

## 論文の内容の要旨

論文題目 希土類錯体を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の触媒的不斉エポキシ化反応及びシクロプロパン化反応の開発

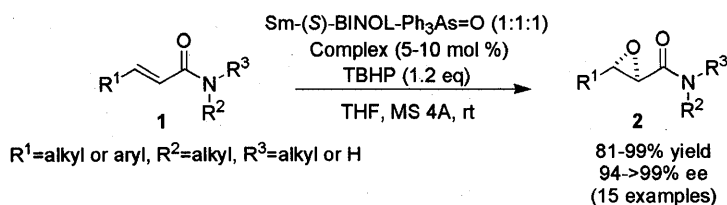
氏名 筧 広行

### 1. $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応の開発

光学活性エポキシドは重要なキラルビルディングブロックの一つであり、種々の変換を施すことで様々な有用合成中間体への誘導が可能である。そのため光学活性エポキシドの高効率的、高選択的の合成法の開発は有機合成化学におけるきわめて重要な課題の一つとなっている。

私は本学修士課程において、一般的に最も反応性が低いといわれている $\alpha,\beta$ -不飽和アミドが、希土類 (rare-earth = RE) -BINOL 錯体に対し、例外的に高い反応性を示すことを見出した。実際に種々の条件検討を行ったところ

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides Using Sm-(S)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) Complex



Sm-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体が最もよい結果を示すことを見出し、広範な基質一般性を有する $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応の系を確立した (Scheme 1) <sup>1)</sup>。

私は博士課程では、その変換の多様性により、 $\alpha,\beta$ -エポキシアミドと比べても、より有用なキラルビルディングブロックであるといえる $\alpha,\beta$ -エポキシエステルの効率的合成法を目指し検討を開始することとした。

## 1-1. BINOL 配位子を用いた $\alpha$ , $\beta$ -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応の開発<sup>2)</sup>

私は、まず始めに $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの系でよい結果を与えた RE-BINOL 錯体を用い検討を行った。 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの系においては、中心金属の選択による、ルイス酸性の調節が鍵であった。そこで私は $\alpha,\beta$ -不飽和エステルにおいても中心金属の選択が鍵になるのではないかと考え、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **3a** を用い検討を行った。Table 1 の Entries 1-6 に示すように種々の RE-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  (1:1:1) 錯体を検討したところ、希土類金属の中でも特に高いルイス酸性を有する Y を用いた際に、収率は 50% と中程度であるものの、99% ee ときわめて高い不斉収率で目的のエポキシド **4a** を得ることに成功した。私は、更なる反応性の改善を目指し、触媒の添加剤についての検討を行った。添加剤として  $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  に比べて配位能の弱い  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  を用いても Entry 7 に示すように、同様の結果が得られた。この結果を受け  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  の当量を検討したところ、Entries 8-9 に示すように中心金属に対して 2-3 倍量の  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  を加えた際に不斉収率を保ったまま 87-88% と良好な収率で目的のエポキシドを得ることができた。

Table 1. Optimization of reaction conditions using RE-(S)-BINOL complexes

Entry	RE	Additive (x mol %)	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1	La	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	24	41	89
2	Pr	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	24	58	88
3	Sm	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	24	47	81
4	Gd	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	24	66	78
5	Dy	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	24	69	85
6	Y	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (10)	42	59	99
7	Y	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (10)	24	53	98
8	Y	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (20)	24	87	97
9	Y	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (30)	24	88	96

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC.

この最適化した条件を用い、種々の $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **3a-3g** に適用した (Table 2)。その結果 Entries 1-5 に示すように、種々の  $\beta$ -アルキル置換の $\alpha,\beta$ -不飽和メチルエステル **3a-3e** から、目的の光学活性エポキシド **4a-e** を 66-87%、93-97% ee と良好な結果で得ることに成功した。また、本反応は酸化剤の 1,4-付加反応を介して進行するために、**3c-d** のように基質内部に炭素-炭素二重結合やカルボニル基を有する基質に対しても適用できるという点は既存の触媒系<sup>3)</sup>に対する大きなメリットである。ところが、この Y-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  (1:1:2) 触媒系はエチルエステル **3f** を用いると大きく不斉収率が低下してしまう (Entry 6)、また、 $\beta$ -アリール置換の基質 **3g** に対する反応性が低い (Entry 7) という大きな問題点が残っている。

