

論文の内容の要旨

題目 : Studies on Chiral Rare Earth Metal-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction and Epoxidation

(キラル希土類触媒による触媒的不斉マイケル反応およびエポキシ化に関する研究)

氏名 : Park Soyoung (朴 素英)

(1) Malonate の α,β -不飽和 *N*-acylpyrrole への触媒的不斉マイケル付加反応

マイケル反応は最も有用な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、その触媒的不斉反応は様々な光学活性化合物の合成に応用可能なビルディングブロックを与える有機合成化学上極めて重要な反応である。近年触媒的不斉マイケル反応の開発においては活発な研究がなされており、多くの優れた金属触媒や有機触媒が開発されているが、基質の適用範囲に問題点を残すものも多く、さらなる研究開発が望まれる。柴崎研究室では、これまでに malonate のエノンへの触媒的不斉マイケル反応を触媒する AlLibis(binaphthoxide)(ALB)錯体と La-linked BINOL 錯体の二つの優れた多点認識不斉触媒の開発に成功している。これらの触媒は malonate の環状エノンへのマイケル付加反応においては非常に高い選択性で反応を促進するが、鎖状の基質に関しては良い結果を与えない。そこで、私は今まで柴崎研究室において触媒的不斉化が困難であった鎖状の基質、特に合成上有用なカルボン酸誘導体に対して有効な不斉触媒系の開発を目標に研究に着手した。

当初、オキサゾリジノンあるいはイミダゾライドを基質として La-linked-BINOL 錯体での反応を検討したが全く生成物を得ることはできなかった。そこで、 α,β -不飽和 *N*-アシル

ピロールの特性に注目し検討を進めた結果、*N*-アシルピロールのピロール環上2位への電子吸引性基の導入により41% eeで生成物を得た。さらに新たな不斉配位子の設計に取り組んだ結果、

linked-BINOLのC₂対称性は必ずしも重要ではなく、linked-BINOLの一つのOHをPhenyl基に置き換えることでランタンの中心金属の周りのかさ高さを増した配位子 Ph-linked-BINOL **L6** を用いることで86% eeにて生成物を得ることに成功した (Scheme 1)。最終的に、立体的かさ高さによる反応速度の低下をヘキサフルオロイソプロパノールの添加により克服することができ、良好な化学収率(78%)とエナンチオ選択性(80% ee)を両立する系を見いだすことができた。

Table 1 に示すように各種α,β-不飽和*N*-アシルピロールに対して最適条件

下反応が進行し、78-96% eeにて目的物を得ることに成功した。また、得られた生成物の有用性を示すべく変換反応の検討を行った (Scheme 2)。

Scheme 1. Optimization of Michael Reactions Using (S,S)-*Ph*-linked-BINOL **L6** and HFIP.

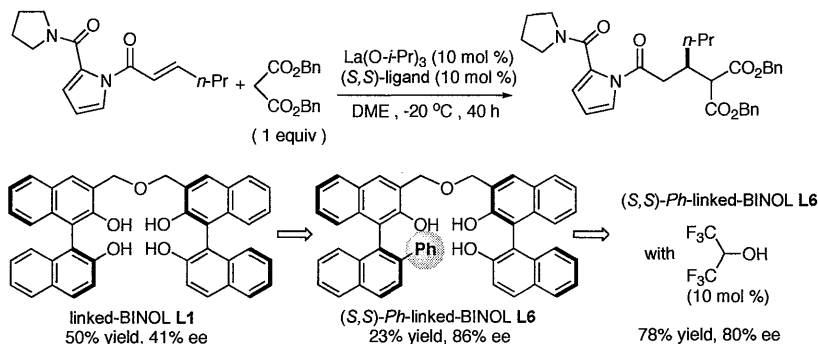
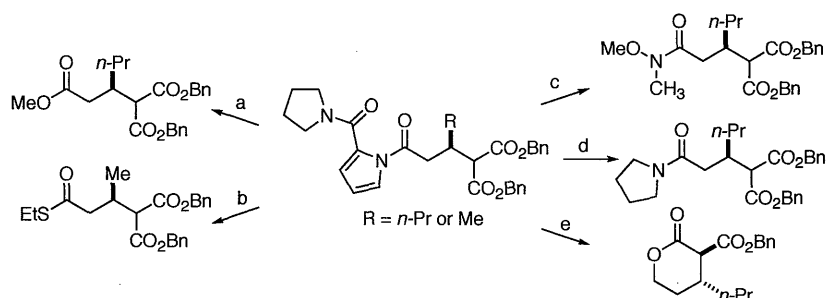


