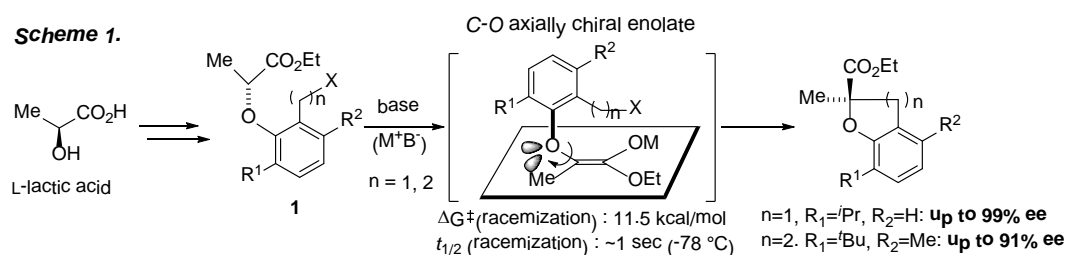


京都大学	博士 (薬学)	氏名	友原 啓介
論文題目	New aspects in chemistry of axially chiral enolates: Developments of asymmetric reactions via C-O axially chiral enolates and α -arylation of amino acids derivatives (軸性不斉エノラート化学の新展開：C-O 軸性不斉エノラート化学の開発とアミノ酸誘導体の不斉 α -アリール化)		

(論文内容の要旨)

1) Asymmetric intramolecular alkylation of C-O axially chiral enolates

Previous studies on Memory of Chirality have demonstrated a direct method for asymmetric alkylation of α -amino acid derivatives. C-N Axially chiral enolates have been proposed as the key intermediate for the asymmetric induction. The half-life of racemization of C-N axially chiral enolates was determined to be *ca.* 20 h at -78 °C. Therefore, these chiral enolates can be effectively used for asymmetric inter- and intramolecular reactions. Here novel asymmetric induction via short-lived C-O axially chiral enolates has been developed (Scheme 1). The racemization barrier of C-O axially chiral enolates generated from L-lactic acid derivatives was experimentally estimated to be ~ 11.5 kcal/mol and the corresponding half-life of racemization is less than 1 second even at -78 °C. Accordingly, they had been thought not to be feasible intermediates for asymmetric synthesis. However, it seemed possible to develop the highly enantioselective intramolecular reactions if the chiral enolates react immediately after their generation at low temperatures. Here it was revealed for the first time that the short-lived C-O axially chiral enolates could be effectively used for intramolecular asymmetric alkylation. In this transformation, the bulkiness of the substituent (R^1) of **1** would be the crucial for asymmetric induction by affecting the rotation barrier along the C-O axis.



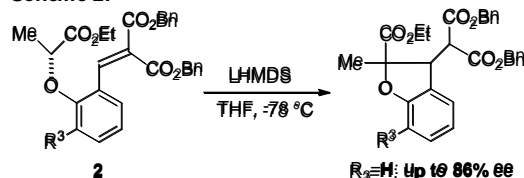
While five-membered cyclization of **1** ($R^1=R^2=\text{H}$, $n=1$) gave the corresponding racemic cyclic ether, that of **1** with bulky isopropyl substituent ($R^1=i\text{Pr}$, $R^2=\text{H}$) underwent the asymmetric intramolecular alkylation to afford the cyclic ether in 99% enantioselectivity. These results strongly supported the hypothesis mentioned above. The corresponding six-membered cyclization of **1** ($R^1=i\text{Pr}$, $R^2=\text{H}$, $n=2$) gave the racemic cyclic ether. This indicates the six-membered cyclization is relatively slow compared to five-membered one. On the other hand, the six-membered cyclization of **1** ($R^1=i\text{Pr}$, $R^2=\text{Me}$) afforded cyclic ether in 91%

ee. The existence of R² group is crucial and appeared to locate the electrophilic site close to the enolate moiety (buttressing effect) so that C-O axially chiral enolates underwent intramolecular alkylation before their significant racemization took place. These are the first examples of asymmetric induction via C-O axially chiral enolates.

2) Asymmetric intramolecular conjugate addition of C-O axially chiral enolates

Asymmetric conjugate addition of C-O axially chiral enolate has been developed (Scheme 2). This provides a straightforward route to cyclic ethers with contiguous tetra- and tri-substituted stereocenters. The use of the strong Michael acceptor seems to be crucial for accelerating the conjugate addition of enolates as well as stabilizing the intermediate anions. Under optimized conditions, intramolecular conjugate addition of C-O axially chiral enolates generated from **2** smoothly took place to give the desired products in up to 86% ee even when the substituent on aromatic ring was hydrogen (R³=H). These results imply that the rate of conjugate addition of enolates is much faster than that of alkylation.

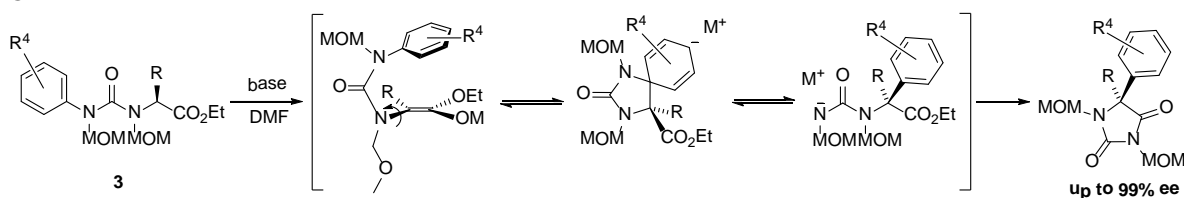
Scheme 2.



