

氏名・(本籍)	にし 西	い 井	しん 真	じ 二
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	理博第	1	1	2
学位授与年月日	平成	元	年	3
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学第二専攻			
学位論文題目	Acyclic Stereocontrol via Conjugate Addition to Michael Acceptors (マイケル付加反応における非環状系立体制御)			
論文審査委員	(主査)			
	教	授	山	本
	嘉	則		
	教	授	高	瀬
	嘉		平	
	教	授	宮	仕
	勉			

論 文 目 次

Introduction [序論]

Chapter 1 Simple Diastereoselection

(Diastereoselective Michael Addition Reaction of Allylic Organometallic Reagents)

[第一章 アリル型有機金属化合物のジアステレオ選択的共役付加]

Chapter 2 Diastereofacial Selection (1)

(Diastereoselectivity in Conjugate Addition to γ -Alkoxy- α , β -unsaturated Esters)

[第二章 γ -アルコキシ- α , β -不飽和エステルへのジアステレオ選択的共役付加]

Chapter 3 Diastereofacial Selection (2)

(Diastereoselectivity in Conjugate Addition to γ -Alkyl- α , β -unsaturated Carbonyl Compounds)

[第三章 γ -アルキル- α , β -不飽和カルボニル化合物へのジアステレオ選択的共役付加]

Chapter 4 Diastereofacial Selection (3)

(Conjugate Reduction)

[第四章 共役還元]

論文内容要旨

序論

直鎖状の炭素骨格上にある、連続したいくつかの不斉中心の立体化学を制御する、いわゆるアサイクリックステレオコントロールという問題は、現在の有機合成において重要な課題である。この問題への今までのアプローチには、立体選択的アルドール反応やアリル型有機金属試薬の反応、イミンを基質として用いた反応などがある。アルドール反応やイミンを基質として用いた反応では、隣接するヘテロ置換基と炭素置換基との間の立体制御が可能で、立体選択性を決定する因子についても系統的に研究されている。しかし、マイケル付加反応では隣接する二つの炭素置換基間の立体を制御できるにもかかわらず、このような研究は進んでいない。そこで私は、マイケル受容体を基質として用い、二通りの基本的な不斉誘導のパターンの反応、すなわちシンプルジアステレオ選択的およびジアステレオ面選択的の二つの反応において、立体選択性を決定する因子について明らかにし、また実際に合成に応用できる程度の立体選択性を得ることを目的として研究を行った。

第一章 アリル型有機金属化合物のジアステレオ選択的共役付加

通常、グリニャール試薬とクロトン酸エチルとの反応では、1, 2-付加生成物のみが得られるが、電子吸引基を二つ持つ基質では選択的に共役付加が起こる。プロキラルなマイケル受容体であるエチリデンマロン酸ジエチル 1 と、プロキラルな各種のクロチル型有機金属試薬 2 との反応では、いずれもトレオ体が優先して得られた。(式1)。クロチルグリニャール試薬を用いると選択性は低いが、クロチルチタンやクロチル9-BBN 試薬の反応では9:1程度の高いトレオ選択性が得られた。エステル部分の立体的な大きさはあまり選択性に影響を与えない。アニオンの試薬ばかりでなく、ルイス酸存在下クロチルトリプチルスタナンと 1 との反応でもトレオ選択性が得られる。ルイス酸としては四塩化チタンが最も適当である。構造の確認は既知化合物 3 に変換することにより行った。ここで得られたトレオ選択性は非環状遷移状態アンチペリプラナーモデルを考えることにより説明できる。4 では二つのメチル基のあいだにゴーシュ相互作用があって不安定になるので 5 が有利になりトレオ選択性を与える。

