

## 論文の内容の要旨

論文題目 エナミド、エンカルバメート類を求核剤として用いる触媒的不斉付加反応に関する研究

氏名 松原 亮介

有機反応の中でも炭素-炭素結合生成反応は最も基本的かつ重要な反応である。これまでに数多くの炭素求核剤が開発されてきたが、中でも特にカルボニル化合物から誘導される求核剤は様々な合成において汎用されている求核剤である。エノールはカルボニル化合物と溶液中にて常に平衡関係に有り、カルボニル化合物が求核性を示す時の真の活性種である。エノールは通常ケト化合物に比べて不安定であり、平衡はケト化合物に偏っている。エノラートは主にカルボニル化合物の $\alpha$ 位の水素を強塩基で引き抜くことで調製され、高い反応性を示すことが知られている。ビニルエーテルは、酸素状にアルキル基が置換した化合物であり、エノール型を強制的に実現しているため求核剤として用いることができる。カルボニル化合物とアミンから脱水的に調製されるエナミンは Stork らによりその高い求核性が報告されてから、有用な求核剤として多く用いられている。

このように、種々のカルボニル化合物誘導体が求核剤として知られており汎用されているが、不斉求核反応に着目した場合、エナミン類を求核剤として用いる報告は他のものと比較して少ない。エナミン類を求核剤として用いた場合、①窒素原子を生成物に導入できる、②窒素原子と酸素原子の差によって新たな特徴を発見する、といった可能性が考えられ興味深い研究となることが期待されたため、筆者はエナミン類を求核剤として用いる触媒的不斉反応の開発に着手した。

図 1

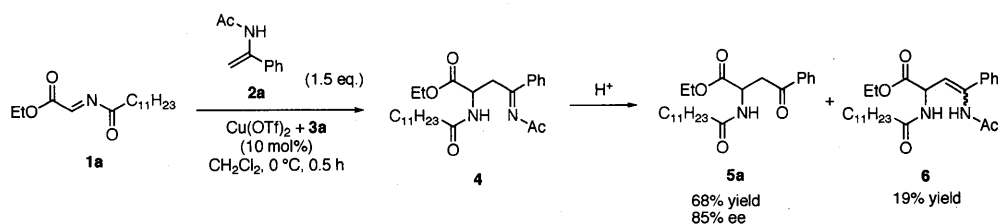
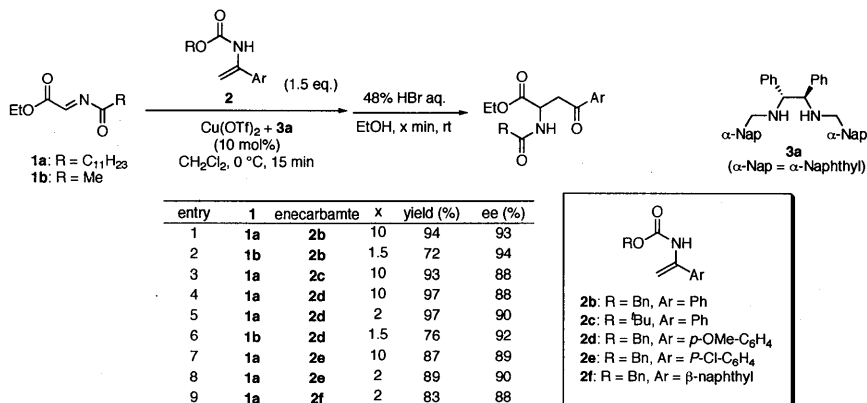


