

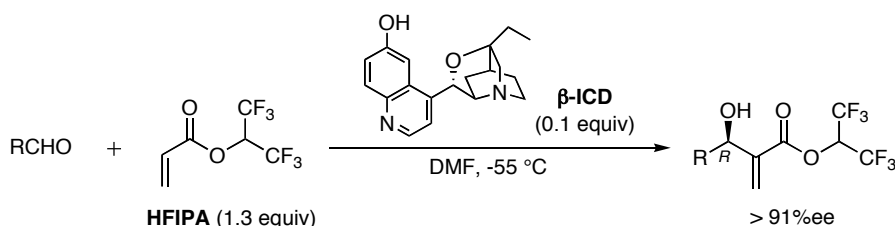
A Study on the β -Isocupreidine-Catalyzed Asymmetric Baylis-Hillman Reaction

β -Isocupreidine を触媒とする不斉 Baylis-Hillman 反応に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 中野綾子

当研究室はキニジン由来のキラル 3 級アミン β -イソクブレイジン (β -ICD) とフッ素原子で活性化されたヘキサフルオロイソプロピルアクリレート (HFIPA) の組み合わせによる高エナンチオ選択的な触媒的不斉 Baylis-Hillman 反応 (β -ICD-HFIPA 法) の開発に成功した。¹⁾ 著者は、 β -ICD-HFIPA 法の合成化学的有用性を広げるべく、本研究に着手した。

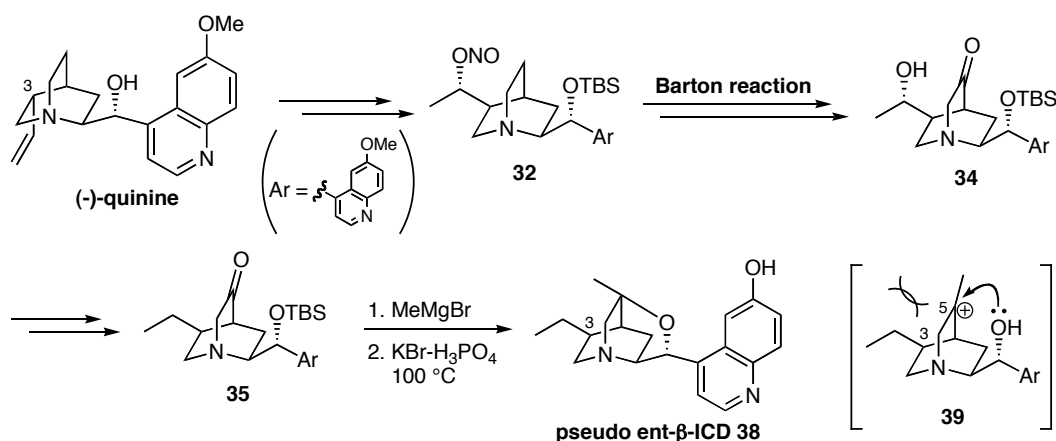
β -ICD-HFIPA method



第 1 章 β -ICD の鏡像体 (ent- β -ICD) 型化合物の合成²⁾

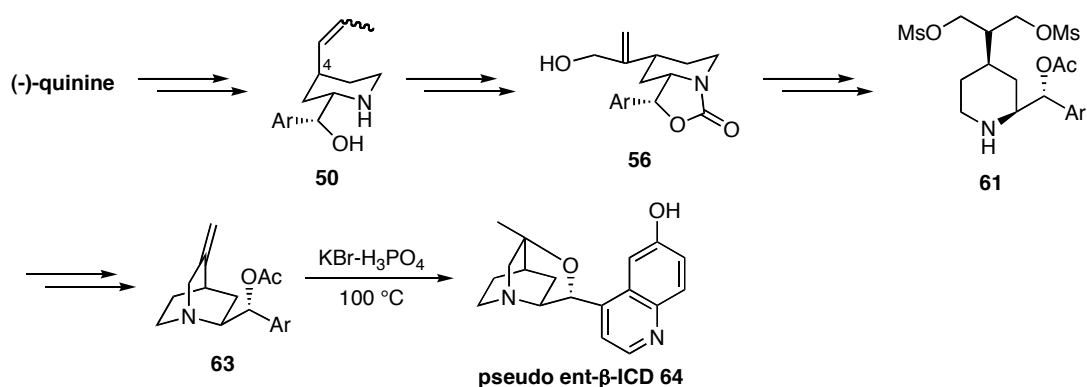
β -ICD-HFIPA 法は触媒 β -ICD の鏡像体が入手困難なため、生成物は一方の鏡像体しか得られないという欠点があった。著者はこの欠点を解決するため、キニジンの擬エナンチオマーであるキニーネより ent- β -ICD の合成研究を行った。すなわち、キニーネの水酸基の保護、C3 位エピメリ化を含めたビニル基の官能基変換によりニトロシルエステル **32** を得た後、**32** を Barton 反応によりケトン **34** へ導いた。次に、**34** の水酸基を除去しケトン **35** とした後、**35** から 2 段階を経て ent- β -ICD 型化合物 **38** を得ることに成功した (Scheme 1)。