次に酸素官能基を持つアリル型有機金属試薬 6 と 1 との反応について検討を行った(式2)。6 は酸素原子と金属との配位によってシス型になっている。6 ($M=Sn$) は単離可能で、NMRによりシス型構造が確認されている。チタン試薬との反応では高いトレオ選択性が得られたが、亜鉛やアルミニウム試薬ではまったく選択性がなかった。ルイス酸存在下スズ試薬との反応では高いトレオ選択性が得られた。ここで得られたトレオ選択性も非環状遷移状態を考えることにより説明できる。また、構造は脱保護してラクトン 7 に変換することにより確認した。7 のアルコキシのつけねのプロトンは隣接基の遮蔽効果により対応するシス体よりも高磁場にシフトする。

ニトロオレフィンを基質とした立体選択的共役付加反応の研究はいくつか報告されているが、それらにはエリトロ選択性を示すものが多い。そこでアリル型有機金属試薬 2 および 6 とニトロオレフィン 8 との反応について検討を行った (式 3)。

ルイス酸存在下スズ試薬との反応では、先程と同様にトレオ選択性が得られた。以上のように、アリル型有機金属試薬の共役付加反応ではいずれの基質を用いてもトレオ選択性が得られ、その結果は非環状遷移状態アンチペリプラナーモデルにより説明できる。

第二章 γ -アルコキシ- α , β -不飽和エステルへのジアステレオ選択的共役付加

γ 位にアルコキシ置換基を持つ α , β -不飽和エステルを基質として用いる共役付加反応は、今までにいくつかの例が報告されているが、それらは天然物合成の 1 ステップである場合が多く、複雑な構造を持つ基質が使われるため、求核付加における立体選択性の説明はあいまいである。そこで私はシンプルな系を設計して、何が選択性の決定に最も重要であるかについて研究した。トランスエステル 9 にアルキル銅-BF₃ 試薬を反応させたところアンチ選択性が得られた (式 4)。それに対し、シスエステル 10 を基質としたところ逆にシン選択性が得られた (式 5)。従来このような系ではタイプ A モデル 11 が考えられてきたが、今回の結果はタイプ B モデル 12 を考慮しないと説明できない。

より反応性の高い基質 13 を用いると有機銅試薬以外のいろいろな求核試薬と反応する。シス位のエステル置換基の効果が大きいので、13 の反応ではシン選択性が得られた。

このように、 γ -アルコキシ- α , β -不飽和エステルへの共役付加では、基質の構造、すなわちシスカトランスかが、立体選択性を決定する最も重要な因子である。

第三章 γ -アルキル- α , β -不飽和カルボニル化合物への ジアステレオ選択的共役付加

第二章において基質の立体化学が立体選択性の決定に重要であることを示した。ここではよりシンプルな系である γ -アルキル- α , β -不飽和カルボニル化合物への共役付加について検討を行った。このような系の研究は今までほとんど行われておらず、Heathcock らによる α , β -不飽和ケトンへのシリルエノールやアリルシランの付加が報告されている程度である。本研究ではまずトランスエステル 14 とシスエステル 15 について検討した (式 6)。14 と各種有機銅 BF₃ 試薬との反応ではすべてアンチ体を与えたのに対し、15 との反応の結果は複雑である。RCu : BF₃ との反応ではアンチ選択性を示したが、R₂CuLi : BF₃ との反応では逆にシン選択性が得られた。この選択性の相違には、試薬の電子供与能力の違い、すなわち反応に一電子移動過程が関与するか否かが反映されていると考えられる。そこで次に、比較的還元電位の高い基質について検討を行った。まずジエステル 16 の反応であるが、15 の反応の結果と傾向が同じである (式 7)。次にニトリル 17 および 18 の反応であるが、17 は 15 および 16 と同様の傾向を示す。しか

し18の結果はずいぶん傾向が違う。すなわち $\text{RCu} : \text{BF}_3$ と $\text{R}_2\text{CuLi} : \text{BF}_3$ のいずれもシン選択性をあたえる。これは18が電子受容体としての能力が高いので電子供与能力の低いアルキル銅試薬でも電子移動を起こしうるからではないかと考える。

