

氏 名 井 口 麻 由
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第553号
 学位授与の日付 平成17年3月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートを用いた不斉付加反応に関する研究

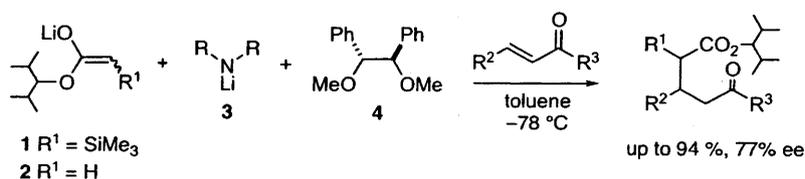
(主査)
 論文調査委員 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 竹本 佳司

論 文 内 容 の 要 旨

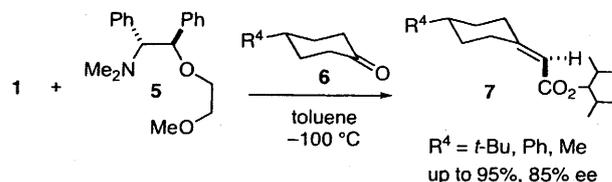
リチウムエステルエノラートは炭素-炭素結合を形成する汎用炭素求核剤である。 α 、 β -不飽和カルボニル化合物への共役付加求核剤として用いれば1,5-ジカルボニル化合物を合成する有用な手段となる。しかしながらリチウムエステルエノラートを求核剤とする不斉共役付加反応の例は、ほとんどがキラル補助基を用いる手法であり、外部不斉源による報告例は限られている。一方、エノラート等価体としてシリルエノールエーテルを用いる反応は、キラルなルイス酸を触媒とする優れた例が報告されているが、エノールエーテルをエステルからあらかじめ調製する必要があるため実質的には二段階反応である。著者は、この二段階反応を一挙に行い、リチウムエステルエノラートを求核剤として組み込み、キラル配位子制御下で高い立体選択性を実現する不斉共役付加反応を目指して研究を開始した。

α 位にシリル基を持つ α -トリメチルシリル酢酸エステルのリチウムエノラート1を用いると、 α 、 β -不飽和ケトンに対して1,4-付加反応が優先的に進行し、キラルジエーテル配位子4によって最高74% eeの不斉選択性を実現した。またBHA (3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole) 基を有する α 、 β -不飽和エステルを基質とすると定量的に共役付加体が得られ、リチウムエノラートとリチウムアミド3との複合化が高い立体選択性の実現に有用であることを見いだした(Scheme 1, up to 77% ee)。また、1とキラルアミノジエーテル配位子5との配位活性種を、4位置換シクロヘキサノン6への1,2-付加反応に用いると、高収率かつ高不斉選択性(up to 95%, 85% ee)で軸不斉オレフィン7が得られ、外部キラル配位子制御による不斉 Peterson 反応を開発することができた(Scheme 2)。

Scheme 1



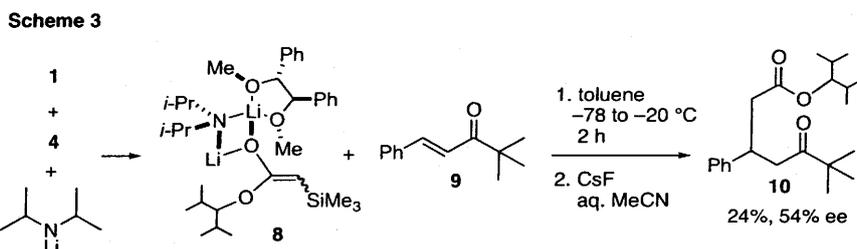
Scheme 2



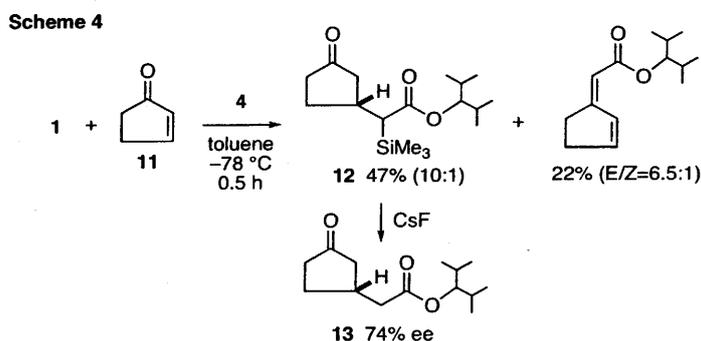
α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートの α 、 β -不飽和ケトンへの不斉共役付加反応

