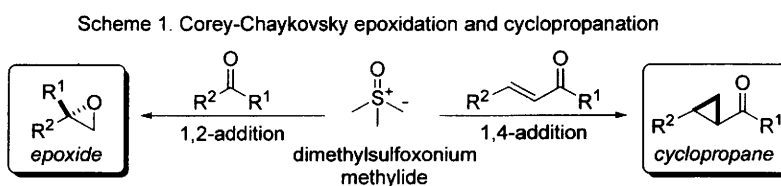


論文の内容の要旨

論文題目 複合機能型金属触媒を用いた触媒的不斉 Corey-Chaykovsky 反応の開発

氏名 曾根 俊彦

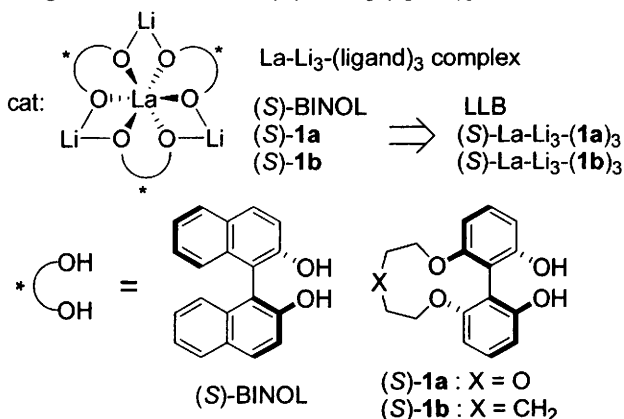
最小の環構造であるオキシランやシクロプロパン構造は、天然物や生理活性物質に広く存在する重要な骨格である。また3員環構造はひずみを有することから、比較的容易に開環反応を行うことが可能である。そのため全合成における合成中間体、医薬品合成の building block など、様々な用途で用いられている重要な官能基でもある。有用なオキシラン、シクロプロパン環合成法の1つとして、硫黄イリドを用いた Corey-Chaykovsky 反応 (Scheme 1) が挙げられる。



触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発<sup>1</sup>

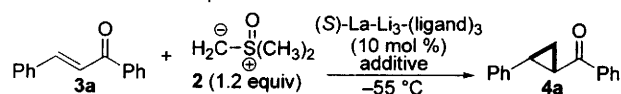
Corey-Chaykovsky 反応の有用性にもかかわらず、硫黄イリドが有する反応性の高さのためこれまで触媒的不斉合成反応への適応は困難とされてきた。2006年、MacMillanらのグループにより2級アミン有機触媒-安定イリドを用いたジアステレオ、エナンチオ選択的シクロプロパン化反応が報告された<sup>2</sup>。本反応系では、高選択的かつ良好な収率にて反応が進行するものの、安定イリドの使用が反応の制御に

Figure 1. Structures of (S)-La-Li<sub>3</sub>-(ligand)<sub>3</sub> complex



必須であった。そこで私は、反応の一般性、実用性を考慮し、反応性の増したイリドであるジメチルオキソスルホニウムメチリドを用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発に着手した。柴崎研究室では、既に LLB 触媒に代表される複合機能型金属触媒 (Figure 1) を報告しており、本触媒系を用いることで、基質のみならず反応試剤も配位制御することが可能と考えた。様々な金属触媒を検討した結果、新規なビフェニルジオール **1a** を導入した (S)-La-Li<sub>3</sub>-(**1a**)<sub>3</sub> にて、カルコン **3a** に対するシクロプロパン化反応が、収率 72%、38% ee の選択性で進行することが確認された (entry 1)。また興味深いことに、ヨウ化トリメチルスルホニウムより調製したジメチルオキソスルホニウムメチリドが、塩化トリメチルスルホニウムより調製したイリドよりも高い選択性を発現した (entry 2)。用いたスルホニウム塩の違いにより異なった結果が得られたことから、イリド調製時に生じたナトリウム塩が、イリド溶液に混入し、触媒系に影響を及ぼしているものと推察した。そこで塩の除去が容易と考えられる塩化トリメチルスルホニウムより調製したイリドを用い、塩の添加効果を確認したところ、ヨウ化ナトリウムを添加した際に、エナンチオ選択性が向上し、再現性も確認された (entry 3,4)。さらにリガンド、添加剤、溶媒系の最適化を行い、最終的に基質であるカルコン **3a** を反応系中にゆっくりと滴下することで収率 97%、97% ee の高いエナンチオ選択性でシクロプロパン化反応が進行することがわかった (Table 1, entry 9)。また本反応系は、様々なエノンに対しても適応可能であった (Table 2)。さらに活性触媒種に関するデータを得るために、触媒の ESI-MS 構造解析を行った結果、メイン MS ピークとして (S)-La-Na-Li<sub>2</sub>-(**1b**)<sub>3</sub> の MS ピークが得られたことから、本触媒系の触媒活性種は、アルカリ金属が部分的に交換した (S)-La-Na-Li<sub>2</sub>-(**1b**)<sub>3</sub> であろうと考えている。