選択性発現の機構は次のように考えられる。まず通常の求核試薬の場合であるが、基質の HOMO と試薬の LUMO との相互作用を考慮する必要がある。このとき、試薬の攻撃はだいたい $100\sim 110^\circ$ の角度から起こることがわかっている。したがって、19のようなコンフォメーションでは攻撃してくる試薬の R とメチルとの反発により不安定になり、20のようなコンフォメーションから反応は進行してアンチ体を与えると考えられる。この考え方はアルデヒドにおけるクラム-フェルキンモデルに対応している。

一方、反応が一電子移動過程を経て進行するときは、基質に一電子はいつてアニオンラジカル中間体ができると考えられる。そうすると21のようなコンフォメーションではメチル基とシス側の置換基との反発が大きくなり、逆に22のようなコンフォメーションが有利となりシン選択性を与える。なお、トランスエステルの場合はシス側の置換基との立体反発がないので、21のようなコンフォメーションでも不安定ではなくアンチ選択性を与える。

シン選択性が、反応に一電子移動過程が関与しているために得られるということを間接的に証明するために、p-ジニトロベンゼンの添加実験を行った。その結果、p-ジニトロベンゼンを加えないときはシン選択性が得られる条件でp-ジニトロベンゼンを入れると、アンチ選択性へと逆転した。

比較的還元電位の高いジニトリル18とそれより還元電位の低い基質とでは大きく傾向が違ったので、今度はさらに還元電位の高いニトロオレフィンについて検討を行った(式8)。トランスニトロオレフィン23の反応はトランスエステルの結果と同じくアンチ選択的であった。それに対し、三置換ニトロオレフィン24の反応ではシン選択性が得られた。これらの結果も、エステルの場合と同様と解釈できる。

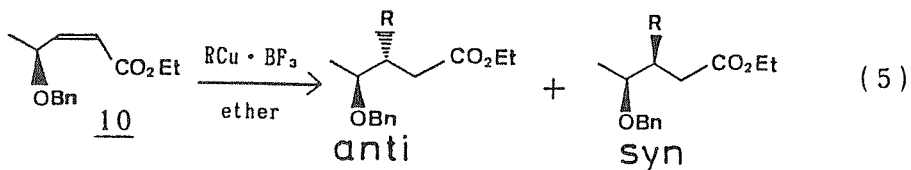
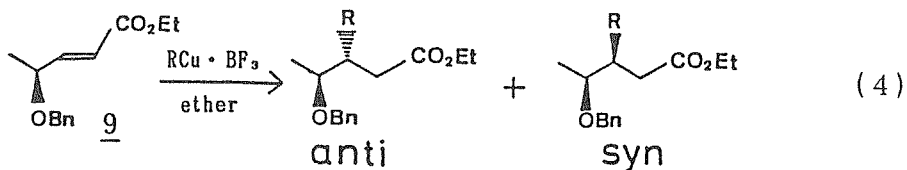
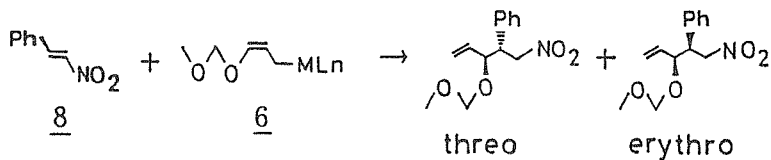
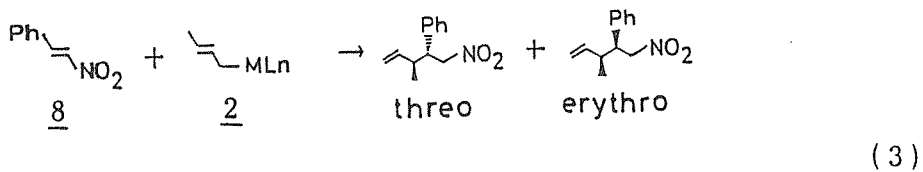
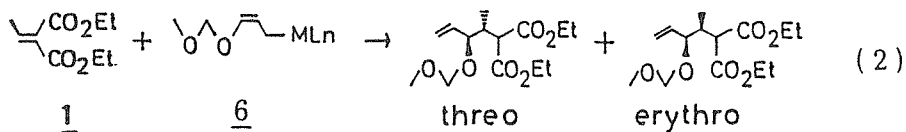
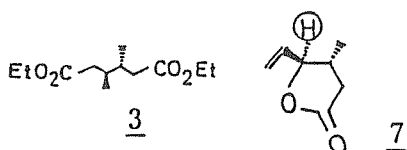
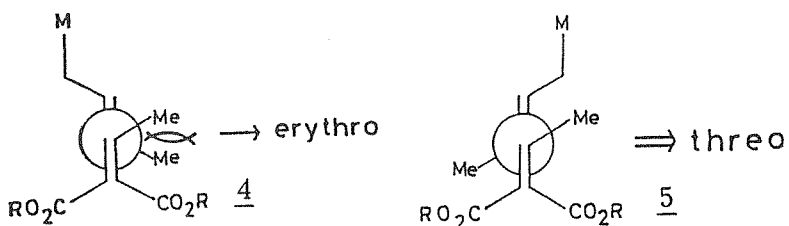
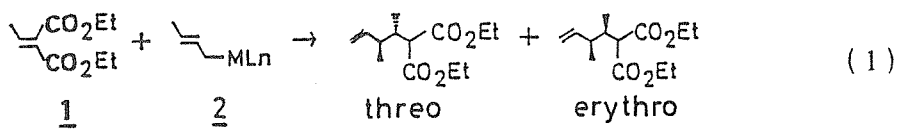
第四章 共役還元

