

論文内容の要旨

題目： α, β -不飽和 *N*-アシルピロールを単座配位型エステル等価体
とした触媒的不斉 1,4-付加反応の開発

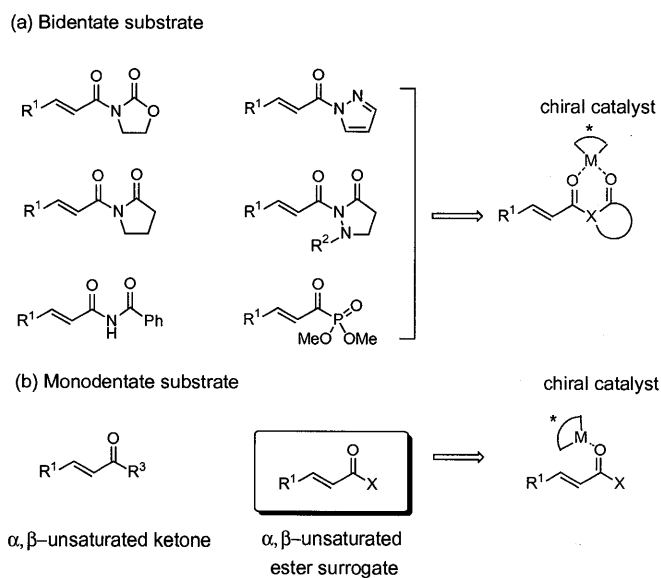
氏名：岡田 茂満

序

α, β -不飽和ケトンに対する求核剤のエナント選択的 1,4-付加型反応は、多くのグループにより成功例が報告されている。しかしながら、より有用性の高いと考えられる α, β -不飽和エステルに対する触媒的不斉 1,4-付加反応は、報告例が少なく、現在も大きな課題となっている。その理由としては、 α, β -不飽和エステル自体の反応性が α, β -不飽和ケトンに比べ低いことが挙げられる。

Figure 1. Various α, β -Unsaturated Ester Surrogates

こうした問題点を解決するため、これまでに、いくつものエステル等価体が考案されてきた (Figure 1)(a)。これらの化合物は、不斉ルイス酸触媒に 2 座配位し、不斉誘起されると考えられている。一方、 α, β -不飽和ケトンは (Figure 1)(b) に示すように単座配位形式をとると予想される。このため、 α, β -不飽和ケトンに対して最適化された不斉触媒は 2 座配位型のエステル等価体

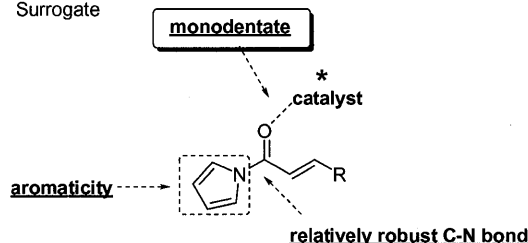


ではうまく機能しないことが多い。私は単座配位形式をとり、かつ高い反応性を有する α, β -不飽和エステル等価体を新規に開発することができるならば、従来、 α, β -不飽和ケトンに対して最適化された不斉触媒の多くを構造修飾することなくそのまま活用することが可能となり、エナンチオ選択的 1,4-付加反応において極めて有効な基質となると考え、研究に着手した。

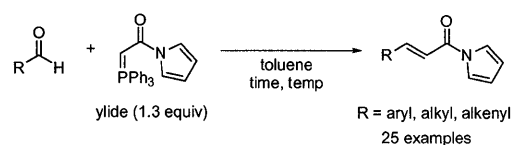
1) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの合成

私は、 α, β -不飽和 *N*-アシルピロールが Figure 2 に示す特性を兼ね備えていることに着目し、有効な単座配位型エステル等価体となるのではないかと考えた。新たに合成した Wittig 試薬を用いることで様々なアルデヒドとの反応により多種の α, β -不飽和 *N*-アシルピロールを効率よく合成するルートを確立した (Scheme 1)。

Figure 2. α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrrole as Monodentate Ester Surrogate



Scheme 1. Wittig Olefination of Various Aldehydes.



2) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの触媒

的不斉エポキシ化反応

柴崎研究室では、これまでにランタノイド-BINOL 錯体を触媒とした、 α, β -不飽和ケトン、 α, β -不飽和カルボン酸イミダゾリド、 α, β -不飽和カルボン酸アミドの触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功している。私は、 α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの反応性を検討すべく触媒的不斉エポキシ化への適用を試みた (Table 1)。配位子を H_8 -BINOL にした最良の触媒を用いると生成物の光学純度は 99% ee まで向上した。添加剤として

Table 1. Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction of α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrrole.

entry	Sm(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (x mol %)	ligand (x mol %)	additive (y mol %)	solvent	oxidant ^a	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
1	10	BINOL (10)	Ph ₃ As(O) (10)	THF	TBHP	0.5	93	94
2	5	BINOL (5)	Ph ₃ As(O) (5)	THF	TBHP	0.5	85	96
3	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ As(O) (5)	THF	TBHP	0.5	94	99
4	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (15)	THF	TBHP	0.5	84	94
5	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (50)	THF	TBHP	0.5	88	98
6	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (100)	THF	TBHP	0.5	85	97
7	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (15)	THF/toluene	TBHP	0.4	85	96
8	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (50)	THF/toluene	TBHP	0.5	92	99
9	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (100)	THF/toluene	TBHP	0.2	97	99
10	5	H ₈ -BINOL (5)	Ph ₃ P(O) (100)	THF/toluene	CMHP	0.2	91	>99.5

^a TBHP = *t*-BuOOH, CMHP = ^b Isolated yield. ^c Determined by Chiral HPLC analysis.

Table 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction of α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrrole with Reduced Catalyst Loading.

entry	Sm(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (x mol %)	H ₈ -BINOL (x mol %)	additive (y mol %)	MS 4A (mg/mmol)	conc. (M)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	5	5	Ph ₃ P(O) (100)	1000	0.1	0.2	97	99
2 ^a	1	1	Ph ₃ P(O) (100)	500	1	0.3	94	99
3 ^b	0.5	0.5	Ph ₃ P(O) (100)	250	1	0.6	100	97
4 ^b	0.2	0.2	Ph ₃ P(O) (100)	100	2	1	99	97
5 ^b	0.1	0.1	Ph ₃ P(O) (100)	100	2	2	90	96
6 ^b	0.1	0.1	Ph ₃ As(O) (0.1)	100	3	0.6	100	99
7 ^b	0.05	0.05	Ph ₃ As(O) (0.05)	100	3	1	100	98
8	0.02	0.02	Ph ₃ As(O) (0.02)	100	3	1.5	94	99

^a TBHP in decane was used. ^b Anhydrous TBHP in toluene (dried with MS 4A) was used.

は Ph₃As(O)あるいは Ph₃P(O)が有効であった。またクメンヒドロパーオキシドを酸化剤に用いても反応は良好に進行した。さらに触媒量の低減化を試みた結果、添加剤に Ph₃As(O)

を用いた場合には最高 0.02 mol %にまで低減化することに成功した。またこの際も反応は 1.5 時間で完結し触媒回転速度は 3000 /h 以上に達した。これは従来法の 1000 倍以上の結果である(Table 2)。

