



Title	リチウムエステルエノラートーリチウムアミドーキラル配位子三成分複合試剤のイミンへの不斉付加反応
Author(s)	藤枝, 弘樹
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39923
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	ふじ 藤 枝 弘 樹
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 3 2 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科有機化学専攻
学 位 論 文 名	リチウムエステルエノラートーリチウムアミドーキラル配位子三成分 複合試剤のイミンへの不斉付加反応
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 富岡 清 (副査) 教 授 高橋 成年 教 授 小田 雅司 教 授 井畑 敏一

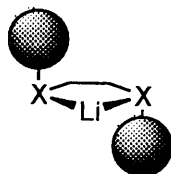
論 文 内 容 の 要 旨

はじめに

汎用高活性反応剤の不斉触媒反応系への組み込みは、新しい不斉反応の構築を可能とする夢多き課題である。中でもリチウムエステルエノラートは、極めて汎用性の高い炭素-炭素結合形成反応剤であり、その不斉反応系への組み込みは重要である。

既に当研究室では、キラル配位子と有機リチウムから生成する二成分キラル錯体Aが有効な不斉空間を構築し、有機リチウムを炭素求核剤とする触媒的不斉反応を可能とすることを見いだしている。また、Aを基盤として三座配位子のキラルアミノエーテルがリチウムエステルエノラートとイミンの触媒的不斉付加反応を可能とすることも見いだしている。

本研究では、リチウムエステルエノラートとイミンの不斉反応の一般化を目的とし、その結果、既存の二成分反応剤よりも遙に反応性と不斉誘起能に優れた新たな三成分複合反応剤を開発することに成功した。



A

二成分反応剤の限界

キラルアミノエーテル1とリチウムエステルエノラートから成る二成分反応剤は、リチウムエステルエノラートを炭素求核剤とする初めての触媒的不斉反応を可能とする (Fig 1)。しかしながら惜しむらくは、二成分反応剤の反応性が低く低温での反応が可能でないことに加えて、基質イミンの適応範囲が狭く、イミン炭素上の置換基が sp^2 系のものである程度の高い不斉収率を与えるが、 sp^3 系になると選択性が極度に低下し、またエステルも3級以外では満足する不斉収率が得られなかった。

この限界を乗り越えるべく、エステルアルコール部位の変換、溶媒効果等種々検討したが、改善するに至らなかった。

イミンのルイス酸による活性化

反応性の向上を目的とし、キラルエーテル2を配位子として BEt_3 等のルイス酸の添加を検討したが、若干の不斉収率の向上を確認したものの、反応性の向上は実現できなかった (Table 1)。

Fig 1 Asymmetric Reaction of Two-component Reagent

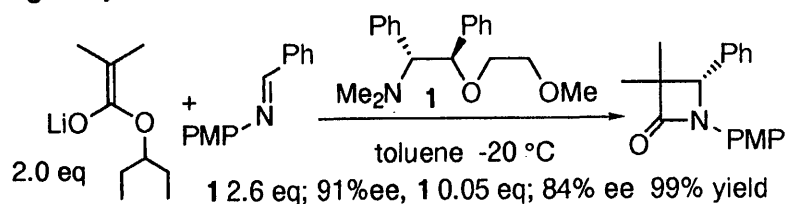


Table 1 Attempted Activation of Imine

Lewis acid	temp °C	time h	ee %	yield %
none	-20	7	60	95
BEt_3	-20	7	66	82
BF_3OEt_2	rt	no reaction		
Bu_2BOTf	rt	no reaction		
AlMe_3	rt	10	55	38
SnBu_4	-20	7	63	81

リチウムエステルエノラート-リチウムアミド-キラル配位子三成分複合試剤の発見

キラルジェーテル2による二成分錯体は、等量の LDA の添加により著しく反応性が向上し -20°C から -50°C に反応温度を下げてでも反応が進行し、しかも不斉収率が大幅に向上することを見出した。

また、LDA を共存させると、遷移状態間のエネルギー差が LDA 非共存下の場合と比べて明らかに大きくなっており、リチウムエノラート、LDA、及びキラル配位子の三成分錯体という新しい活性種の存在が示唆され、この活性種が反応性、選択性を大きく向上させていると考えられる。

この反応系にはアミノエーテル1は適用できず、よりシンプルなジェーテル2が高い不斉発現には必須である。

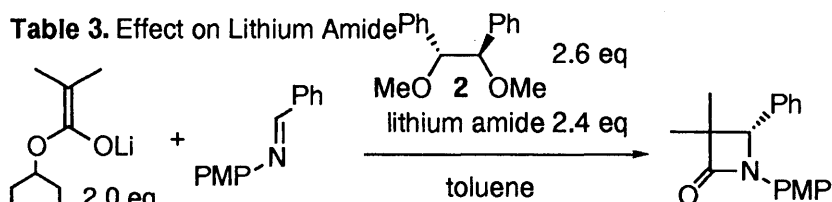
Table 2. LDA effect

LDA eq	temp °C	time h	ee %	yield %	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mol
-	-20	7	60	95	0.82
2.4	-20	1	77	60	1.03
2.4	-50	4	85	84	1.11