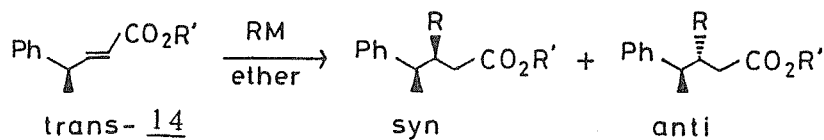
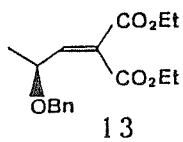
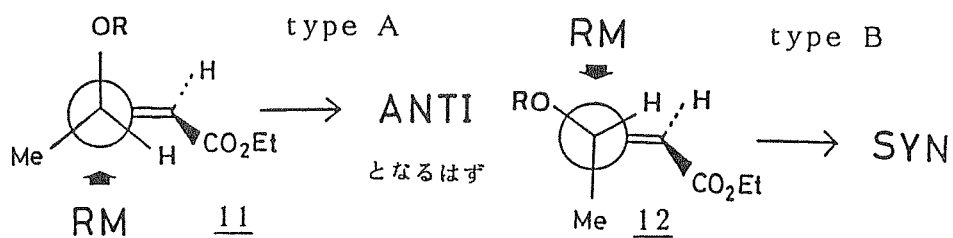
α 位に不斉中心を持つケトンの還元における立体選択性についてはすでに当研究室から報告されている。この場合も、反応に一電子移動過程が関与するか否かで生成物の立体選択性が変わってくる。そこで四置換共役オレフィンの共役還元について検討した。

ジエステル25およびジニトリル26に Birch 還元を行うと、アンチ選択性が得られた(式9)。またアート錯体による還元でもアンチ選択性を与える。それに対し、Pd 触媒による接触水素還元ではシン選択性が得られた。