Table 1. Optimization of reaction conditions

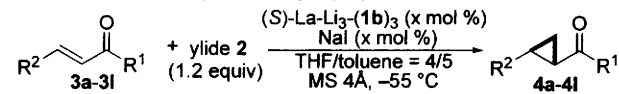


entry	ligand	additive (mol %)	solvent	slow addition	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	<b>1a</b>	none	THF	-	72	72	38
2 <sup>a</sup>	<b>1a</b>	none	THF	-	20	51	6
3 <sup>b</sup>	<b>1a</b>	Nal (30)	THF	-	30	37	37
4 <sup>b</sup>	<b>1a</b>	Nal (10)	THF	-	24	36	53
5 <sup>b</sup>	<b>1a</b>	Nal (10)	THF/tol	-	24	45	55
6 <sup>b</sup>	<b>1b</b>	Nal (10)	THF/tol	-	18	43	51
7 <sup>b</sup>	<b>1a</b>	Nal (10) + MS 4A	THF/tol	-	18	69	82
8 <sup>b</sup>	<b>1b</b>	Nal (10) + MS 4A	THF/tol	+	18	86	89
9 <sup>b</sup>	<b>1b</b>	Nal (10) + MS 4A	THF/tol	+	20	97	97

<sup>a</sup>Ylide 2 was prepared from trimethyloxosulfonium iodide and NaH.

<sup>b</sup>Ylide 2 was prepared from trimethyloxosulfonium chloride and NaH.

Table 2. Catalytic asymmetric cyclopropanation of various enones

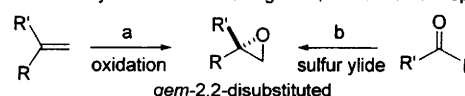


entry	R <sup>1</sup>	enone R <sup>2</sup>	cat/Nal (x mol %)	time (h)	yield <sup>b</sup> (%)	ee (%)
1	Ph	Ph	<b>3a</b> 5	18	96	94
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>3b</b> 5	18	93	93
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>3c</b> 5	18	95	97
4	Ph	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3d</b> 5	18	92	96
5	Ph	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b> 5	18	93	95
6	Ph	2-furyl	<b>3f</b> 5	18	96	99
7	Ph	2-thienyl	<b>3g</b> 5	18	94	99
8	Ph	4-pyridyl	<b>3h</b> 5	18	91	95
9	4-allyl-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>3i</b> 5	18	92	96
10	Ph	-CH=CHPh	<b>3j</b> 5	18	89	91
11	CH <sub>3</sub>	Ph	<b>3k</b> 5	18	74	84
12	<i>i</i> Pr	Ph	<b>3l</b> 10	18	73	94

### 触媒的不斉エポキシ化反応への展開<sup>3</sup>

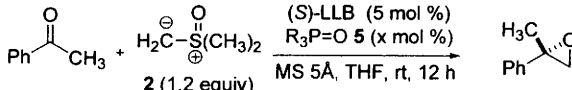
現在までに、Sharpless 不斉エポキシ化、Jacobsen らによる Mn-salen 触媒、山本らによる V-CBHA 触媒など、工業的にも利用可能な極めて優れた触媒的不斉エポキシ化反応が報告されている。一方で、利用可能な基質を考慮した場合、不斉エポキシ化反応においてさえ、依然として基質一般性に改善の余地があることがわかる。中でも、gem-2-置換オレフィンに対するエポキシ化反応は、極めてチャレンジングな基質の 1 つである (Scheme 2)。そこで私は、先に開発した触媒的不斉 Corey-Chaykovsky シクロプロパン化反応と同様に、硫黄イリドを用いたケトンに対する触媒的不斉 Corey-Chaykovsky エポキシ化反応による、光学活性 gem-2 置換エポキシドの新規合成法に着手した。基質としてアセトフェノン、硫黄イリドとしてジメチルオキソスルホニウムメチリドを用い、柴崎研究