Scheme 1



しかし、本合成の最終工程である **39** を経る環化反応は、C3 位と C5 位の置換基との間に立体反発が生じるため低収率であった。そこで、次に C3 位に置換基のない ent- β -ICD 型化合物の合成を検討した。まず、キニーネをフラグメンテーション反応に付しピペリジン **50** を得た。続いて、**50** をカルバメート化、C4 位のエピメリ化を経てアリルアルコール **56** とした後、**56** をキヌクリジン環形成に必要な官能基をもつピペリジン **61** へ変換した。最後に、**61** から二段階で導いたキヌクリジン **63** を β -ICD 合成の条件に付し、ent- β -ICD 型化合物 **64** を合成した (Scheme 2)。

Scheme 2



以上のように合成した ent-β-ICD 型化合物 **38**、**64** を用いて触媒的不斉 Baylis-Hillman 反応を行った。その結果、*S* 配置を有する付加体が得られ、**38**、**64** が期待通りβ-ICD とエナンチオ相補的な触媒能を有することを確認した。

第2章 β-ICD-HFIPA 法の改良³⁾

触媒β-ICD の X 線結晶構造および元素分析により、β-ICD には再結晶溶媒に用いた水、メタノールが各一分子付着していることが明らかとなった。そこで、β-ICD を使用前に共沸乾燥させたところ、触媒活性が格段に向上することを見出した (**Table 1**)。

Table 1

entry	R	catalyst	time (h)	yield (% ee)	
				ester	dioxanone
1	Ph	undried	48	57 (95)	0
2	Ph	dried	48	75 (97)	0
3	(<i>E</i>)-PhCH=CH	undried	72	24 (92)	0
4	(<i>E</i>)-PhCH=CH	dried	4	64 (94)	0
5	Ph(CH ₂) ₂	undried	65	21 (100)	29, <i>R</i> (53)
6	Ph(CH ₂) ₂	dried	17	38 (98)	21, racemate
7	cHex	undried	72	31 (97)	23, <i>S</i> (76)
8	cHex	dried	19	36 (99)	22, <i>S</i> (65)