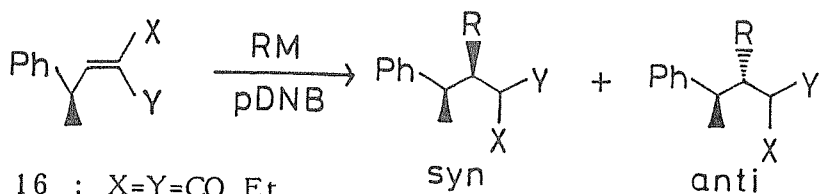
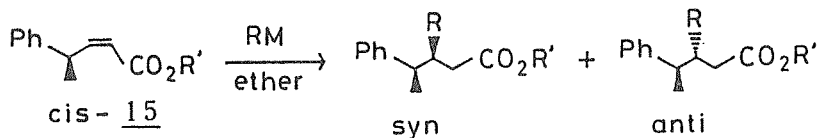
ここで得られたアンチ選択性は、第三章で述べた考え方と同様に説明できる。Birch 還元では一電子移動過程を経て進行するので27のようなコンフォメーションからアンチ選択性が得られる。一方、水素添加の場合には、ベンゼン環と Pd との配置によって28のようなコンフォメー

ションをとるのでシン選択性が得られると考えられる。このことは、29の水素添加によってアンチ選択性が得られることから裏付けられる。





(6)

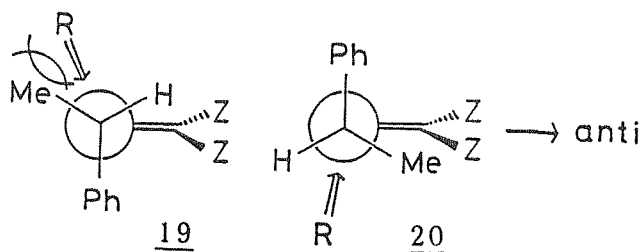


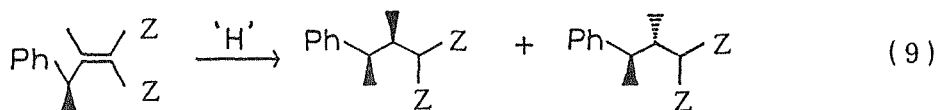
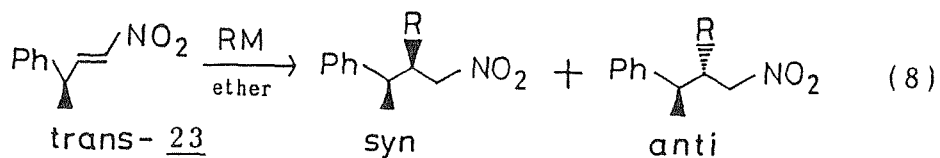
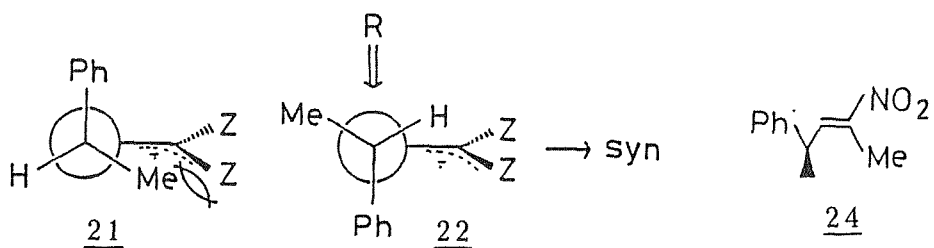
(7)

16 : X=Y=CO₂Et

17 : X=CO₂Et, Y=CN

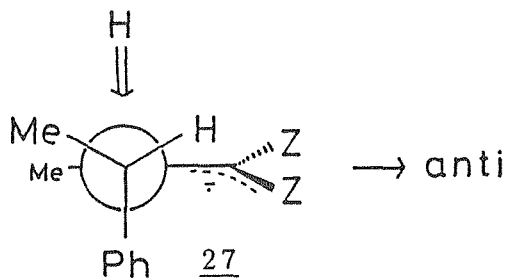
18 : X=Y=CN



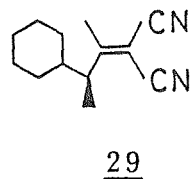
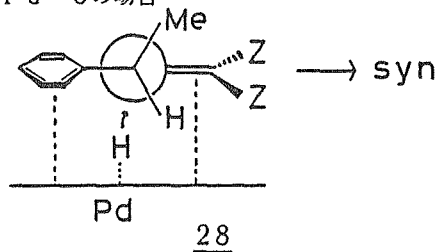