Table 2. Catalytic asymmetric epoxidation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters using Y-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  (1:1:2) complex

Entry	substrate R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Amount of cat. (x mol %)	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1	Ph-CH <sub>2</sub> -CH=CH-	Me <b>3a</b>	10	24	87	97
2	Ph-CH <sub>2</sub> -CH=CH-	Me <b>3b</b>	10	40	66	96
3	Ph-CH=CH-	Me <b>3c</b>	10	48	70	96
4	Ph-C(=O)-CH=CH-	Me <b>3d</b>	15	48	72	96
5	Ph-C(=O)-CH=CH-	Me <b>3e</b>	15	40	72	93
6	Ph-CH=CH-	Et <b>3f</b>	10	42	89	71
7	Ph-CH=CH-	Me <b>3g</b>	10	72	36	95

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC.

1-2. 効率的な  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応の開発を指向した新規 Biphenyldiol 型配位子の開発<sup>4)</sup>

私は、1-1の結果を受け、より基質一般性の広い  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応の確立を目指し、検討を開始した。Figure 1は RE-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) 錯体を用いた際の想定遷移状態を示したものである。この遷移状態から判断すると、BINOLの中心金属から見て外側のフェニル基は不斉誘起に大きく影響しておらず、右に示すようなより立体的に小さい biphenyldiol 型配位子<sup>5)</sup>を用いれば、基質の触媒への配位を促すことによって、不斉収率を保ったまま触媒の反応性を向上させることができると考え検討を開始することとした。

実際に、桂皮酸メチル **3g** を基質として、種々の炭素鎖をリンカーとした biphenyldiol 型配位子 **7a-7e** を用い検討を行ったところ、炭素数 5 から 7 の適切な長さの炭素鎖で結ばれた配位子 **7b-d** を用いた触媒が、BINOL を用いた際に比べて Y(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> 由来の *i*-PrOH によるトランスエステル化体 **5g** 及び TBHP 由来の *t*-BuOH によるトランスエステル化体 **6g** を含め 2 倍程度のエポキシ体を与えることを見いだした (Table 3, Entries 3-5)。

しかし、配位子を配位子群 **7** に変えるだけでは不十分であったので、配位子に関して更なる検討を行った。ESI-MS 測定等の反応解析実験の結果から、RE-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体や RE-**7**-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体は、系中で錯体のオリゴマー化を起しており、反応活性種の発生が大部分抑制されていると考えた。そこで、配位子の極性を高めることによって、錯体の会合状態が解けるのではないかと考え、ジエチレンエーテルをリンカーとした配位子 **8** を合成した。すると、Table 3 に示すように反応性の大きな改善が見られた。配位子 **8** を用いた触媒は触媒量を 2 mol % まで減じても、十分に進行し、また副生成物であるトランスエステル化体の生成が抑えられた形で、高い収率で目的のエポキシド **4g** を得ることができた (Table 3, Entry 10)。

