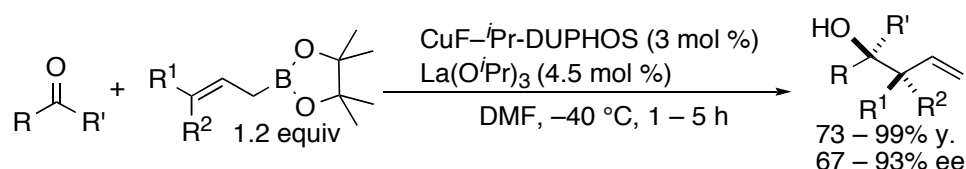


審査の結果の要旨

氏名 和田 麗子

アルデヒドに対する触媒的不斉アリル化反応は数多く知られているが、ケトンではアルデヒドと比較して反応性が低く、またカルボニル炭素に結合した二つの置換基の立体的な差異が小さいため、反応性およびエナンチオ選択性に優れたケトンに対する触媒的不斉アリル化反応は数例しか報告されていない。既存の報告例では 20-30 mol % の触媒存在下、反応性の高いアリルスズを用いる必要があった。合成的な有用性という観点からは高い触媒量や毒性の高いスズ試薬を用いることは好ましいとはいえない。そこでこれらの問題点を解決するべく、研究を行った。

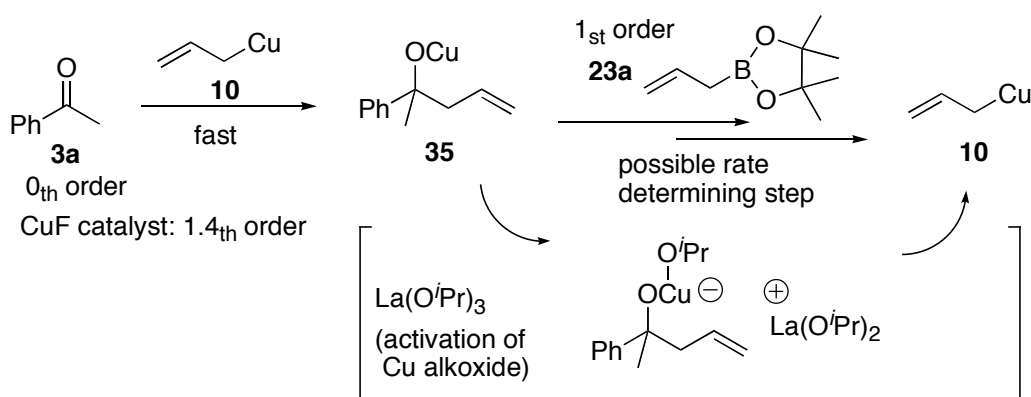
【アリルボロネートを用いた触媒的不斉アリル化の開発】アリルトリメトキシシランを用いた触媒的不斉アリル化では 15 mol % の触媒量が必須であったが、アリル化剤としてアリルボロネートを用いることにより、3 mol % にまで触媒量を低減化することに成功した。すなわち、3 mol % の $\text{CuF}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と 6 mol % の (R,R) - i -Pr-DUPHOS から調製される CuF 触媒に対して 4.5 mol % の $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を添加すると、反応時間が大幅に短縮された。同じ反応条件下でアリルトリメトキシシランを用いても痕跡量の生成物しか得られなかったことから、 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の添加効果はアリルボロネートを用いた反応に特徴的であることがわかった。さらに基質一般性の検討を行った結果、アリルトリメトキシシランを用いた場合と比較して同程度あるいは高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。また、クロチルボロネートを用いたケトンのクロチル化は、 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 非存在下では全く進行しなかったのに対し、 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 存在下では速やかに進行し、最高 93% ee で目的物が得られた。本クロチル化はケトンの触媒的不斉クロチル化のはじめての例である。



