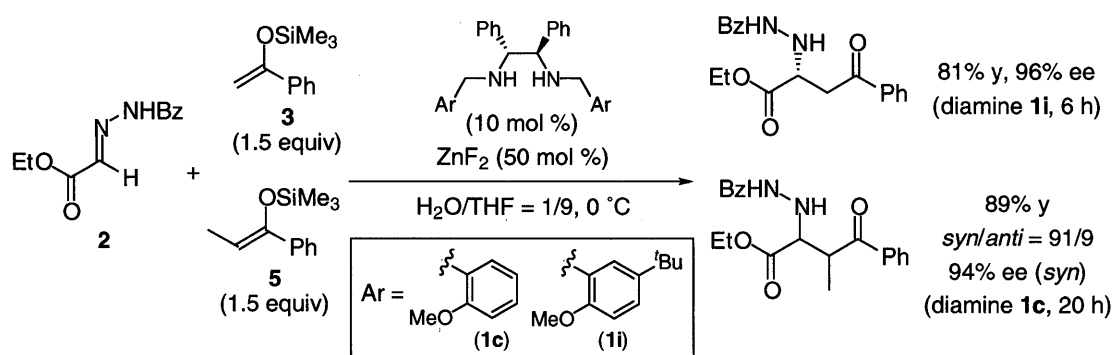
第1章では、まず、 $\alpha$ -ヒドラゾノエステル **2** とケイ素エノラートとの触媒的不斉 Mannich 型反応が、ZnF<sub>2</sub> とキラルジアミン **1a** の組み合わせを触媒として用いることで、H<sub>2</sub>O/THF = 1/9 中において、高い選択性をもって円滑に進行することを述べた。しかしながら、この場合、高収率を



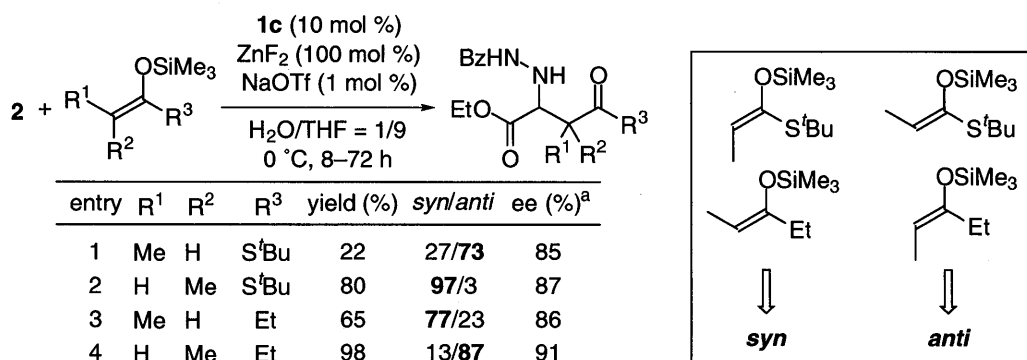
得るためには、(1) 触媒量の TfOH の添加、(2) 長い反応時間、(3) 50 mol %以上の  $\text{ZnF}_2$ 、を必要とするという問題点があった (第2節-1)。

上述の反応における TfOH の役割に関して知見を得るべく、TfOH 以外の添加剤の検討を行った結果、高収率を得るための添加剤としては、NaOTf 等の金属トリフラート塩も有効であることがわかった。このことから、TfOH はトリフラートアニオン源として働いていることが示唆された (第2節-2)。

次に、より有効なキラルジアミンの探索を行った。その結果、芳香環上の *o*-位に MeO 基を有するジアミン (特に **1c** や **1i**) が劇的に反応速度を向上させることを見出した。またこの際、ジアミン **1a** を用いたときよりも高い選択性が得られた。さらに、興味深いことに、ケイ素エノラート **3** や **5** を求核剤として用いる反応においては、ジアミン **1c** や **1i** を用いたとき TfOH (あるいは NaOTf) の添加が必要ないことがわかった。以上、ジアミン **1c** または **1i** の使用により問題点 (1)、(2) が克服された (第2節-3)。ただし、問題点 (1) に関して、一部のケイ素エノラートの反応では NaOTf の添加が必要であることがわかった。