Scheme 2. Synthetic methods of gem-2,2-disubstituted epoxide



室で開発された複合機能型金属触媒を検討した結果、LLB[La-Li<sub>3</sub>-(binaphthoxide)<sub>3</sub>]を用いた際に、15% ee とわずかではあるがエナンチオ選択性が確認された。さらにモレキュラーシーブスの添加を検討したところ、MS 5A を添加した際に、72% ee までエナンチオ選択性が向上した。引き続き詳細に検討を行ったところ、アキラルなホスフィンオキシドの添加が更なるエナンチオ選択性の向上に有効であることを見いだした。種々のホスフィンオキシドを検討した結果、電子豊富なトリス-2,4,6-トリメトキシフェニルホスフィンオキシドを用いた際に、高収率 98%、高エナンチオ選択性 96% ee で反応が進行した (Table 3)。最適化した条件をさまざまなメチルケトンに適用したところ、置換アリール (entries 2 to 8)、置換及び無置換アルキル (entries 10 to 13)、いずれにおいても高収率かつ高いエナンチオ選択性にて、*gem*-2 置換エポキシドを合成することが可能であった。更にルイス酸触媒では認識が困難とされるピリジル基 (entry 9) やエステル (entry 7,13) も許容されることが、複合機能型金属触媒の大きな利点である。

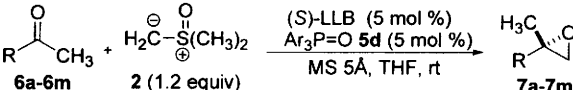
Table 3. Optimization of reaction conditions



entry	R: 5 (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	none	48	79	15
2	none	12	80	72
3	Ph- (5) 5a	12	77	80
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - (5) 5b	12	82	77
5	2,6-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - (5) 5c	12	84	93
6	2,4,6-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> - (5) 5d	12	98	96
7	2,4,6-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> - (10) 5d	12	94	95
8	2,4,6-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> - (15) 5d	12	92	92

<sup>a</sup>Reaction was conducted in the absence of MS 5A.

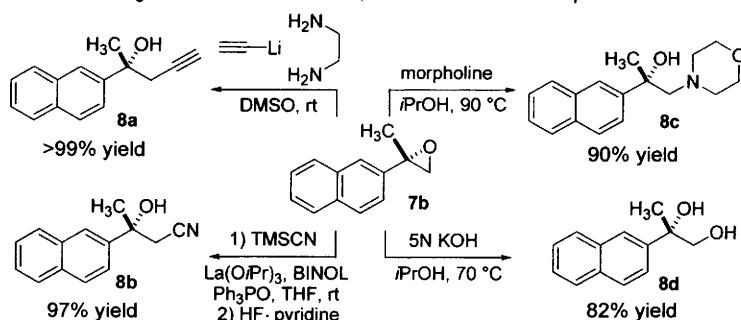
Table 4. Catalytic asymmetric epoxidation of various methyl ketones



entry	ketone 6: R	epoxide	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph 6a	7a	12	98	96
2	2-naphthyl 6b	7b	12	97	96
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6c	7c	12	>99	94
4	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6d	7d	12	>99	94
5	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6e	7e	12	96	95
6	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6f	7f	12	94	97
7	4-EtO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6g	7g	12	94	94
8	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6h	7h	12	97	92
9	3-pyridyl 6i	7i	12	97	92
10	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 6j	7j	12	99	93
11	<i>n</i> -octyl 6k	7k	12	>99	93
12	cyclohexyl 6l	7l	12	88	96
13	EtO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - 6m	7m	12	>99	91

次に得られた *gem*-2 置換エポキシドの有用性を示すべく、エポキシドの変換反応を行った (Figure 2)。市販のリチウムアセチリドにより、炭素鎖の伸張が可能であった。また TMSCN、触媒量の La(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub>、BINOL、トリフェニルホスフィンオキシドを用いることで、シアノアルコール **8b** への変換も容易である。更にヘテロ原子の導入も可能であり、アミノアルコール **8c**、ジオール **8d** へと収率よく変換することも可能であった。これらいずれの変換反応も、光学純度を損なうことなく反応が進行することを確認した。

Figure 2. Transformation of 2,2-disubstituted terminal epoxide



#### 不斉増幅反応による高光学純度オキセタン合成法の開発<sup>4</sup>

オキセタンは、類似の 3 員環構造であるエポキシドと比較して余り合成研究がなされてこなかった。しかしながら近年、オキセタンの従来にはない特徴が材料化学、医薬品化学において大きな注目を集めている。中でも、光学活性な *gem*-2 置換オキセタンは、かなりの工程数をかけて合成されていた。しかも合成の初期段階にて、不斉反応が行われていることから効率的なルートとは言い難い合成法であった。