3) Asymmetric α -arylation of C-N axially chiral enolates

Asymmetric α -arylation of carbonyl compounds is one of current synthetic challenges. Here nucleophilic aromatic substitution via intramolecular addition-elimination process has been developed. *N*-aryl ureas underwent intramolecular substitution via C-N axially chiral enolates generated from α -amino acid derivatives to give α -aryl adducts (Scheme 3). Treatment of the substrate **3** possessing the electron-withdrawing group at the *para* position of the electrophilic aromatic carbon (R⁴=*p*-NO₂) with LHMDS in DMF at -60 °C gave the desired products in up to 99% ee with inversion of the stereochemistry. On the other hand, retention of stereochemistry was observed for the corresponding reactions in toluene at 0 °C to afford the desired products in up to 83% ee. This method provides a straightforward access to both enantiomers of α -arylated α -amino acid derivatives from readily available L-amino acids.

Scheme 3.



(論文審査の結果の要旨)

エノラート化学は有機合成化学の重要な基礎のひとつである。筆者の研究室では一見平面構造を持つエノラートが単位時間内のキラリリティーを有するため、不斉合成反応の中間体として利用可能なことを世界に先駆けて報告している。これらの研究で用いてきたのは、比較的不斉寿命の長いC-C結合の回転阻害(ラセミ化障壁: 約22 kcal/mol)及びC-Nの回転阻害(ラセミ化障壁: 約16 kcal/mol)に由来する軸性不斉エノラートであった。このような背景のもと、筆者はこれらに比べて遙かに不斉寿命の短いC-Oの回転阻害に由来する軸性不斉エノラート(ラセミ化障壁: 約11 kcal/mol)を中間体とする不斉反応の開発に取り組み、以下に示すように達成した。また、従来から用いてきたC-N結合の回転阻害に由来する軸性不斉エノラートを中間体とする新規反応の開発にも取り組み、以下の成果をあげた。

1) 短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉アルキル化

アミノ酸誘導体の塩基処理により生成する C-N 軸性不斉エノラートは、16 kcal/mol 程度のラセミ化障壁を有し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ では約 20 時間のラセミ化半減期を持つため、反応のタイムスケールに比しても充分長く、低温ではアルキルハライドとの分子間反応により高エナンチオ選択的な不斉アルキル化が可能である(不斉記憶型反応)。このような背景のもと、筆者は安価で入手容易な官能基炭素資源である L-乳酸誘導体の塩基処理により生成する C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉アルキル化による不斉四置換炭素の構築に取り組んだ。C-O 軸性不斉エノラートは、酸素の原子価が 2 であることから、原子価 3 の窒素を有する C-N 軸性不斉エノラートに比べ、そのラセミ化障壁ははるかに小さく不斉誘導は格段に困難と予想された。実際に、C-O 軸性不斉エノラートのラセミ化障壁を実験的に求めると11.5 kcal/mol 程度で、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ でのラセミ化半減期は 1 秒以下であることを認めている。このような短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉反応を実現すべく、反応速度が速い分子内反応を設計し、実現に向けて種々検討を行った。

まず、環化速度が速いと考えられるアリアルアルキルエーテルの 5 員環環化について検討した。キラルアリアルアルキルエーテルのエーテル酸素のオルト位の置換基効果によりC-O 結合の回転障壁が増大し、生成するC-O 軸性不斉エノラートのラセミ化半減期が長くなると予想した。実際にオルト位が無置換の場合は生成物はラセミ体であったが、オルト置換基が嵩高くなるにつれて生成物の光学純度は向上し、最高で 99% ee で目的の環化体を得た。次にアリアルアルキルエーテルの6 員環環化について検討した。この場合、オルト位置置換基効果だけでは不斉誘導は全く見られないものの、嵩高いオルト位置置換基に加えてメタ位にもメチル基を導入し、親電子的な反応点をエノラートに近接させるbuttressing 効果を利用することで、最高で 91% ee で不斉誘導を達成した。

2) 短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉共役付加

C-O 軸性不斉エノラートを經由する不斉共役付加反応の開発に取り組んだ。この共役付加反応では、連続する四置換-三置換不斉炭素の一举構築が可能である。本反応では、アリールアルキルエーテルのエーテル酸素のオルト位が無置換でも86% ee で目的とする環化体を得た。この結果は、分子内アルキル化に比べ分子内共役付加の環化速度が速いことを示しており、そのため芳香環上の置換基に依存しない不斉誘導が可能となったと考えられる。

3) C-N 軸性不斉エノラートを經由する不斉 α -アリール化

これまでC-N 軸性不斉エノラートの化学で未解決の懸案課題であったアリールハライドとの反応によるアミノ酸誘導体の不斉 α -アリール化反応の開発に取り組んだ。アミノ酸のアミノ基をN-アリールウレア型とした基質を用い、これをDMF中、 $-60 \sim -78$ °Cで塩基処理すると、最高 99% ee の光学純度で不斉アリール化が進行した。本反応では不斉アリール化が進行した後、ウレア窒素とエステルとの分子内縮合によりヒダントイン骨格を持つ生成物が得られる。一方、0 °C で toluene溶媒中塩基処理にて構築される四置換炭素は、上述のDMF 溶媒中の反応の場合とは逆の絶対配置を示し、その光学純度は最高で 83% ee であった。このように本法は溶媒の選択により α -アリールアミノ酸の両エナンチオマーを作り分けることができる特長も有している。

以上、本研究はエノラート化学や分子キラリティーについての、また精密有機合成化学における重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成24年2月23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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成25年3月31日以降