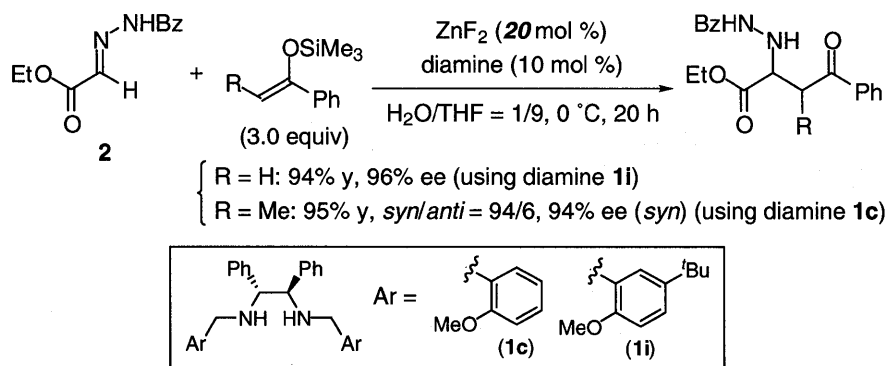


$\text{ZnF}_2$ -**1c** を触媒として用いる不斉 Mannich 型反応において、*E* 体および *Z* 体のケイ素エノラートから、それぞれ逆の相対立体配置を有する生成物が選択的に得られた。このような立体特異性は、これまで知られている触媒的不斉 Mannich 型反応ではほとんど例がない。また興味深いことに、チオエステル由来のケイ素エノラートと 3-ペンタノン由来のそれとで、エノラートの幾何

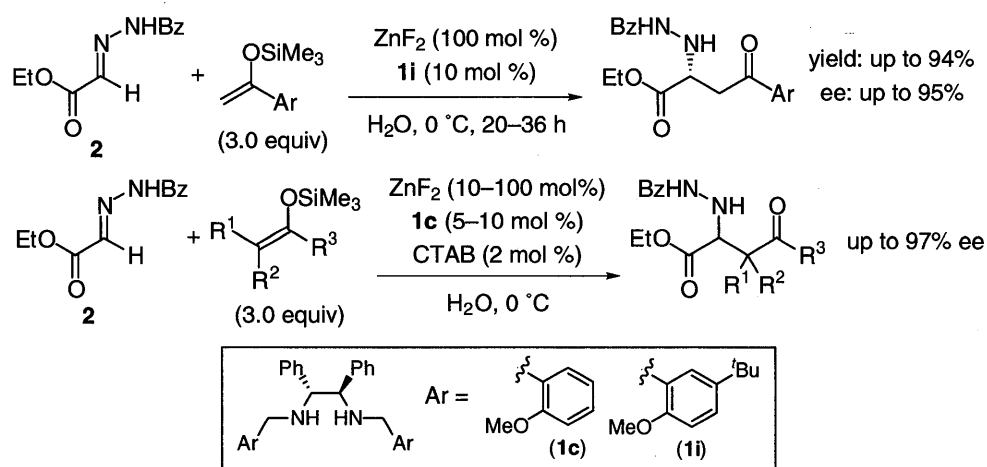


異性と主生成物のジアステレオマーの関係が逆となった（第2節-4）。

さて、問題点（3）に示したように、ジアミン **1a** を用いる反応では 50 mol % 以上の  $\text{ZnF}_2$  が必要であった。しかしながら、驚くべきことに、ジアミン **1c** や **1i** を不斉配位子として用いたとき、 $\text{ZnF}_2$  を 20 mol % まで減じても高収率および高立体選択性が得られた。（第2節-5）。

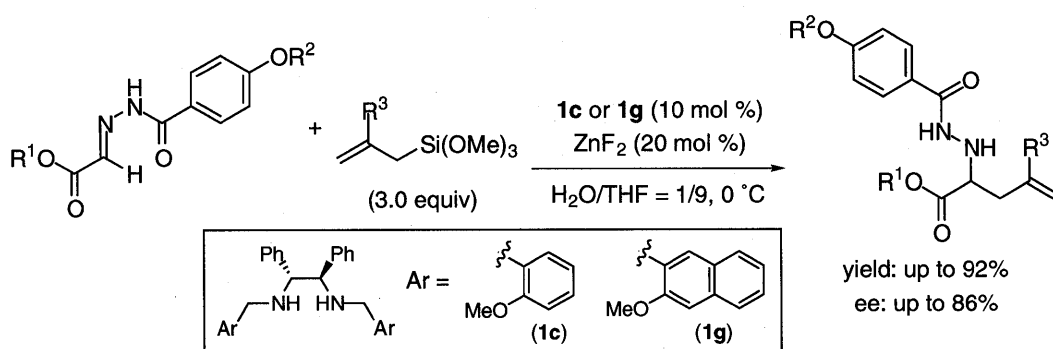


さて、冒頭でも述べたように、水のみを溶媒として用いる触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発は、非常に困難な課題とされてきた。そこで筆者は、本 Mannich 型反応の溶媒を水のみとする検討を行った。実際、 $\text{ZnF}_2$ -**1i** を触媒として用いたとき、4'位置換のアセトフェノン由来のケイ素エノラートの反応では、溶媒を水のみとしても高収率および高エナンチオ選択性をもって付加体を得られた。また、 $\alpha$ 位一置換のカルボニル化合物由来のケイ素エノラートの反応では、 $\text{ZnF}_2$ -**1c** を触媒として用い、さらにカチオン性界面活性剤である CTAB を添加することにより、高収率および高立体選択性をもって対応する Mannich 付加体を得ることができた。後者の反応では、 $\text{ZnF}_2$  を 10 mol % まで減じても遜色ない結果が得られた。本反応は水中での触媒的不斉 Mannich 型反応の初めての例である（第4節）。

