

論文の内容の要旨

論文題目 アルカリ土類金属を用いる高効率の触媒反応の開発

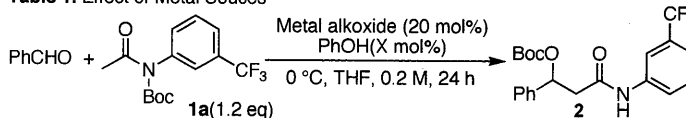
氏名 齋藤 奨

近年の有機合成化学の分野において、用いる反応試剤や触媒量の低減化は原子および反応効率の観点から非常に重要である。また、これまでに多段階の工程数を経なければ得られなかった化合物を、より短工程で効率的に得る新規手法の開発も同時に重要な研究分野である。筆者は、これまでに報告例の無かった触媒量の塩基のみを用いるアミドのアルデヒドやイミンへの触媒的1,2-付加反応の開発、および新規キラルカルシウム錯体を触媒として用いる、グリシン誘導体の α,β -不飽和カルボニル化合物への触媒的不斉1,4-付加反応と[3+2]付加環化反応の開発研究を行った。

1. アミドのアルデヒドへの触媒的アルドール反応の開発¹⁾

アルドール反応は、 β -ヒドロキシカルボニル化合物を最も効率的に合成する有用な手法の一つである。これまでに、珪素エノラートを用いる向山アルドール反応が報告されて以来、数多くの触媒的不斉合成反応が報告されてきた。しかしながら、原子効率や反応効率などを考慮に入れると、必ずしも満足できる結果が得られない場合もあった。近年、これらの点を考慮してケトンを直接基質として用いるアルドール反応が報告され、収率および選択性のみならず原子効率をも満足させる反応が開発されてきたが、基質一般性において問題がある場合もあった。一方で、エステルやアミドなどの基質においてはケトンと異なりカルボニル基の α 位プロトンの酸性度が低くエノール化させにくいいため、これまでにこれら基質を用いたいわゆる直接型のア

Table 1. Effect of Metal Sources



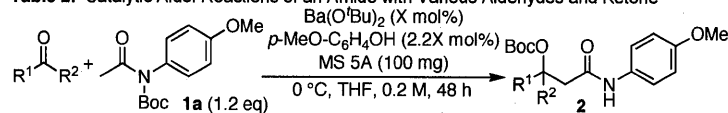
Entry	Metal alkoxide	PhOH (X mol%)	Yield (%)
1	Y(O ⁱ Pr) ₃	66	N.R.
2	La(O ⁱ Pr) ₃	66	N.R.
3	Mg(O ⁱ Pr) ₂	44	10
4	Ca(O ⁱ Pr) ₂	44	28
5	Sr(O ⁱ Pr) ₂	44	33
6	Ba(O ⁱ Bu) ₂	44	50

ルドール反応の報告例はなかった。そこで筆者は、アミドを基質として用いることを計画し、アルデヒドとの直接型アルドール反応の検討を行った。まず始めに、アミドとして *N*-Boc アセトアニリド誘導体を用いることとした。反応を検討したところ、アルカリ土類金属を用いたときに反応が進行することが分かり、さらに得られてきた生成物を分析した結果、Boc 基が窒素から酸素へと転移していることが明らかとなった (Table 1)。反応条件を最適化した結果、最終的に小過剰量のアミドを用いるだけで目的物が高収率で得られることを明らかとした。また、基質一般性の検討の結果、芳香族アルデヒドだけではなく、 α,β -不飽和アルデヒドや複素環アルデヒド、収率は中程度ながら脂肪族アルデヒドに対しても反応が進行することを明らかとした (Table 2)。

一方で、プロピオン酸アミドを基質として用いるとジアステレオ選択的な反応が期待できるが、これまでに開発されてきたケトンの直接型アルドール反応の例において、高いジアステレオ選択性が期待できるのは α -ヒドロキシケトンの場合がほとんどであり、ヘテロ原子で置換されていない基質を用いる高ジアステレオ選択的な反応の開発が望まれていた。実際に、アミド **1b** を調製して検討に用いたところ、良好な選択性で目的物が得られることが分かった。反応条件の最適化を行ったところ、収率 87%、*syn/anti* = 5/95 の選択性で目的物が得られることを明らかとした (Table 3)。さらに基質一般性の検討を行った結果、幅広い基質が適用可能であることを明らかとし、さらに触媒量は 2 mol% まで低減化可能であった (Table 4, entry 4 in parenthesis)。

現在想定している触媒サイクルを Figure 1 に示す。本反応ではアミド α 位の

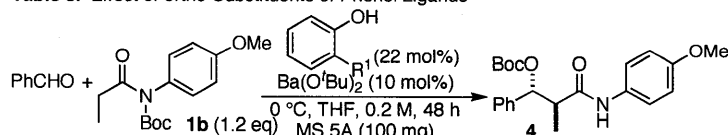
Table 2. Catalytic Aldol Reactions of an Amide with Various Aldehydes and Ketone