Figure 1. Possible transition state of catalytic asymmetric epoxidation

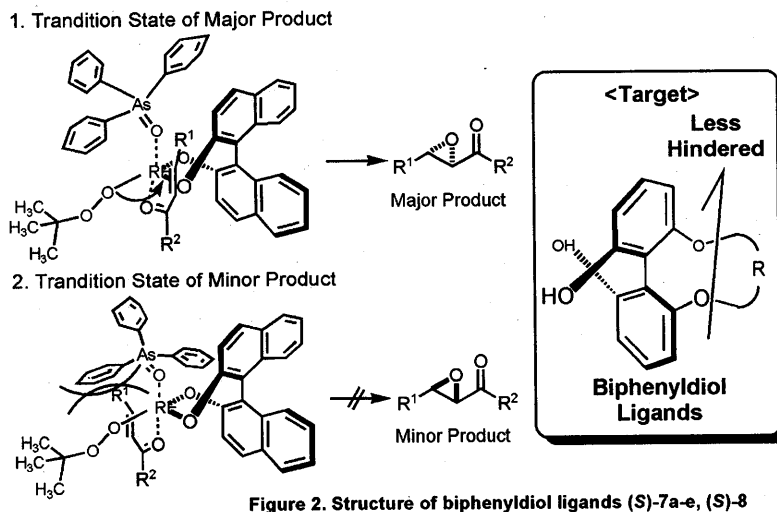


Figure 2. Structure of biphenyldiol ligands (S)-**7a-e**, (S)-**8**

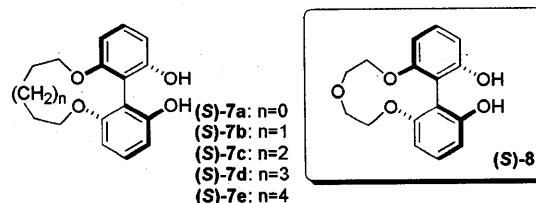


Table 3. Ligand effects of catalytic asymmetric epoxidation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ester **3g** using Y-ligand-Ph<sub>3</sub>As=O(1:1:1) complex

Entry	Ligand	Amount of cat. (x mol %)	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> of		Total Yield of epoxides (%)	ee <sup>[b]</sup> of T.M. <b>4g</b> (%)
				T.M. <b>4g</b> (%)	<b>5g + 6g</b> (%)		
1	(s)-BINOL	10	72	36	5	41	95
2	<b>7a</b>	10	144	4	14	18	92
3	<b>7b</b>	10	120	45	26	71	98
4	<b>7c</b>	10	120	49	33	82	99
5	<b>7d</b>	10	110	64	14	78	98
6	<b>7e</b>	10	110	28	30	58	98
7	<b>8</b>	10	48	61	25	86	99
8	<b>8</b>	5	48	65	21	86	99
9	<b>8</b>	3	48	79	11	90	99
10	<b>8</b>	2	60	81	8	89	99

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC.

また、Y-(S)-8-Ph<sub>3</sub>As=O 触媒はエステル部分がエチルエステルになった基質 **3g** に対しても問題なく適用できた (Table 4, Entry 1)。また、酸化剤を Slow Addition することで触媒量を 1 mol % まで減じて問題なく反応が進行することが分かった (Entry 3)。さらに、最適化した触媒を種々の β-アリール置換の α, β-不飽和エステル **3i-3r** に適用した。すると立体的に大きなナフチル基を有する基質 **3i**, **j** やベンゼン環上に電子吸引基や電子供与基を有する基質 **3k-3o** から高収率、高立体選択的に目的のエポキシド **4i-4o** を得ることに成功した

(Entries 4-10)。また、本反応は、**3p-r** に示すようなヘテロ環を有する基質に対しても適用でき、これまでに開発されてきた α, β-不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応<sup>3)</sup> と比べて大きなメリットを有していると考えられる。

本 Y-(S)-8-Ph<sub>3</sub>As=O 触媒は、5-10 mol % と若干多めの触媒量を必要とするが、β-アルキル置換の α, β-不飽和エステル **3s-3v** にも適用できた (Table 5)。特に基質内部に炭素-炭素二重結合を有する基質 **3t** やケトン **3u** を有する基質を用いても官能基選択的にエポキシ化反応が進行し目的のエポキシドを得ることができるというのは大きなメリットである (Entries 3,4)。

また、本触媒を用いた際には、Y-(S)-BINOL-Ph<sub>3</sub>P=O (1:1:2) 触媒系を用いた際と異なり、エステル部分がエチルエステルになっても、不斉収率の低下は見られず良好な不斉収率で生成物を得ることができた

Table 4. Catalytic asymmetric epoxidation of β-aromatic α,β-unsaturated esters using Y-(S)-8-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) complex