トルエン中、酢酸エステルから LDA によってリチウムエノラート2を発生させ、当研究室で開発した C2対称キラルジ

エーテル配位子 4 と錯形成させたのち, *tert*-ブチル基を持つ鎖状の α , β -不飽和ケトン 9 を滴下すると, 1,2-付加反応のみが進行しアルドール体が定量的に生じた。幸いなことに, α -トリメチルシリル酢酸エステルエノラート 1 を求核剤とすると, 1,4-付加体だけが得られ位置選択性を完全に制御できた。フッ化セシウムと処理するとトリメチルシリル基を除去でき 10 が得られた。リチウムエノラート 1, キラル配位子 4, および LDA との 3 成分反応剤 8 を調製して共役付加反応に用いると, 収率は低下したものの 54% ee まで不斉選択性が向上した (Scheme 3)。

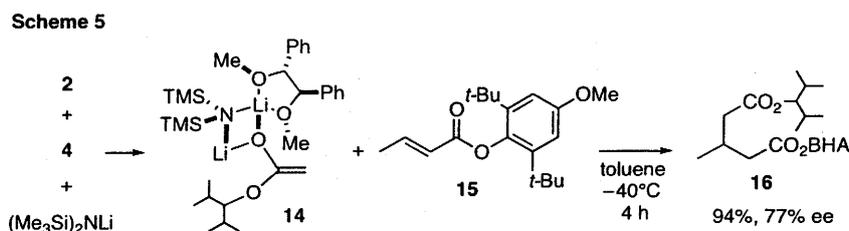


環状の α , β -不飽和ケトンである 2-シクロペンテノン 11 に対しては共役付加体 12 が 47% で得られ, 脱シリル化すると 13 が不斉収率 74% で得られた (Scheme 4)。この系に 3 成分反応剤 8 を適用しても, シクロペンテノン 11 がポリマー化し収率が著しく低下するだけであった。



α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートの α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応

リチウムエステルエノラートの α , β -不飽和エステルへの共役付加反応は, 反応剤の組み合わせによって収率に差があり, 特に酢酸エステルのエノラートを求核剤とする場合に収率が著しく低いことが山口らによって報告されている。そこで BHA 基を持つ α , β -不飽和エステル 15 を基質とすると, エステルエノラート 1 および 2 がスムーズに 1,4-付加することを見いだした。三成分複合配位活性種 8 を用いると共役付加体が 89% 収率, 72% ee で得られた。シリル基を持たない酢酸エステルのエノラート 2 でも定量的に共役付加体 16 を与え, 複合配位活性種 14 を用いると 77% ee の不斉選択性が実現できた (Scheme 5)。

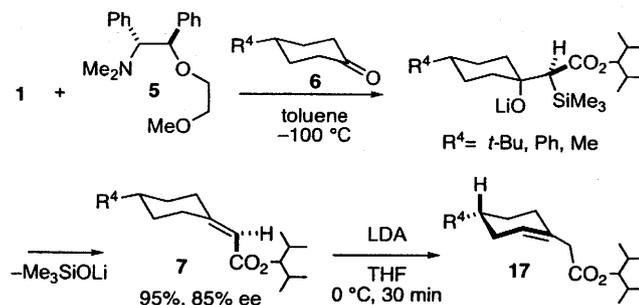


α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートを用いた不斉 Peterson 反応

α -シリルエステルエノラートがカルボニル基に 1,2-付加すると引き続いてシリノラートが脱離し炭素-炭素二重結合を形成する Peterson 反応となる。近年, 外部キラル配位子制御による不斉 Horner-Wadsworth-Emmons 反応について研究が行われ, 塩入らによって触媒反応も報告されているが, α 位にエステル基を有するホスホナート求核剤とする反応では不斉選択性に改善の余地がある。 α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラート 1 とアミノジエーテル三座型配位子 5 との配位錯体を, 4 位置換シクロヘキサノン 6 と反応させると最高 95% 収率, 85% ee で軸不斉 α , β -不飽和エステル 7 を得る