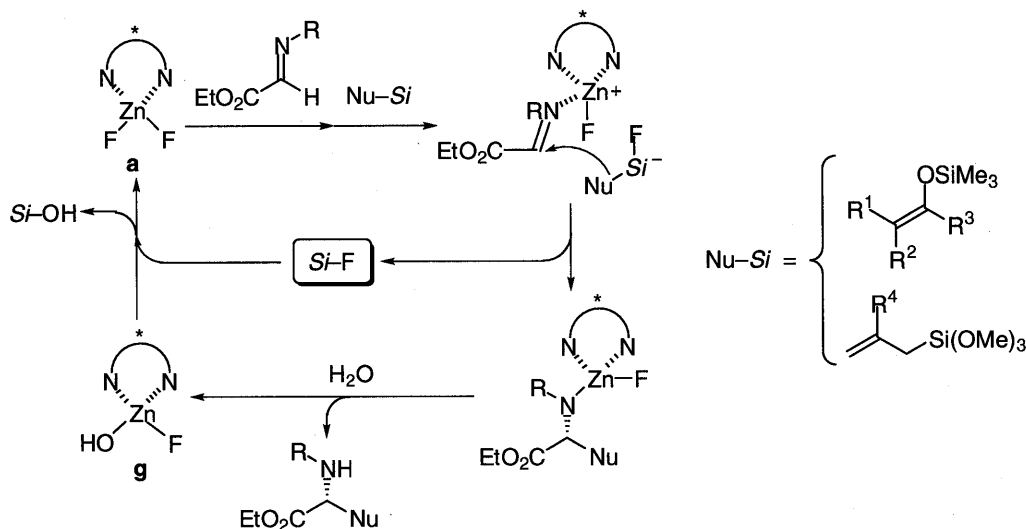


また、第2章では、上述のキラル  $\text{ZnF}_2$  触媒を用いる水系溶媒中での $\alpha$ -ヒドラゾノエステルに対する触媒的不斉アリル化反応の検討結果を述べた。本反応のアリル化剤としては、アリルトリメトキシシランが最も良好な結果を与えることがわかった（第2節-1）。また、不斉 Mannich

型反応と同様、不斉配位子としては芳香環上の *o*-位に MeO 基を有するキラルジアミンが良好な結果を与え、また ZnF<sub>2</sub> も 20 mol %まで低減化することができた。さらに興味深いことに、ベンゾイル基の 4 位にアルコキシ基を有する  $\alpha$ -ヒドラゾノエステルを求電子剤として用いたとき、高収率で生成物が得られた。また、2 位に置換基を有するアリルシランの使用も可能であることがわかった (第 2 節-2, 4)。なお、本反応の生成物のヒドラジンは N-N 結合を切断することにより、容易に対応する  $\alpha$ -アミノ酸エステルに誘導することができた (第 2 節-5)。本アリル化反応は、水系溶媒中における C=N 二重結合の触媒的不斉アリル化反応としては初めての例である。また、有機溶媒中の反応も含めて、ヒドラゾンの触媒的不斉アリル化反応としても最初の例である。



また、先に述べたように、触媒的不斉 Mannich 型反応およびアリル化反応ともに、用いる ZnF<sub>2</sub> は触媒量で十分であった。このことと様々な実験結果から、両反応の機構としては以下のものを想定した。すなわち、ZnF<sub>2</sub>-キラルジアミン錯体 (a) の Zn (II) が Lewis 酸としてヒドラゾンを活性化し、F が Lewis 塩基としてケイ素求核剤を活性化するという二重活性化機構で反応が進行し、対応する Zn アミドとフルオロシラン (Si-F) を与える。前者は溶媒の水により分解されて生成物と ZnF(OH)錯体 (g) を与える。次いで、g が Si-F と反応して a を再生することにより、



触媒サイクルが完成する (Truly Fluoride-catalyzed Mechanism) (第 1 章-第 3 節- 1、第 2 章-第 2 節- 3)。

以上、筆者は、水存在下でのみ有効に機能するキラル  $ZnF_2$  触媒を用いることにより、これまで困難とされてきた水系溶媒中での触媒的不斉 Mannich 型反応や C=N 二重結合に対する触媒的不斉アリル化反応を実現した。本研究は、水を溶媒として用いる不斉反応開発の研究に新たな可能性を提供するものである。