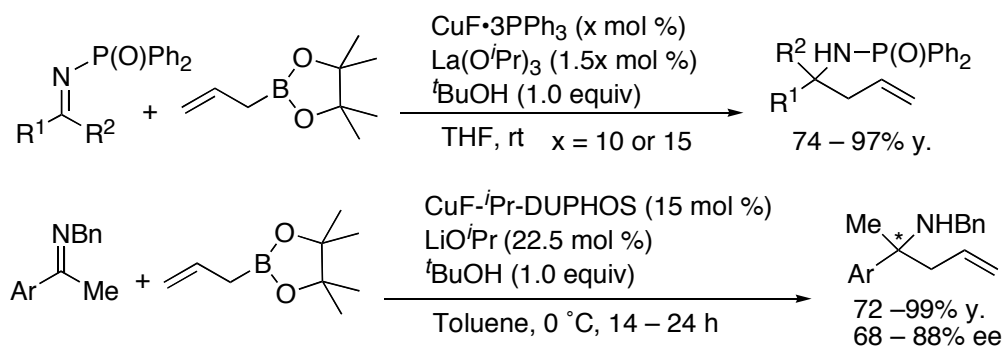
【反応機構解析 1：活性種の解明】アリルボロネートを用いた場合に、アリルシランを用いた場合と同様の不斉収率で生成物が得られたこと、およびアリルトリブチルスズを用いてもアセトフェノンから 81% ee の生成物が得られた（アリルボロネートおよびアリルシランからはそれぞれ 81% ee、82% ee の生成物が得られた）ことから、本反応の活性種はアリル銅であることが強く示唆される。また、アリルボロネートと CuF の混合溶液の $^{11}\text{B-NMR}$ 解析により、ジアルコキシフルオロボレートおよびフルオロボロネートに相当するピークが観測されたことから、本反応の活性は以下のような機構で生成すると考えている。

【反応機構解析 2： $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の役割と想定触媒サイクル】 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の非存在下で速度論実験を行った結果、本反応の初速度はケトンに対して 0 次、アリルボロネートに対して 1.0 次、 CuF に対して 1.4 次であることが明らかとなった³。従って、アリル銅のケトンに対する付加は速やかに進行し、本反応の律速段階は付加後のアリル銅の再生過程であることが示唆された。 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を添加することにより反応が劇的に促進されること、および $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ がエナンチオ選択性に大きく影響を与えないことから、 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ はアリル銅のケトンに対する付加の遷移状態には関与せず、律速段階である触媒再生の過程を促進していることが示唆される。 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ が付加段階に関与しないことは次の実験からも支

持される。すなわち、 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ と (*R*)-または(*S*)-BINOL を 1:1 で混合して得られるキラルな La-アルコキシドは $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ と同様のエナンチオ選択性にて生成物を与えた。次に $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の反応加速メカニズムを明らかにする目的で、特に反応系中に共存する二つの金属である B または Cu との相互作用の有無を調べるべく、NMR 解析を行った。 ^{11}B NMR においてアリルボロネートのピークは $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を添加しても変化しなかった。それに対し、 ^{31}P NMR においては $\text{CuF}\cdot 3\text{PPh}_3$ のピーク (-7 ppm) は $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の添加により消失し、新たに二つのピーク (-9.5 ppm, 3.7 ppm) を与えた。現在のところ、これら二つのピークはキュープレート種に起因すると考えている。すなわち、キュープレート種が生じることにより、ボロネートへのフッ素アニオンの転移が促進され、アリル銅の生成が加速されると考えられる。同様に、触媒サイクル中において $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ は中間体 **35** と反応し、キュープレートを生成することにより銅アルコキシドを活性化し、リガンド交換による **10** の再生を促進している。このように、本反応は三つの金属間での選択的なりガンド交換により効率的に進行することが示唆された。



【ケ
ミンに対する触媒的アリル化反応の開発】触媒的不斉反応への展開を目指し、はじめにラセミ体の合成の反応条件を確立した。基質としては脂肪族イミンやヘテロアロマティックイミンの合成が容易であり、安定で取り扱いが容易なジフェニルホスフィノイルイミンを選択した。反応条件の検討を行った結果、触媒量の CuF と $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 存在下、アリルボロネートを用い、さらに $t\text{BuOH}$ を添加することで高い収率、基質一般性で目的物が得られた。本反応は現在知られている反応のうち、最も一般性の高い、ケトイミンの触媒的アリル化反応である。また、*N*-ベンジルイミンを用いることで 88% ee の生成物が得られた。



以上の結果は医薬合成に重要な知見である。博士（薬学）に十分相当すると判断した。