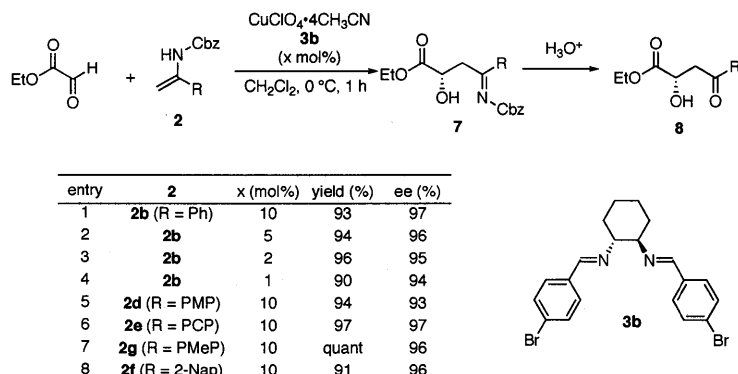
図 2



筆者は、N-アシルイミノエステルを求電子剤として用いて反応条件の検討を行ったところ、**図 1** に示すようにキラル銅触媒存在下エナミドが円滑に反応し、高い収率、選択性でアシルイミン体を与えることを見いだした。本反応の基質一般性の検討を行ったところ、種々のエンカルバメートを用いても反応は円滑に進行した (**図 2**)。

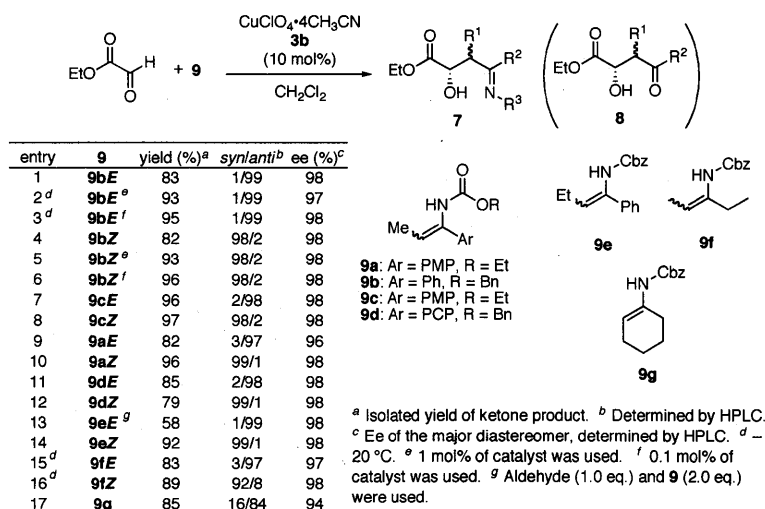
次にエチルグリオキシレート求電子剤として用い、エナミド、エンカルバメートの求核付加反応を検討した。種々の検討の結果、銅(I)-ジイミン錯体を触媒として用いることで反応は円滑に進行し、高い選択性で目的の付加体を得ることができた (**図 3**)。

図 3



Cbz = Benzyloxycarbonyl. PMP = *p*-Methoxyphenyl. PCP = *p*-Chlorophenyl. PMeP = *p*-Methylphenyl. 2-Nap = 2-Naphthyl.

図 4



さらに置換基を有するエンカルバメートを用いたところ、*E*体からは *anti* 付加体が、*Z*体からは *syn* 付加体が高選択的に得られた (図 4)。基質一般性も広く、触媒量を 0.1 mol% にまで減じて反応は円滑に進行した。このことより現在のところ、エンカルバメートの窒素原子上の水素原子を介した協奏的環状遷移状態により本反応は進行しており、高い立体特異性が発現しているものと考えている (図 5)。