ことができた。本反応は外部キラル配位子制御による不斉 Peterson 反応の最初の例である。さらに7は、LDA による異性化により光学純度を全く損なうことなく中心不斉化合物17に変換でき、応用性の拡大も達成した (Scheme 6)。

Scheme 6



以上、本研究では α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートの不斉付加反応に検討を加え、リチウムエノラートとリチウムアミドの複合化が、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応において優れた立体制御を可能にすることを見いだした。またキラルアミノジエーテル配位子の制御下、リチウムエステルエノラートを求核剤として、高い立体選択性を示す不斉 Peterson 反応を開発できた。

論文審査の結果の要旨

本論文は α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートを求核剤とする α 、 β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応およびプロキラルなケトンとの不斉 Peterson 反応の開発の経緯をまとめたものである。

不斉炭素-炭素結合形成反応の開発は光学活性体の合成法を開拓する上で必須の課題であり、高活性反応種の不斉反応への組み込みは新しい化学を誕生させる夢多き課題である。リチウムエノラートは汎用炭素求核剤でありながら不斉反応への組み込みが未開拓であった。本研究では、酢酸エステルのリチウムエノラートを直接求核剤とするエノンや不飽和エステルへの不斉共役付加反応およびプロキラルなケトンとの不斉 Peterson 反応を実現する手法として α -シリル酢酸エステル反応剤が有効であることを見いだした。

1. 外部キラル配位子制御による α -シリル酢酸エステルの不斉共役付加反応

シリルエノールエーテルを求核剤とする不斉共役付加反応の成功例とは対照的に、リチウムエノラートを直接用いたエナンチオ選択的共役付加反応の研究はほとんど行われていなかった。本研究では、シリル基を持つ求核剤の Michael donor としての性質を駆使し、 α -酢酸エステルのリチウムエノラートがエノンに対しても優先的に共役付加体を与えることを見いだした。トルエン中キラルジエーテル配位子を用いて活性化すると、シクロペンテノンに対して74%eeの不斉共役付加体を与えた。また、本研究室で開発したリチウムアミドによるリチウムエノラートの活性化手法と組み合わせると、鎖状エノンおよび鎖状不飽和エステルから共役付加体を良好な立体選択性で得た。

2. 外部キラル配位子制御による不斉 Peterson 反応

Peterson 反応はケトンおよびアルデヒドなどのカルボニル化合物を位置選択的にオレフィンに変換する方法として有機合成化学上汎用されているが、外部キラル因子による本反応の不斉化は全く行われていなかった。本研究の基本設計は、キラル配位子-リチウムエノラート錯体が面選択的にケトンに付加して一方の光学活性付加体を優先的に生成し、続くケイ酸部位のシン脱離が不斉を保持したまま進行し軸性不斉オレフィンが得られることを期待したものである。様々な条件検討を行った結果、三座配位型のアミノジエーテル配位子を用いてトルエン中 -100°C で反応させると、 α -シリル酢酸エステルのリチウムエノラートと4位置換シクロヘキサノンから最高85%eeの良好な不斉選択性で軸不斉オレフィンが定量的に得られた。本反応は外部キラル配位子制御による不斉 Peterson 反応の初めての例である。また、Peterson 反応の副生成物であるリチウムシラノキシドが立体選択性に影響し、これを捕捉することが高い不斉収率の実現に不可欠であることを明らかにした。さらに得られた軸不斉オレフィンはLDAによる脱プロトン化により中心不斉化合物へ立体特異的に異性化できることを実証し、本反応の有用性を拡大した。

以上本研究では、キラル配位子制御下でリチウムエステルエノラートを直接の求核剤として用いて不斉共役付加反応および不斉オレフィン化反応に組み込む新しい手法の端緒を開いた。本研究の成果はリチウムエノラートの分子会合や不斉発現機構の詳細を解明する上で有効な基礎的知見である。

よって、本研究は、有機合成化学、エノラート化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。さらに、平成17年2月25日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。