Entry	RCHO	R ³	catalyst (X mol%)	Yield (%)
1 ^{a,c}		R ³ = OMe	10	quant
2		R ³ = CH ₃	10	95
3		R ³ = H	10	98
4 ^{a,b}		R ³ = H	5	83
5		R ³ = Cl	10	83
6		1-Naphthyl	10	98
7		2-Naphthyl	10	92
8		2-Furaldehyde	10	86
9		3-Furaldehyde	10	90
10			10	90
11	(<i>E</i>)-PhCH=CHCHO		10	83
12 ^c	^t BuCHO		10	83
13 ^{b,d}	ⁿ HexCHO		10	45
14 ^{b,d}	CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CHO		10	45
15			10	85

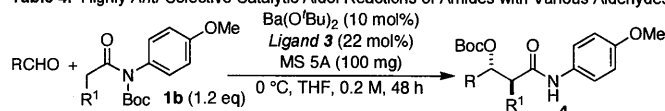
^a 72 h. ^b R.t. ^c -20 °C. ^d In DME.

Table 3. Effect of *ortho*-Substituents of Phenol Ligands



Entry	R ¹	Yield (%)	dr (<i>syn/anti</i>)
1	H	81	17/83
2	H (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ OH)	87	13/87
3	Me	98	8/92
4	ⁱ Pr	68	5/95
5	^t Bu	61	4/96
6	Ph	99	6/94
7	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ (3)	87	5/95
8	2,6-Dimethylphenol	64	2/98

Table 4. Highly *Anti*-Selective Catalytic Aldol Reactions of Amides with Various Aldehydes



Entry	Aldehyde	R ²	R ¹	dr (<i>syn/anti</i>)	Yield (%)
1		R ² = H	Me	5/95	87
2 ^{a,b}		R ² = H	ⁱ Pr	4/96	82
3		R ² = Me	Me	2/98	85
4		R ² = OMe	Me	3/97(3/97)*	91(70)*
5			Me	2/98	75
6			Me	2/98	97
7		1-Naphthyl	Me	4/96	74
8		2-Naphthyl	Me	7/93	71
9			Me	10/90	72
10 ^c	(<i>E</i>)-PhCH=CHCHO		Me	17/83	86
11	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CCH ₃ CHO		Me	2/98	72
12 ^a	ⁿ HexCHO		Me	2/98	41

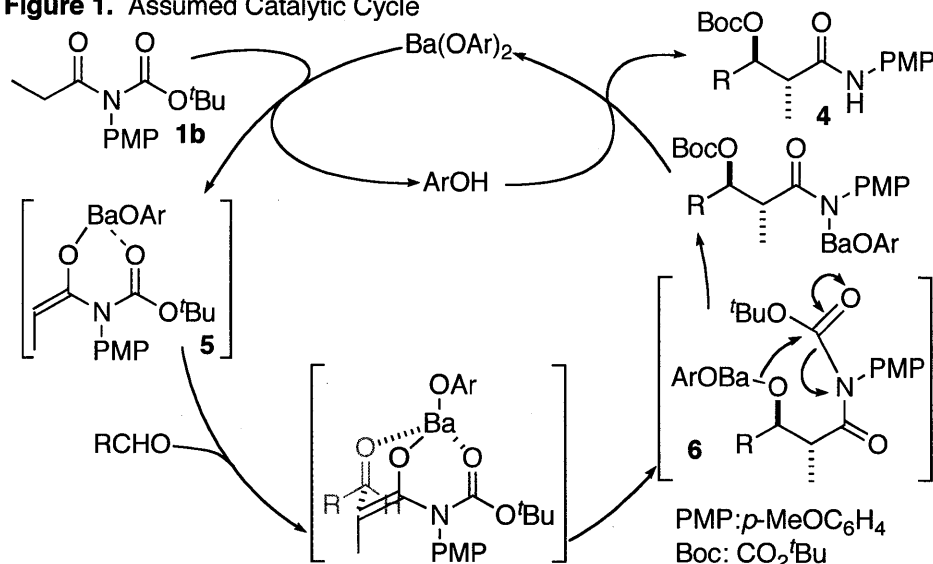
^a R.t. in DME. ^b Relative configuration was assigned by analogy.

^c 2,6-Dimethylphenol was used instead of ligand 1.

* The result using 2 mol% catalyst is in parenthesis (72 h).