種々のリチウムアミドの効果

リチウムアミドの検討を行ったところ、LICA を用いた際に選択性が最高88%ee まで向上し、リチウムジシクロヘキシルアミドや LHMDS でも選択性、反応性向上効果が認められ、リチウムアミドが高不斉発現機構に有効に関与していることが推測される。一方、他のリチウムアミドはむしろ選択性を低下させる傾向にあり、本不斉反応には適さないことが分かった (Table 3)。

Table 3. Effect on Lithium Amide

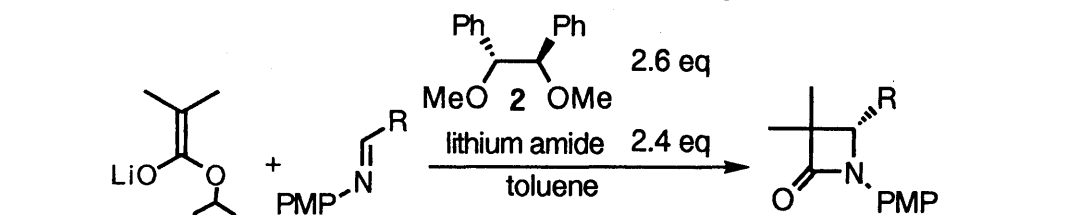


lithium amide	temp °C	time h	ee %	yield %	$\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mol
LDA	-50	4	85	84	1.11
LICA	-50	4	88	85	1.22
LiN ^t Bu ^q Hex	-50	1	55	22	0.55
LiN ^c Hex ₂	-50	4	86	76	1.15
LTMP	-20	1	26	12	0.27
LHMDS	-20	2	73	99	0.93
LiNPh ₂	-20	7	50	60	0.55

反応の一般性

三成分錯体は、二成分錯体を凌駕する基質一般性を持ち、例えば二成分錯体系の限界であった sp³ 系の置換基を有するイミンに対しても有効に機能し、最高90%ee という非常に優れた不斉誘導が達成された (Table 4)。

Table 4 Asymmetric Addition Reaction of Ternary Complex, Composed of Lithium Enolate, Lithium Amide, and Chiral Ligand



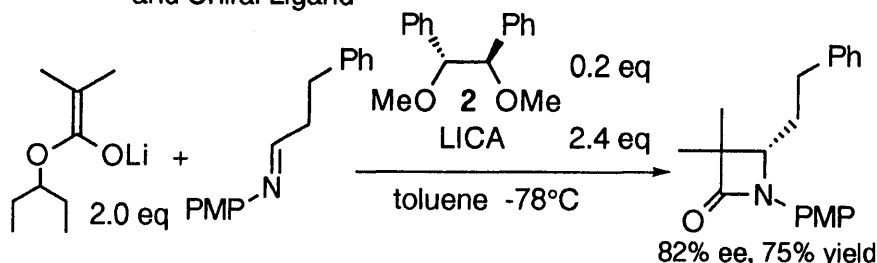
run	R	lithium amide	temp/ °C ^{a)}	time/ h ^{a)}	ee/ % ^{a)}	yield/ % ^{a)}
1	Ph	LDA	-50 (-20)	4 (7)	85 (60)	84 (95)
2	Ph	LICA	-50	4	88	85
3	PMP	LDA	-50	20	73	72
4	PMP	LICA	-50	20	79	70
5	2-naphthyl	LDA	-50	15	87	85
6	2-naphthyl	LICA	-50	15	90	85
7	CH=CHPh [†]	LDA	-78 (-20)	9 (7)	77 (60)	28 (59)
8	CH=CHPh [†]	LICA	-78	9	70	40
9	CH ₂ CH ₂ Ph	LDA	-78 (-40)	1(15)	90 (77)	80 (84)
10	CH ₂ CH ₂ Ph	LICA	-78	1	89	80

a) Numbers in parentheses represent data obtained without lithium amide.

触媒反応への展開

幸いなことに、0.2当量の2を用いても、高エナンチオ選択的に反応は進行し、リチウムエステルエノラート、リチウムアミド及びキラル配位子からなる三成分複合試剤を用いた初めての触媒的不斉付加反応を達成できた (Fig 2)。

Fig 2 Catalytic Asymmetric Addition Reaction of Ternary Complex, Composed of Lithium Enolate, Lithium Amide, and Chiral Ligand



本研究の成果

リチウムエステルエノラートーリチウムアミドーキラル配位子三成分複合試剤の開拓に成功した。本反応系において特筆すべき点を以下に記す。(1)不斉収率が高く、適応範囲が拡大したこと。(2)活性の高い三成分反応剤を発見できたこと、(3)他の有機金属反応剤にも適用可能である可能性があること。

今後、この方法論の更なる発展が期待される。

論文審査の結果の要旨

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ばかりでなく合成化学をさらに前進させる夢多き課題である。

本論文は、高い反応性を示すリチウムエステルエノラートを不斉反応に組み込む新しい手法の開発とその経緯を記したものである。キラルエーテルとリチオエノラートから生成するキラル錯体が不斉反応剤として不満足であることに端を発して、この反応剤をさらに高活性にする新しい手法として、二成分反応剤にさらにリチウムアミドを加えた三成分反応剤が有効であることを見いだした。またその一般性と化学は、有機合成化学に大きく貢献するものであり、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。