3) 連続的 Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応

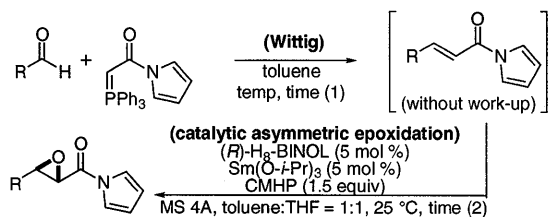
Wittig 反応は、反応時に廃棄物 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ を 1 当量産生する。一方、触媒的不斉エポキシ化反応において、 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ は、反応速度、反応選択性を向上させる有用な添加剤であることが知られている。私は、この 2 つの反応を連続してワンポットで行うことで Wittig 反応の副生物 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ を触媒的不斉エポキシ化反応の有用な添加剤として活用できないかと考え検討した。(Table 3) に種々のアルデヒドでの連続反応の結果を示した。各種アルデヒドから良好な化学収率と不斉収率にてエポキシドを得ることができた。

4) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールへのケトンの直接的触媒的不斉マイケル付加反応

単座配位型エステル等価体としての α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの有用性をさらに示すため、 Et_2Zn / linked-BINOL 錯体触媒による、ヒドロキシケトンの直接的触媒的不斉マイケル付加反応の検討をおこなった。 β 位に芳香環、またはヘテロ芳香環で置換された α, β -不飽和 *N*-アシルピロールを基質としたマイケル付加反応は、ジアステレオ選択性(81 / 19 —95 / 5)、収率(74-97%)、鏡像体過剰率(88-95%)と高い値を与えた(Table 4)。この反応は、最初の α, β -不飽和カルボン酸誘導体への直接的触媒的不斉マイケル付加反応である。

5) *N*-アシルピロールの官能基変換

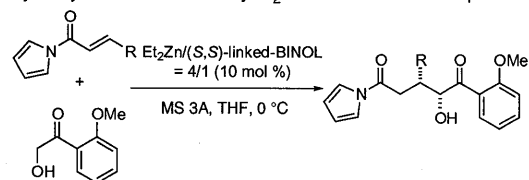
Table 3. Sequential Wittig-Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction



entry	aldehyde (R)	(Wittig)		(epoxidation)		yield (%)	ee (%)
		temp (°C)	time (h)	temp (°C)	time (h)		
1	C ₆ H ₅ -	100	48	0.5	96	>99.5	
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	100	48	2.5	92	99	
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	100	24	0.5	100	99	
4 ^a	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -	110	84	0.5	87	98	
5 ^a	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ -	100	24	0.5	83	97	
6	2-naphthyl-	100	48	2	100	99	
7	1-naphthyl-	100	48	0.5	85	99	
8	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	80	24	0.5	84	97	
9	PMBOC(CH ₂) ₂ -	80	24	0.5	91	97	
10	CH ₂ =CH(CH ₂) ₃ -	100	25	0.5	82	96	
11	<i>cyclo</i> -hexyl	100	72	2	75	98	
12	CH ₃ C(O)CH ₂ CH ₂ -	80	36	0.5	93	96	
13 ^{a,b}	<i>trans</i> -CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH-	100	72	2	72	96	

^a TBHP was used as oxidant. ^b 10 mol % catalyst was used.

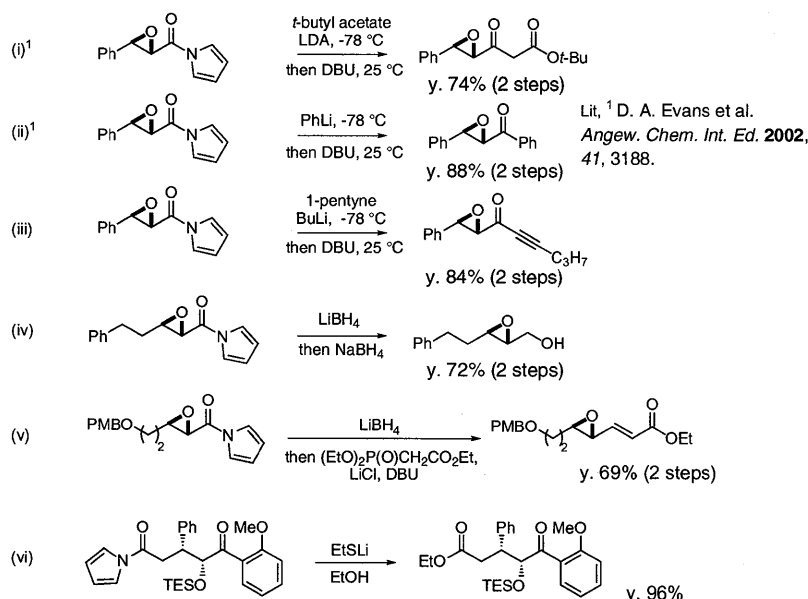
Table 4. Direct Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Hydroxyketone Promoted by Et₂Zn/linked-BINOL Complex.



