

論文の内容の要旨

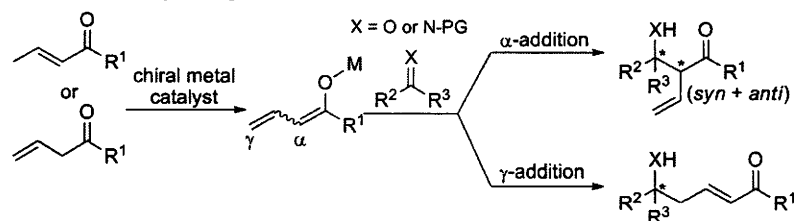
論文題目 直接的なジエノラート生成を経た触媒的不斉反応の開発

氏名 山口 暁文

【背景】触媒的不斉アルドール反応や Mannich 型反応は、カルボニル基を有するキラルなアルコール、あるいはアミン誘導体を与える反応であり、天然物や医薬品合成への応用が期待される有用な反応である。中でも、求核剤をエノールシリルエーテルやケテンシリルアセタールとして活性化することを必要としない『直接的』な反応は、単なるプロトン移動のみによって成績体を与えるため、アトムエコノミーの観点からより優れた、環境調和性の高い反応であると言える。これまでに、単純なエノラートを經由した直接的触媒的不斉アルドール反応や Mannich 型反応は数多く報告されているが、ジエノラートを經由する反応は未だ発展途上である。ジエノラートを經由する反応においては一般に

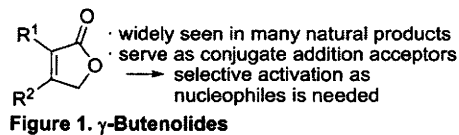
α/γ 選択性、*syn/anti* 選択性、エナンチオ選択性を制御する必要があり、その実現は困難である(Scheme 1)。私はこれを達成すべく、研究を行った。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Reaction via Direct Dienolate Formation



① γ -ブテノライドを用いた直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

【目的】イミンに対するジエノラートの触媒的不斉 γ 付加反応、即ち触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応は報告例が少なく、発展が待たれる分野である。 γ -ブテノライドや



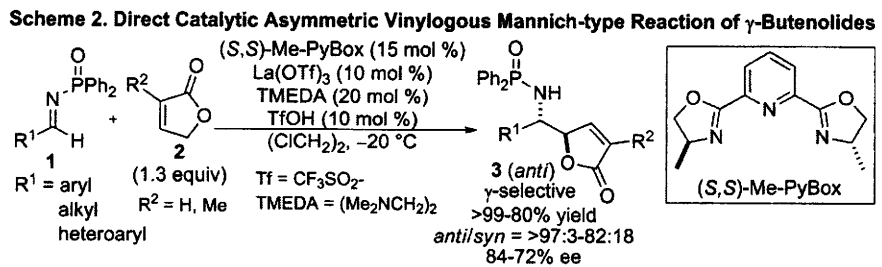
その誘導体は、 γ -ブテノライドが天然物に広く見られる骨格であるため、ビニロガス Mannich 型反応の求核剤として重要であるが、これまで γ -ブテノライドそのものを求核剤とした直接的触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応の報告は無かった。私はこれを実現するべく研究に着手した。

【結果】 γ -ブテノライドを直接用いた直接的触媒的不斉 Mannich 型反応においては、立体選択性のみならず、 γ -ブテノライド自身が求電子剤として働き、共役付加を受け得ることも問題となる。このため、 γ -ブテノライドを求核剤として選択的に活性化するような触媒系の構築が必須となる (Figure 1)。このことを念頭に置き、ジフェニルホスフィノイルイミン **1** と γ -ブテノライド **2** を用いた直接的触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応に種々の触媒系を試した結果、La(OTf)₃, TMEDA, (S,S)-Me-PyBox から成る触媒系が良好な収率とジアステレオ選択性、中程度のエナンチオ選択性にて **3** を与えることがわ

かった。このとき α 付加体は観測されなかった。さらに詳細な検討を行ったところ、TfOH の添加が反応性及び立体選択性を大幅に向上することを発見

した。この反応条件は芳香族、脂肪族イミン双方に対して適用可能であり、80%以上の良好な収率、84-72% ee のエナンチオ選択性を与えた (Scheme 2)。