第3章 改良β-ICD-HFIPA 法を用いたキラル α-アミノアルデヒドの Baylis-Hillman 反応⁴⁾

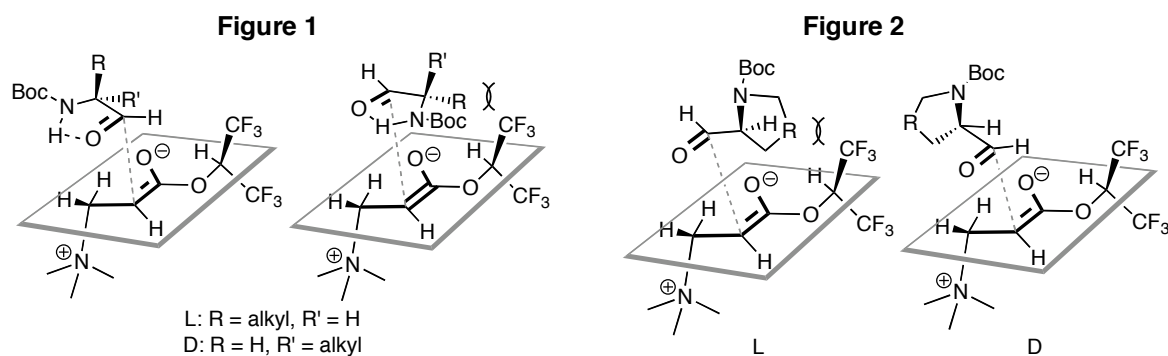
キラル α-アミノアルデヒドの Baylis-Hillman 反応は、高度に官能基化された生成物を与えることから注目を集めてきた。しかし、この反応には①*syn/anti* 選択性が低い、②アルデヒドのラセミ化という問題点があった。そこで、著者はβ-ICD-HFIPA 法が低温下で行えることから、本法を適用することで、それらの問題点を解決できると期待した。検討の結果、β-ICD-HFIPA 法は、L 体、D 体のいずれにおいても、ほとんどラセミ化を起こすことなく付加体を与えることがわかった。しかし、そのジアステレオ選択性ならびに反応性には大きな差があった (**Table 2**)。すなわち、L 体の *N*-Boc-ロイシナールのような鎖状の基質では、エステル体は *syn* 体がほぼ単一のジアステレオマーとして得られた (**entries 1-3**)。一方、対応する D 体のアミノア

ルデヒドでは、エステル体は高い選択性で *anti* 体を与えたが、*syn* 体のジオキサノン体の副生を伴い、その分トータルのジアステレオ選択性 (net de) は低下した (**entries 6-8**)。以上の結果から、鎖状の基質において、触媒 β -ICD はL体とマッチ、D体とミスマッチという関係が示唆された。興味深いことに、環状構造を有する *N*-Boc-プロリナルや *N*-Boc-Garner アルデヒドではマッチ-ミスマッチの関係が逆転した。すなわち、L体の場合、net de および収率ともに低下し (**entries 4,5**)、一方D体の場合、*anti* 体のみが高ジアステレオ選択的に得られてきた (**entries 9,10**)。

Table 2

	entry	R	R'	time (h)	yield (%) (<i>syn</i> : <i>anti</i>)		config. (net de %)
					ester	dioxanone	
 L- (S)	1	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	46	77 (100:0)	4 (75:25)	<i>syn</i> (97)
	2	(CH ₃) ₂ CH	H	46	83 (100:0)	3 (100:0)	<i>syn</i> (>99)
	3	CH ₃	H	17	63 (100:0)	18 (21:79)	<i>syn</i> (66)
	4	-(CH ₂) ₃ -		96	10 (100:0)	40 (0:100)	<i>anti</i> (60)
	5	-CH ₂ OC(CH ₃) ₂ -		96	11 (94:6)	31 (13:87)	<i>anti</i> (32)
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>							
 D- (R)	6	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	96	47 (0:100)	19 (69:31)	<i>anti</i> (60)
	7	(CH ₃) ₂ CH	H	96	10 (5:95)	18 (76:24)	<i>syn</i> (2)
	8	CH ₃	H	96	45 (0:100)	15 (50:50)	<i>anti</i> (75)
	9	-(CH ₂) ₃ -		96	73 (0:100)	8 (0:100)	<i>anti</i> (>99)
	10	-CH ₂ OC(CH ₃) ₂ -		73	67 (0:100)	9 (0:100)	<i>anti</i> (>99)

鎖状 *N*-Boc-アミノアルデヒドに関するマッチ-ミスマッチの状況は、アミノアルデヒド基質が分子内水素結合を含む環状コンホメーションをとることで発現したものと考えられる (**Figure 1**)。すなわち、L体の場合、立体反発を避けてアルドール反応が進行し、高立体選択的に *syn* 体の付加体を与えたと考えられる。一方、環状のアルデヒドの場合、Felkin-Anh モデルに従うモードで反応が進行しているものとする、D体の場合、基質と触媒が指向する立体選択性がマッチするため、高い反応性とジアステレオ選択性が発現したものと考えられる (**Figure 2**)。



参考文献

- 1) *J. Am. Soc. Chem.* **1999**, *121*, 10219. 2) *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790, *Heterocycles* **2005**, *66*, 371.
- 3) *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381. 4) *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357.