プロトンがフェノール誘導体を経て、最終的にアミドのプロトンへと移動する極めて効率的なプロトン移動反応が実現していると考えている。

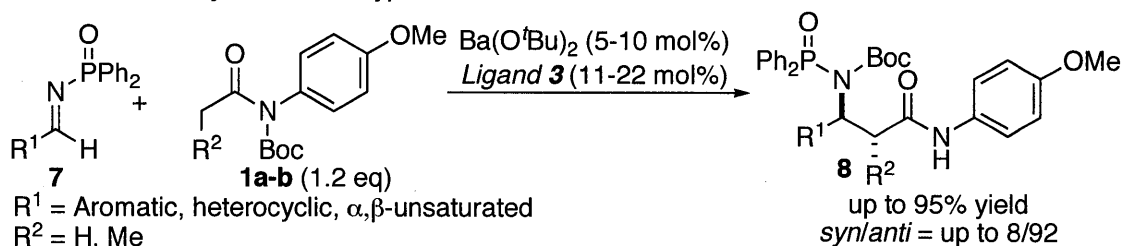
Figure 1. Assumed Catalytic Cycle



2. アミドのイミンへの触媒的 Mannich 型反応の開発²⁾

次に、アミドとイミンとの触媒的 Mannich 型反応の開発を行った。この場合、イミン窒素上の置換基が反応性に大きな影響を与え、スルフォニルやジフェニルホスフォニル(DPP)イミンの場合に反応が進行することを明らかとした。反応は DMSO 等の極性溶媒中でより円滑に進行することが分かり、最終的に高収率で目的物が得られることが分かった。また、基質一般性の検討の結果、様々なイミンに対して有効であることを見いだした。この場合にもプロピオン酸アミドを用いることによって、ジアステレオ選択的な反応へと展開可能であることも明らかとした(Scheme 2)。

Scheme 2. Catalytic Mannich-type Reactions of Amides with *N*-DPP imines



3. 新規キラルカルシウム錯体を触媒として用いる触媒的不斉 1,4付加反応の開発

グリシン誘導体と α,β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉 1,4付加反応は、光学活性なグルタミン酸誘導体を直接的に得る最も効率的な手法の一つである。これまでに、主に相関移動触媒を用いた触媒系が開発されてきているが、ほとんどの反応において過剰量の塩基および求電子剤を用いなければならない、原子効率の観点からは必ずしも十分に満足できる反応系ではなかった。筆者はこの点を改善することを目的に、用いる金属としてアルカリ土類金属に着目し開発検討を行った。グリシンエステル誘導体とアクリル酸エステルとの触媒的 1,4付加反応を検

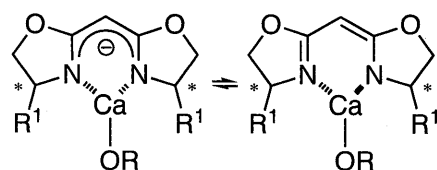
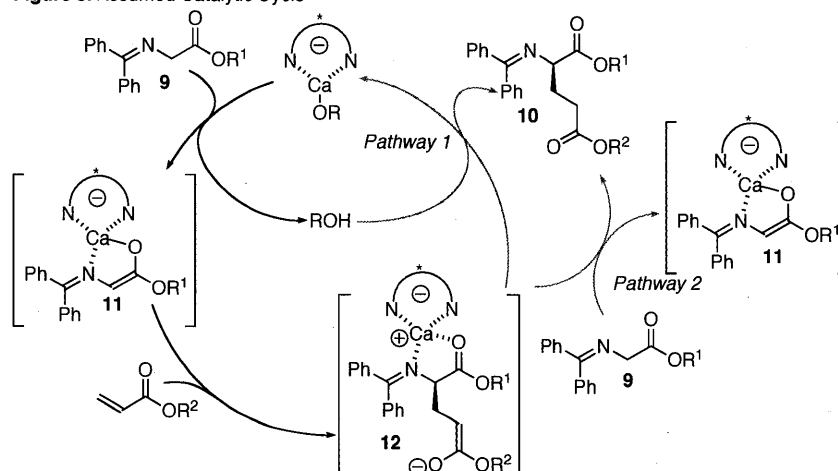


Figure 2 Assumed structure of chiral catalyst

した。筆者はこの点を改善することを目的に、用いる金属としてアルカリ土類金属に着目し開発検討を行った。グリシンエステル誘導体とアクリル酸エステルとの触媒的 1,4付加反応を検