図 5

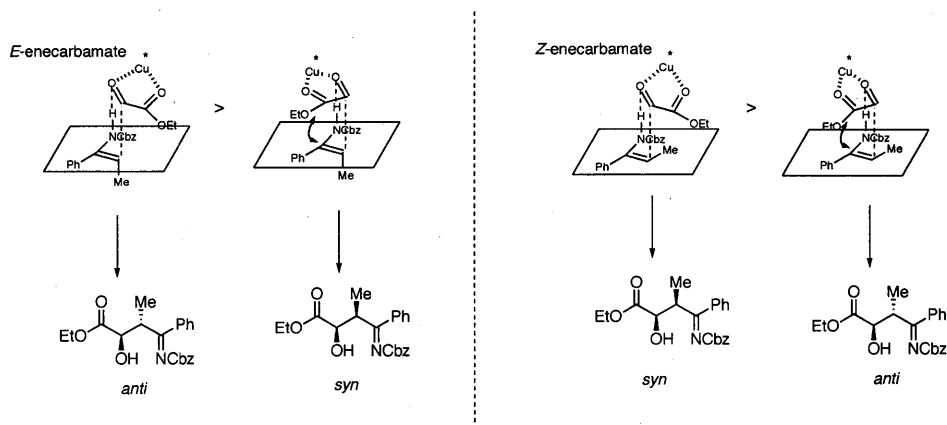
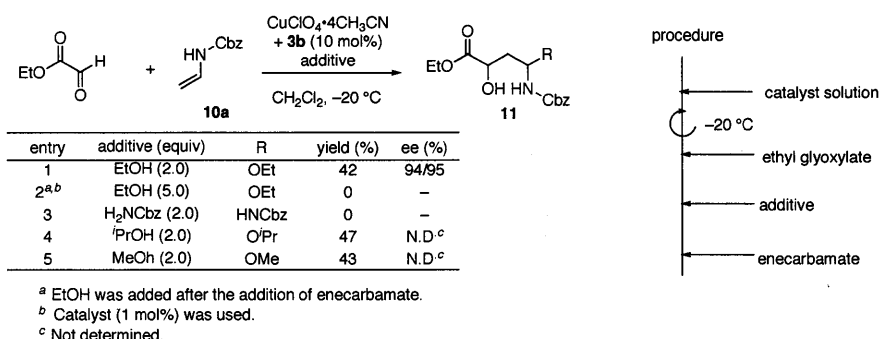


図 6



次に筆者は、アルデヒド由来のエンカルバメートを求核剤として用いるアルドール型反応の検討を行った。アルデヒド由来のエノラートを用いるアルドール反応は、過剰反応が進行しやすいなどといった問題から報告例は少ない。本反応を制御し良好に進行させることができれば、種々の化合物の合成を立体選択的に行うことができる。

まず筆者は、エンカルバメート **10a** を用いるエチルグリオキシレートへの求核付加反応を検討した。しかしながら、銅触媒存在下原料のエンカルバメート **10a** の消失は確認されるものの複雑な混合物が NMR で確認された。検討の結果、この複雑な化合物は付加体であるアシルイミン体がさらに付加体のアルコールと反応し *N,O*-アセタールを形成している化合物であることが分かった。そこで、系中にあらかじめアルコールを添加し生成するアシルイミンを効果的に捕捉する試みを行ったところ、中程度の収率ながら目的の化合物を得ることができた (図 6)。なお、アルコールを添加しない場合において得られる複雑な混合物に、反応後 Sc(OTf)<sub>3</sub> 存在下アルコールを作用させることで **11** へと変換することができた (図 7)。

図 7

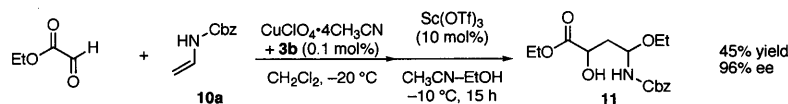
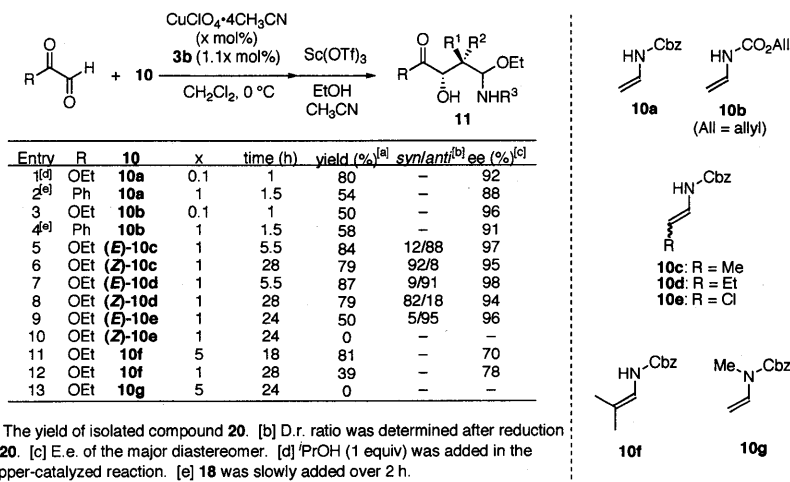