本触媒系における TfOH の役割を解明するため、種々の NMR 測定を行った。まず La(OTf)₃, TMEDA, (S,S)-Me-PyBox を CDCl₃ 中で混合すると、La(OTf)₃/TMEDA 錯体と、配位していない Me-PyBox の混合物が観測された。これに TfOH を添加すると、TMEDA のプロトン化と Me-PyBox の La への配位が観測されたため、TfOH は不斉配位子 Me-PyBox の La への配位を促進していると考えている (Scheme 3)。

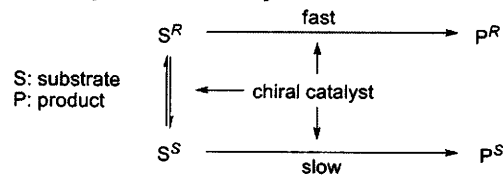


② Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DYKAT) による α -アルキリデン- β -ヒドロキシエステルの不斉合成法の開発

【目的】これまでに報告されている直接的触媒的不斉アルドール反応の多くは求核剤としてケトンやアルデヒドを用いている。これらの反応で用いられている触媒は、成績体のラセミ化を起し得るレトロアルドール反

応を抑制し、速度論的に反応を制御している。一方で、エステル類を求核剤とした直接的触媒的不斉アルドール反応の報告例は少なく、 α -イソシアノエステル、 α -シアノエステル、 α -ジアゾエステル、 α -イソチオシアナトエステル、Schiff 塩基などを用いたものに限定されている。これは単純エステル類の α 位プロトンの酸性度が低いことや、塩基性条件下でレトロアルドール反応が起こりうることによると考えられる。私はこのように直接的触媒的不斉アルドール反応においてしばし

Scheme 4. Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DYKAT)



ば問題となるレトロアルドール反応を利用した、Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation(DYKAT, Scheme 4)による α -アルキリデン- β -ヒドロキシエステルの不斉合成法の開発を行った。

【結果】 β,γ -不飽和エステル **4** は対応するジエノラートが安定な共役構造を持つため、単純エステル類と比べて容易に脱プロトン化できると考えられる。私は既にこのことに着目し、 β,γ -不飽和エステルを求核剤として用いた直接的触媒的不斉 Mannich 型反応を開発している。今回この求核剤を用いたアルドール反応を含む DYKAT の開発を行うこととし、Scheme 5 に示すような反応形式を想定した。

β,γ -不飽和エステルから生じたジエノラートは α 位、または γ 位で反応し得るが、もし不斉触媒によって α 付加体 **6** のレトロアルドール反応が誘起されるならば、**6** の4つの異性体は平衡にあることになる。このとき、**6** からより熱力学的に安定な α -アルキリデン- β -ヒドロキシエステル **7** への異性化はDYKAT となり得る。**7** は Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応成績体と同様の化合物であるが、MBH 反応では得にくい3置換オレフィンであるため、合成化学的に価値のあるものである。

反応条件を検討した結果、アルデヒドとベンジルエステル **4a** に対して、5-10 mol %の $\text{Ba}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ と (S)-L1 あるいは(S)-L2 から調製される錯体を触媒として反応を行うと望みの反応が進行し、成績体を85-53%収率、99-87% eeにて与えることを見出した(Table 1)。本反応条件は

エノール化しやすい脂肪族アルデヒドや、アレンを有するエステル **4b** に対しても適用可能であった。(Scheme 6)。成績体は $\text{VO}(\text{acac})_2$ 触媒存在下 TBHP で処理することにより高収率、高立体選択性で対応するエポキシドへと変換できた(Scheme 7)。

また、反応機構についての知見を得るため種々の実験を行った結果、本反応の中間体 **6** は系中において非常に低い ee で存在し、**6** から **7** への異性化がエナンチオマー選択的に進行していること、及び **6** からのレトロアルドール反応が起きていることが確かめられたため、本反応が DYKAT であることが証明できた。