私は触媒的不斉エポキシ化反応を検討している際に、痕跡量の副生成物が生じていることに気がついた (Scheme 3)。そこで副生成物の単離同定を行ったところ、オキセタンであることが判明した。更に興味深いことに、得られたオキセタンは、エポキシドよりも顕著に高い 98% ee であった。オキセタンは、生成したエポキシドに対するイリドの付加、脱離によって生じたと考えられる。また LLB 触媒が、エポキシドに対するイリドの付加をも触媒したことによってエナンチオ選択性が向上したものと考えた。そこでラセミアポキシドに対する速度論的分割を検討した (Table 5)。速度論的分割においても、エポキシ化反応と同様にホスフィンオキシドの添加により触媒活性の向上が確認された。また THF-hexane 混合溶媒を用いることで、触媒活性の向上が確認された。その結果、10 mol % の触媒を用いることで、オキセタンを収率 41% (理論最大収率 50%)、73% ee の不斉収率にて得ることが出来た。このようにラセミアポキシドに対する速度論的分割では、中程度のエナンチオ選択性に留まった。そこで触媒的不斉エポキシ化反応、続く速度論的分割を One-pot 反応で行うことで、オキセタンを合成しようと考えた。その結果、5 mol % の LLB 触媒にてエポキシ化反応を行い、続いて反応系中に 15 mol % の LLB、ホスフィンオキシド、1 当量のイリドを添加し、合計 20 mol % の触媒を用い 45 度にて 72 時間反応を行った。適応したすべての基質において、対応するエポキシドのエナンチオ選択性を上回る 99% ee 以上の不斉収率を得ることが出来た。また芳香族、脂肪族メチルケトンいずれにおいても不斉増幅反応により非常に高い光学純度にてオキセタンを合成することが可能となった。

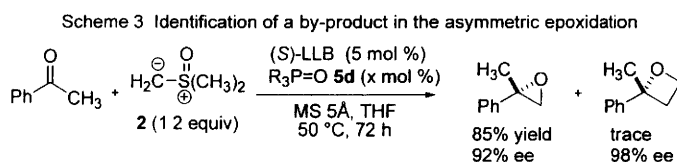


Table 5. Optimization studies on the kinetic resolution of racemic epoxide

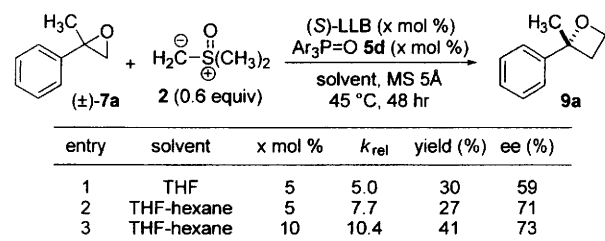
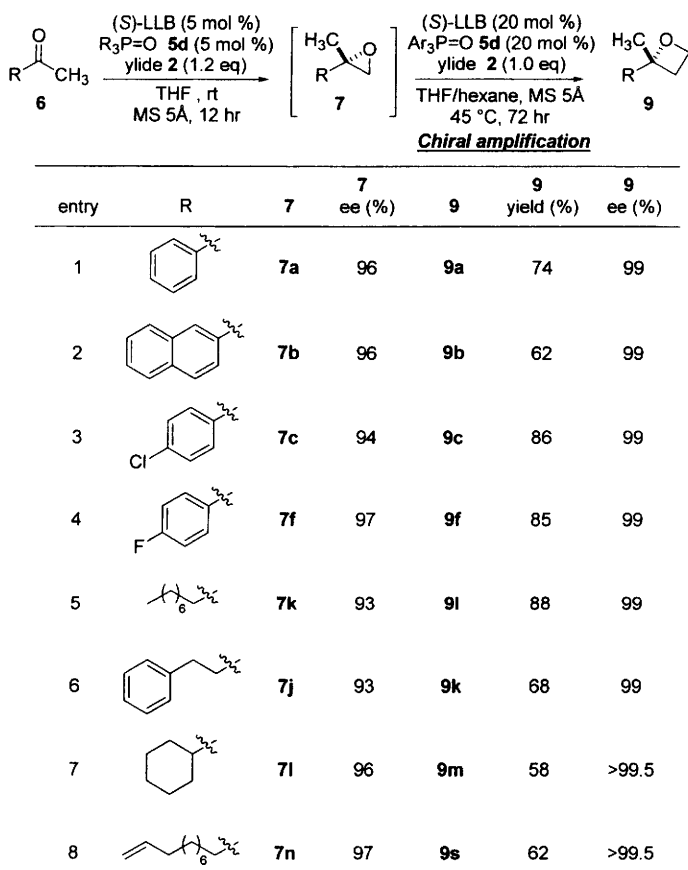


Table 6. Substrate scope of oxetane synthesis by a one-pot reaction



## 引用文献

1. Kakei, H.; Sone, T.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13410.
2. Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
3. Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078.
4. Sone, T.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, Early View.

[DOI: 10.1002/anie.200805473]