entry	R	time (h)	dr (<i>syn/anti</i>)	yield (%)	ee (%)
1		17	91/9	85	91
2		12	93/7	82	93
3		24	95/5	77	95
4		13	91/9	94	93
5		12	89/11	84	90
6		13	86/14	93	88
7		17	90/10	80	90
8		17	95/5	74	90
9		13	81/19	97	90
10	BOMO	12	69/31	89	73

α, β -不飽和 *N*-アシルピロールが単座配位型エステル等価体として高い反応性を示すことが確認されたが、一方で、*N*-アシルピロール基が容易に変換することができなければその有用性は十分とは言えない。そこで各種変換反応を検討した (Scheme 2)。まず Evans らの方法を用いて、炭素求核剤との反応を検討した。 sp^3, sp^2, sp 炭素アニオンからエポキシケトン類を 74 から 88%で得ることができた。また段階的に還元処理をおこなうことで、エポキシアルコールが 72%の収率で得られた。 $LiBH_4$ で還元して得られる中間体を、Masamune-Roush の条件での Horner-Wadsworth-Emmons 反応をおこなうことで、エポキシ不飽和エステルへ変換できた。またエタノール溶媒中、 $EtSLi$ を共存させることでエチルエステルに 96%で変換できた。また、天然物合成の既知フラグメント合成への応用も行った。

Scheme 2. Transformations of *N*-Acylpyrrole Unit.^a



^a Conditions: (i) *t*-butyl acetate, LDA, THF, -78 °C, 10 min; then DBU, CH_2Cl_2 , 25 °C, 20 min, y. 74% (2 steps); (ii) PhLi, THF, -78 °C, 10 min; then DBU, CH_2Cl_2 , 25 °C, 20 min, y. 88% (2 steps); (iii) *n*-BuLi, 1-pentyne, THF, -78 °C, 10 min; then DBU, CH_2Cl_2 , 0 °C, 10 min, y. 84% (2 steps); (iv) $LiBH_4$, THF, 0 to 25 °C, 1 h; then $NaBH_4$, 25 °C, 4 h, y. 72% (2 steps); (v) $LiBH_4$, THF, 25 °C, 5 min; then $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, LiCl, DBU, 25 °C, 4 h, y. 69% (2 steps); (vi) $EtSLi$, EtOH, 25 °C, 2 h, y. 96%.

結語

- α, β -不飽和 *N*-アシルピロールが単座配位型の α, β -不飽和エステル等価体であることを触媒的不斉マイケル付加型反応の実例をもとに示した。また α, β -不飽和ケトンで展開された、不斉触媒反応系が、適用できることを見出した。
- 触媒的不斉エポキシ化反応については、
 - 触媒量の低減化に成功した(最高 0.02 mol %)。
 - より温和で安全性の高い CMHP を酸化剤に用いることが可能となった。
 - 連続的 Wittig-触媒的不斉エポキシ化の開発に成功し、アルデヒドからワンポットでの光学活性エポキシドの合成が可能となった。
- 基質として α, β -不飽和エステル等価体を用いた初めての直接的触媒的不斉マイケル付加反応に成功した。
- N*-アシルピロールの官能基変換をおこない、エステル等価体としての有用性を示した。また天然物フラグメント合成への応用をおこなった。