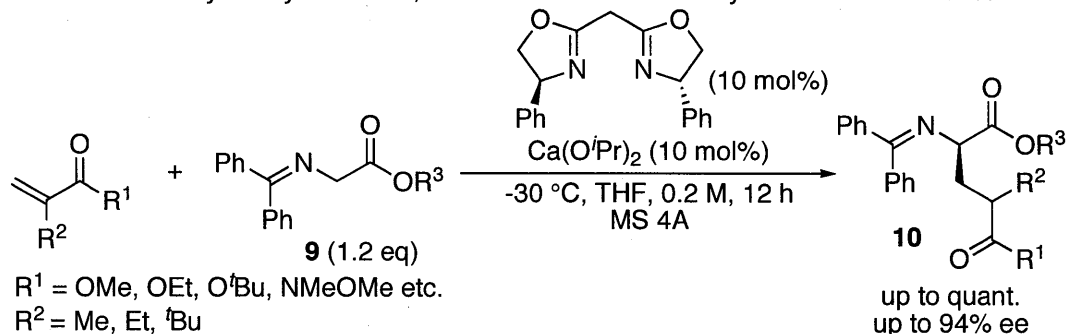
討したところ、カルシウム、ストロンチウム、およびバリウムアルコキッドが有効に機能することを見いだした。さらに、不斉反応へと展開し光学活性なメチレン架橋型ビスオキサゾリン配位子が有効に機能することを見いだした (Figure 2)。反応条件の最適化を行った結果、最高で収率 88%、光学収率 94% で目的物が得られることを明らかとした。

Figure 3. Assumed Catalytic Cycle



想定される触媒サイクルを Figure 3 に示す。キラルカルシウム錯体がグリシン誘導体 **9** をエノール化させ、キラルカルシウムエノラート **11** が生成する。これが α,β -不飽和カルボニル化合物と反応してエノラート **12** が生成する。このエノラート **12** が系中のアルコールと反応する (pathway 1)、もしくはグリシン誘導体を脱プロトン化する (pathway 2) ことで生成物 **10** を与え、触媒が再生しているものと考えている。この反応では、触媒量の塩基のみで反応が進行し、非常に興味深い反応開発が行えたのではないかと考えている。(Scheme 3)。

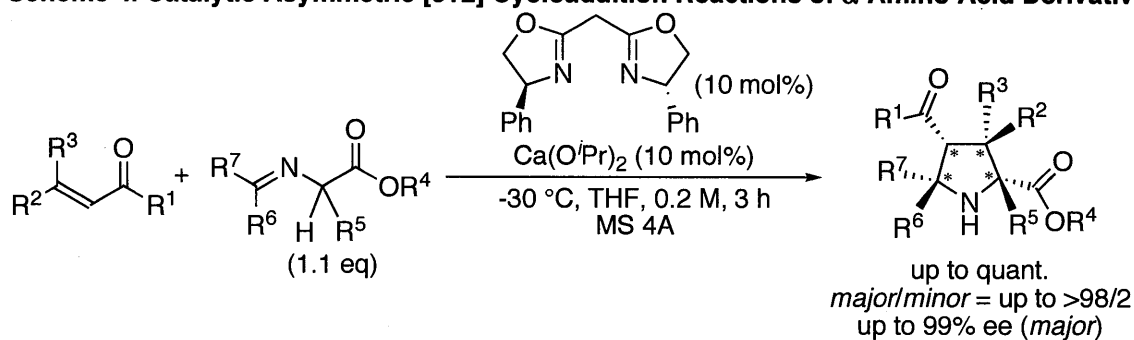
Scheme 3. Catalytic Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Glycine Ester Derivatives



4. キラルカルシウム錯体を触媒として用いる触媒的不斉[3+2]付加環化反応の開発

触媒的不斉[3+2]付加環化反応は、一段階の反応で最大4つの不斉炭素を構築でき、光学活性なピロリジン誘導体を直接的に与える最も効率的な反応の一つである。ピロリジン骨格は生理活性化合物などにも多く見られる構造であり、より効率的な合成法の開発が望まれている。筆者は、キラルカルシウム錯体を触媒として用い、アゾメチン化合物等を基質として用いて検討を行ったところ、[3+2]付加環化反応が極めて効率的に進行することを見いだした。さらに、基質一般性の検討を行ったところ、アクリル酸およびクロトン酸エステルなど様々な α,β -不飽和カルボニル化合物が円滑に反応し、良好な位置およびエナンチオ選択性で目的物を与えることが分かった (Scheme 4)。

Scheme 4. Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition Reactions of α -Amino Acid Derivatives



この反応では、グリシン以外の α -アミノ酸エステル誘導体も基質として用いることができ、高エナンチオ選択的に不斉四級炭素の構築も可能であることを示せた。

以上のように、筆者はこれまで不可能であったアミドを用いるアルデヒドやイミンへの触媒的 1,2-付加反応、および新規キラルカルシウム錯体を用いるグリシン誘導体と α,β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発を行った。これらの結果は、原子効率や反応効率を考慮した触媒反応の構築だけではなく、アルカリ土類金属の触媒としての新たな可能性を示すものである。

- [参考文献] 1) Saito, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704.
 2) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2007**, in press.