Table 1. Catalytic Asymmetric Michael Reaction Using La(O-*i*Pr)₃/(S,S)-*Ph*-linked-BINOL **L6** System.

entry	R	conditions ^a	yield (%) ^b	ee (%) ^c	entry	R	conditions ^a	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^a		A	78	80	5 ^a		A	83	92
2 ^a		A	85	90	6 ^b		B	76	78
3		B	87	88	7 ^b		B	80	86
4 ^b		B	80	96					

^a Conditions A: 10 mol % of La(O-*i*Pr)₃, 10 mol % of (S,S)-**L6**, and 1 equiv of malonate were used; Conditions B: 20 mol % of La(O-*i*Pr)₃, 20 mol % of (S,S)-**L6**, and 2 equiv of malonate were used. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 2. Transformation of *N*-Acylpyrrole Moiety.



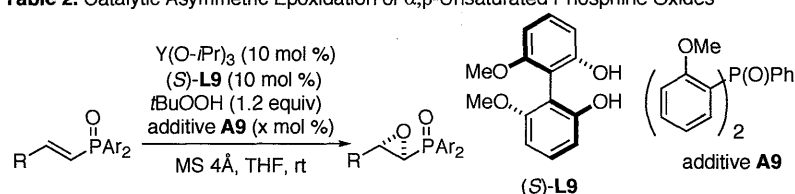
Reagents and conditions: (a) Er(OTf)₃ (10 mol %), MeOH/CH₃CN, 25 °C, 24 h, 96% yield; (b) EtSLi (1.5 equiv), THF, 0 °C, 15 min, 77% yield; (c) *N,O*-dimethylhydroxylamine-HCl (3 equiv), imidazole (9 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C, 22 h, 92% yield; (d) pyrrolidine (2.2 equiv), THF, 25 °C, 1 h, 82% yield; (e) NaBH₄, MeOH/THF, 0 °C, 1 h, 85% yield.

(2) α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対する触媒的不斉エポキシ化反応

有機リン化合物、とくにホスホン酸あるいはリン酸は生物活性化合物に多く見られるユニットであり、例えば抗菌剤、触媒抗体の haptin として重要な位置を占めている。一方、光学活性ホスフィンオキシドは生物学的応用以外にも不斉配位子としての応用が期待、官能基化されたキラルホスフィンオキシドの効率的な合成法の開発は多様な不斉配位子の供給につながると考えられる。このような背景のもとに私は希土類触媒を用いた α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対する触媒的不斉エポキシ化反応の開発に着手した。柴崎研究室では、これまでに種々の希土類錯体を用いた α,β -不飽和カルボニル化合物に対する触媒的不斉エポキシ化反応を報告しているがこれまで、希土類触媒を α,β -不飽和カルボニル化合物以外に適用したケースはなかった。私はこれまでに蓄積された知見を背景に、うまく触媒を選択すれば他の電子不足オレフィン、すなわち α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対しても類似の触媒サイクルが可能であろうと考えた。

まず β 位にアルキル基が置換された基質を用いて検討を行った。触媒系は中心金属として Y を用い、まずは不斉配位子として BINOL を用い、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ 、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ などのルイス塩基を添加して検討を行ったところ、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ よりも $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を用いた際により高いエナンチオ選択性が得られた。 α,β -不飽和ホスフィンオキシドを基質とする場合、炭素-炭素二重結合に隣接するジフェニルホスフィンオキシド部位が比較的にかさ高いため、不斉配位子としては BINOL のようなビナフチル骨格を有するものよりも、よりサイズの小さなジフェニル骨格を有する配位子のほうが適当ではないかと考え配位子を検討した結果、エナンチオ選択性の向上が見られた。特に自由度の高い **L9** (Table 2) を用いた際に良好なエナンチオ選択性が得られた。本反応のさらなる反応性とエナンチオ選択性の向上を目指し、添加するホスフィンオキシドの効果、

Table 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Phosphine Oxides
配位子の効果、希土類の効果、ヒドロパーオキシドの効果、そして添加剤の量の効果を検討した。その結果、2 座配位効果の期待できるようなメトキシをもったホスフィンオキシド **A9** が添加剤として最適で、高い選択性を得るには最低でも 90 mol % の添加剤を必要とすることがわかった (Table 2, entry 1)。これは基質や生成物と添加剤と