Scheme 5. DYKAT Involving Direct Aldol/Retroaldol Reaction

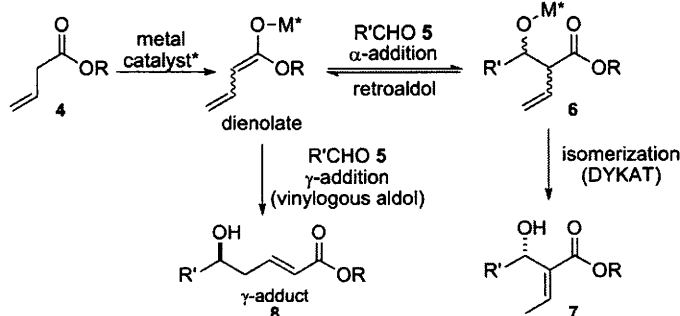
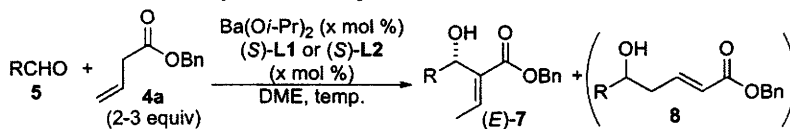
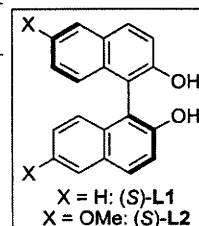


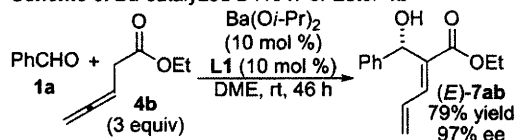
Table 1. Substrate Scope of Ba-Catalyzed DYKAT



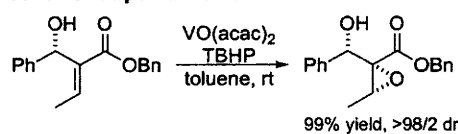
entry	R (5)	Ba-L (mol %)	temp. (°C)	time (h)	yield (7) (%)	ee (7) (%)	
1	Ph (5a)	L1 (10)	0	24	>20:1	85	99
2	4-MeC ₆ H ₄ - (5b)	L1 (10)	0	42	17:1	77	98
3	3-MeOC ₆ H ₄ - (5c)	L2 (10)	-20	24	15:1	81	99
4	3-BrC ₆ H ₄ - (5d)	L1 (10)	0	42	>20:1	78	96
5	2-thienyl (5e)	L1 (10)	0	34	>20:1	80	98
6	3-thienyl (5f)	L2 (10)	-20	40	>20:1	85	97
7	3-furyl (5g)	L1 (10)	0	34	>20:1	82	98
8	PhCH=CH- (5h)	L2 (10)	-20	28	>20:1	63	99
9	<i>i</i> -Bu (5i)	L2 (10)	0	42	>20:1	76	91
10	<i>n</i> -Pr (5j)	L1 (10)	0	48	>20:1	53	87
11	Ph (5a)	L1 (5)	0	55	>20:1	84	99



Scheme 6. Ba-catalyzed DYKAT of Ester **4b**



Scheme 7. Epoxidation of DYKAT Product



③ β,γ -不飽和エステルを用いた直接的触媒的不斉ビニログスアルドール反応の開発

【目的】前節ではジエノラートの α 付加とそれに引き続く異性化を選択的に起こすことで α -アルキリデン- β -ヒドロキシエステルの不斉合成を達成しているが、ジエノラートの γ 付加体である δ -ヒドロキシエステルもまた有用なキラルユニットとなり得るため注目に値する。そこで私は β,γ -不飽和エステルを用いた直接的触媒的不斉ビニログスアルドール反応の開発を行うこととした。

【結果】 γ/α の選択性は配位子の構造を適切に変化させることで制御できると考え、種々の配位子を検討した。その結果、ベンズアルデヒドとエステル **4a** に対して、 $\text{Ba}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ と (*S*)-**L3** から調製される錯体を触媒として用いたときに **8aa** を $>20:1$ の γ/α 選択性、94%収率、64% ee にて得ることができた(Scheme 8)。

Scheme 8. Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Aldol Reaction