25 : Z=CO₂Et

26 : Z=CN



H₂/Pd-Cの場合



論文審査の結果の要旨

直鎖状の炭素骨格上にある、連続したいくつかの不斉中心の立体化学を制御する、いわゆるアサイクリックステレオコントロールという問題は、現在の有機合成において重要な課題である。従来のこの問題へのアプローチは、アルドール反応やアリル有機金属の反応がよく研究されている。一方、マイケル付加反応はその応用性の高さにも拘わらず、立体制御に関する系統的研究がなされていない。西井真二はこの点に着目し、マイケル受容体を基質として用い、二通りの基本的な不斉誘導のパターンであるシンプルジアステレオ選択的およびジアステレオ面選択的反応において、立体選択性を決定する因子について明らかにし、また実際に合成に応用できる程度の立体選択性を得ることを目的として研究を行った。

まず、アリル型有機金属のクロトン酸エチル及び類縁化合物への共役付加反応では、金属の種類、基質の立体化学、および反応基質の構造などに関係なく常にアンチ型付加体がシン型付加体に優先して生成することを見い出した。この事実に基づいて、マイケル付加におけるシンプルジアステレオ選択性は、非環状系アンチペリプラナー遷移状態によって合理的に説明できることを示した。

次に、 γ -アルコキシ- α, β -不飽和エステルへのジアステレオ面選択性について研究し、トランスエステルからはアンチ選択性が、シスエステルからは逆にシン選択性が得られることを見い出した。この様に、基質の構造、すなわちシスカトランスかがジアステレオ面選択性を決定する最も重要な因子となり得ることを、この系で初めて明確にした。

さらに、 γ -アルコキシ- α, β -不飽和カルボニル化合物へのジアステレオ面選択性について系統的に研究した。上記の γ -アルコキシ誘導体の系は、 γ 位の不斉点に酸素原子が結合しているが、この系は γ 位の不斉点の回りは炭素原子のみである。このようなシンプルな系での立体制御の系統的研究は過去に行われていない。その結果、(1)基質の還元電位、(2)反応剤(有機銅試剤)の電子供与能、および(3)基質の立体化学(シスまたはトランス)、の三つの因子により生成物の立体選択性が支配されることを見い出した。すなわち、通常の求核付加反応(二電子移動)ではアンチ付加体が得られるが、一電子移動を経る反応でしかもシス・オレフィンの場合にはシン付加体が優先することを明確にした。電子移動反応が立体化学制御に大きく関与することを世界で最初に見い出したものである。

最後に、 γ 位に不斉点をもつ α, β -不飽和ケトンの共役還元における立体選択性を検討した。上記の結果から推論すると、この場合は電子移動還元ではアンチ体の生成が予想されるが、事実パーチ還元において高い選択性でアンチ体を得た。一方、パラジウム触媒存在下の水素添加ではシン体を得られた。これは基質に存在するフェニル基がパラジウムと強く相互作用するためであることを明確にした。すなわち、フェニル基をシクロヘキシル基で置き換えるとアンチ選択性を示した。以上、還元反応においても共役付加の場合と同様な考え方で理解できることを確立した。

この様に系統的な立体選択性の研究により，立体選択性を支配する因子を明確にし，遷移状態モデルを提案したことは，自立して研究活動を行うに必要な高度な研究能力と学識を有することを示しており，西井真二提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。