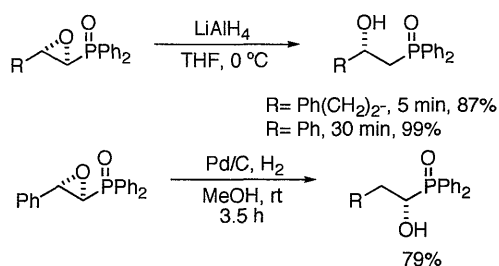
entry	R	Ar	additive (x mol %)	time (h)	yield (%) ^a	%ee ^b
1	PhCH ₂ CH ₂ -	Ph-	90	6	98	91
2	PhCH ₂ CH ₂ -	Ph-	0	1.5	95	85
3	<i>n</i> -hexyl	Ph-	0	5	99	89
4	<i>t</i> Bu	Ph-	0	6	94	87
5	cyclohexyl	Ph-	0	5	99	95
6	Ph-	Ph-	90	21	89	96
7	4-F-C ₆ H ₄ -	Ph-	90	24	99	98
8	4-Me-C ₆ H ₄ -	Ph-	90	24	77	97
9	3-thienyl-	Ph-	90	18	85	95
10	Ph-	4-Me-C ₆ H ₄ -	90	24	79	96

^a Isolated yield of analytically pure compounds after column chromatography.

^b Determined by chiral HPLC analysis.

が配位競合するためであり、高い不斉収率を獲得するには一定量以上の添加剤が必要であると考えている。なお、添加剤が中心金属である Y に 2 座配位することにより金属上の電子密度が高まり、求核性が増し反応性に寄与する、さらにホスフィンオキシドの *o*-位のメトシキ基の導入により立体的にも有利に影響をおよぼしたものと推定している。また、きわめて予想外ではあったが、 β -アルキルの基質においては添加剤を加えない場合にもっとも速やかに反応が進行し、わずか 1.5 時間で反応が完結し、85% ee と若干選択性は低下はするものの比較的高い選択性が得られることが判明した (Table 2, entries 2-5)。この場合には反応基質の一部、あるいはエポキシ体が添加剤としての機能を果たしている可能性が考えられる。一方、 β -芳香族置換の基質は β -アルキル基が置換された基質に比べ、はるかに低い反応性しか示さず、配位子として **L9** を使用し、添加剤 **A9** を 90 mol% 加えることが必須であった。反応性の低い、 β -芳香族置換の基質の場合には最適なアキラルなホスフィンオキシドでイットリウムパーオキシドを強く活性化する必要があるのだろうと考えている。最適反応条件下、各種不飽和ホスフィンオキシドから 77-99% 収率、96-98% ee にて目的のエポキシドを得た (Table 2)。得られたエポキシドは Scheme 3 に示すように位置選択的の開環反応を行うことで α および β -ヒドロキシホスフィンオキシドを得ることに成功した。

Scheme 3. Transformation of Epoxy-phosphine Oxide



結語

1) 鎖状カルボン酸誘導体に対する malonate の触媒的不斉マイケル反応において、2 位に電子吸引基を導入したアミド置換 N-アシルピロールが最適な基質であることを見だし、さらに従来の linked-BINOL よりも金属周囲の立体的なかさ高さを増した新規 Ph-置換 linked-BINOL の有効性を見いだした。La(O-*i*-Pr)₃/ Ph-置換 linked-BINOL = 1 : 1 錯体によりマイケル付加体を最高 99% の収率、98% ee で得ることに成功した。

2) α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対する初の触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功した。不斉配位子や添加剤の種類および添加量の選択が高収率かつ高エナンチオ選択性の決め手であった。イットリウムアルコキシドとビフェニルジオール配位子、適切なトリアールホスフィンオキシド添加剤からなる最適触媒系を用いることにより β -芳香族エポキシドを 77-99% の収率、96-98% のエナンチオ選択性で得ることができた。また β -アルキル置換基質は添加剤なしでも反応は速やかに進み 94-99% の収率、87-95% の選択性で目的のエポキシドを得ることができた。これは希土類触媒を用いた電子不足オレフィンの触媒的不斉エポキシ化反応において初めて不飽和カルボニル化合物以外に基質適用範囲を拡大することに成功した例である。