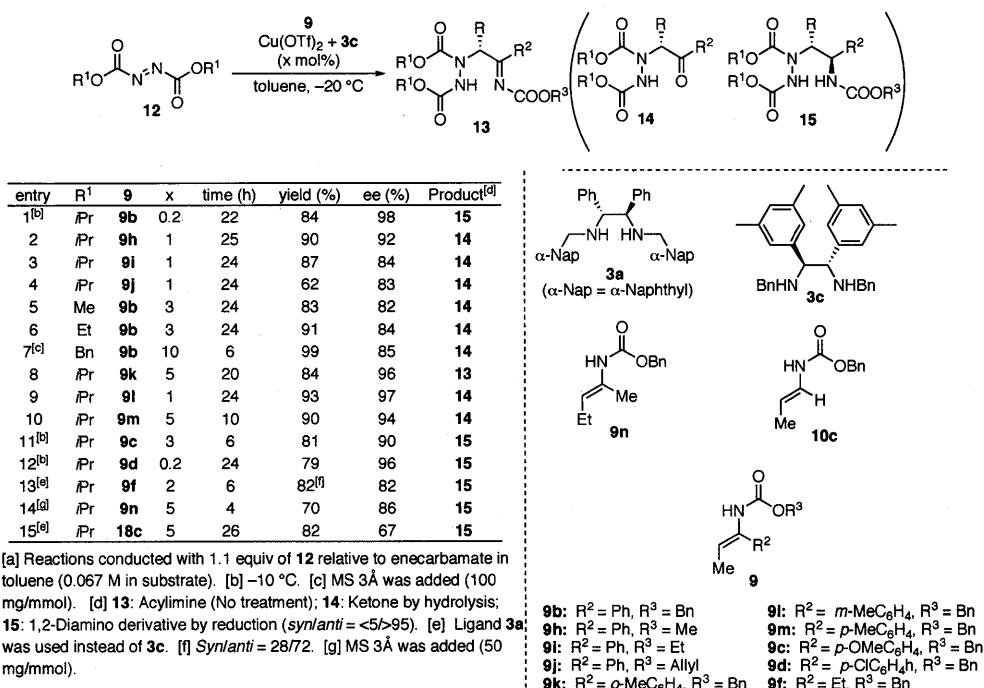
図 8



本反応の基質一般性を検討した (図 8)。フェニルグリオキサールを求電子剤として用いても反応は円滑に進行した。また触媒量を 0.1 mol% まで減じても良好な結果を与えることが分かった。さらに置換基を有するエンカルバメートを用いた場合、*Z*体から *syn* 体の付加体が、*E*体から *anti* 体の付加体がそれぞれ優先して得られることが分かり、本反応も協奏的環状遷移状態で進行している可能性が高いことを示唆する結果となった。

次に、エンカルバメートとアゾジカルボキシレートとの反応を検討した。本反応で得られる付加体は、1,2-ジアミン誘導体であり有用な化合物である。検討の結果、銅(II)-ジアミン錯体を触媒として用いることで高い収率、選択性で付加体を得られることが分かった (図 9)。本反応の基質一般性は広く、選択性も高いことが分かった。

図 9



以上、筆者はエナミド、エンカルバメートの求核剤としての有用性を検討し、種々の触媒的不斉反応を開発した。エナミド、エンカルバメートは他の求核剤とは異なる性質を有しており、今後さらに興味深い知見が得られるものと期待している。