Entry	Substrates Aryl	Amount of Cat. (x mol %)	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1	Ph	<b>3h</b>	2	36	89
2 <sup>[c]</sup>			2	45	94
3 <sup>[c]</sup>			1	48	86
4	2-naphthyl	<b>3i</b>	2	24	89
5	1-naphthyl	<b>3j</b>	5	40	62
6	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3k</b>	2	20	92
7	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3l</b>	2	24	90
8	<i>p</i> -Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3m</b>	2	24	89
9	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3n</b>	5	24	84
10	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3o</b>	5	45	74
11		<b>3p</b>	5	27	78
12		<b>3q</b>	3	24	93
13		<b>3r</b>	3	24	97

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC. [c] 4 mol % of Ph<sub>3</sub>P=O as an additive was used instead of Ph<sub>3</sub>As=O. [d] 1.05 equiv of TBHP was used. TBHP (0.2 equiv) was added in one-portion, and then additional TBHP (0.85 equiv) was slowly added over 24 h.

Table 5. Catalytic asymmetric epoxidation of β-aliphatic α,β-unsaturated esters using Y-(S)-8-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) complex

Entry	Substrates Alkyl	Amount of Cat. (x mol %)	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1		<b>3s</b>	10	47	89
2 <sup>c</sup>			5	48	80
3		<b>3t</b>	10	71	81
4		<b>3u</b>	10	42	78
5		<b>3v</b>	10	66	81

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC. [c] 10 mol % of Ph<sub>3</sub>P=O as an additive was used instead of Ph<sub>3</sub>As=O.

## 2. $\alpha$ , $\beta$ -不飽和ケトンの触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発

光学活性シクロプロパン骨格は、数多くの医薬品及び天然物に含まれる合成化学的に重要な化合物群である。 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質とした、触媒的不斉シクロプロパン化反応としては MacMillan らによるイミニウム触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの触媒的シクロプロパン化反応が唯一の報告例<sup>6)</sup>であり、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンを経験した反応は報告されていない。そこで、私は $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対する、触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発に着手した。

私は、求核剤として Corey, Chaykovsky によって報告されている<sup>7)</sup> dimethylsulfoxonium methylide を用い、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンを経験した際に、ルイス酸-ルイス酸複合金属触媒を用いれば不斉誘起が可能ではないかと考えた。触媒としてはルイス酸-ルイス酸複合金属触媒として働く<sup>8)</sup>と考えられる La-Li-biaryl (1:3:3) 錯体を用いることとした。

種々検討の結果、添加剤として NaI を加えることで La-Li-biaryl (1:3:3) 触媒による不斉誘起が起こることを見出した。またその不斉収率は biaryl 配位子の構造によって大きく異なり、興味深いことに BINOL を配位子として用いた際には生成物 **10** はほぼラセミ体であったが、biphenyldiol 型配位子を用いた際に光学活性な生成物 **10** が得られた。また、その不斉収率は配位子のリンカー長に大きく依存し、biphenyldiol 型配位子 **7b** を用いた際に最も高い不斉収率で生成物が得られることを見出した (Table 6)。

現在更なる反応性、立体選択性及び基質一般性の向上に向けて検討中である。

Table 6. Ligand effects of catalytic asymmetric cyclopropanation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketone **9** using La-Li-ligand(1:3:3) complex

dimethylsulfoxonium methylide

Entry	Ligand	Linker	t (h)	Yield <sup>[a]</sup> (%)	ee <sup>[b]</sup> (%)
1	(s)-BINOL	-	72	71	1
2	<b>7a</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	16	64	48
3	<b>7b</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	32	58	82
4	<b>7c</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	80	52	38
5	<b>7d</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	20	53	18
6	<b>8</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	20	60	66

[a] Isolated yield of analytically pure compound. [b] Determined by chiral HPLC.

### [参考文献]

- Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544-14545.
- Kakei, H.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J. Early View*.
- (a) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792. (b) Furutani, T.; Imashiro, R.; Hatsuda, M.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4599. (c) Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martinez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323.
- Kakei, H.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8962-8963.
- Biphenyldiol型配位子の合成に関して Harada, T.; Tuyet, T. M. T.; Oku, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1319.
- Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867.
- Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419.