

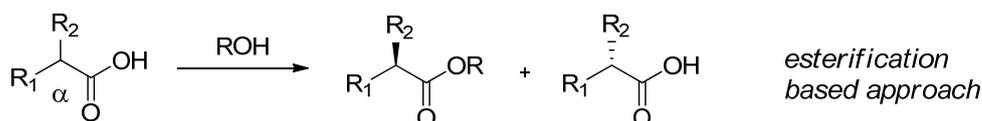
不斉ブロモラクトン化反応を利用するβ置換エンカルボン酸の光学分割

阪大院薬 ○村井 健一、松下 知世、中村 光、兵後 訓道、中島 淳起、藤岡 弘道

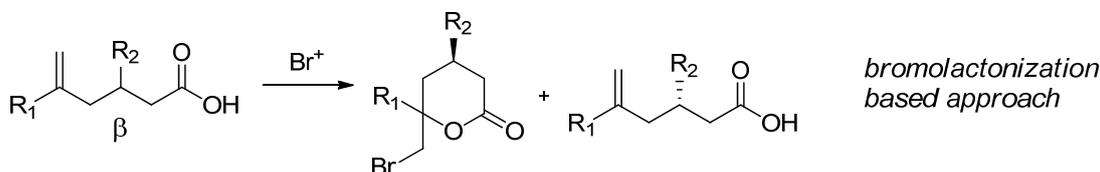
ラセミカルボン酸の速度論的光学分割はキラルカルボン酸を得る有力な手法の一つである。近年、有機触媒を用いるエステル化反応を利用したカルボン酸の速度論的光学分割がいくつか報告されている。¹⁾ これらの変換においては、α位に不斉中心を持つカルボン酸の光学分割が効率的に進行する (Scheme 1, (i))。一方、カルボン酸のβ位に不斉中心を持つ基質の速度論的光学分割はこれまでほとんど研究されていない。エステル化反応を利用する光学分割のβ置換カルボン酸への適用は報告されていないが、識別すべき置換基が反応点であるカルボニル炭素から離れた位置に存在するため、エステル化反応による分割は比較的難しいと予想され、光学分割を達成するには、新たなアプローチの開発が必要と考えられる。今回、我々は不斉ブロモラクトン化反応を利用する新たな手法を考案し、β置換エンカルボン酸の光学分割に成功したので報告したい (Scheme 1, (ii))。

Scheme 1

(i) Previous report: α-Substituted carboxylic acid

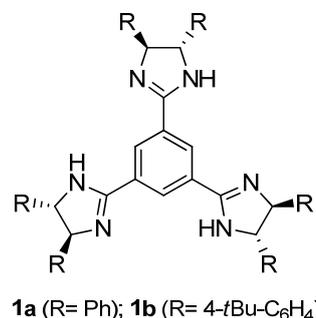
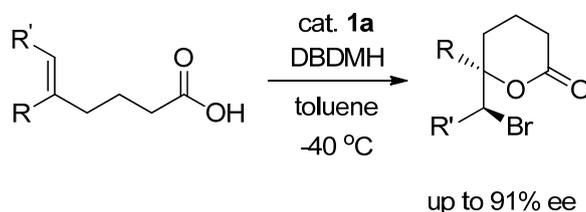


(ii) This work: β-Substituted enecarboxylic acid



既に我々は、独自に開発したトリスイミダズリン **1a** を用いる不斉ブロモラクトン化反応を報告している (Scheme 2)。²⁾ 本手法は、5-ヘキセンカルボン酸類のブロモラクトン化反応に有効であり、種々の6員環ラクトンをエナンチオ選択的に与える。6員環遷移状態においては、環上の置換基の立体的な影響が大きく、カルボン酸から離れた位置の置換基でも識別できるのではないかと考えられる。そこで、本ブロモラクトン化反応のβ位置置換エンカルボン酸の光学分割への応用について検討した。

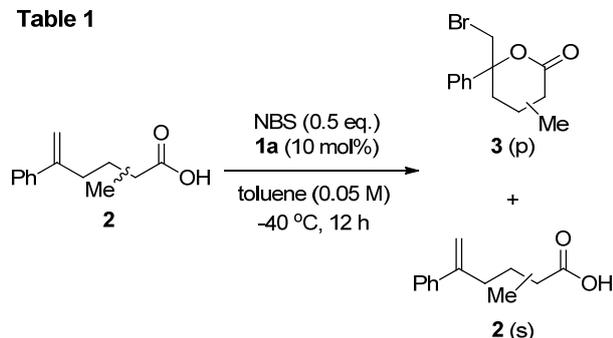
Scheme 2



はじめに、β置換エンカルボン酸 **2a** に、トリスイミダズリン **1a** を用いる不斉ブロモラクトン化反応を適用した (Table 1, entry 1)。その結果、まずまずの選択性で光学分割が進行し (*s* = 7.4)、不斉ブロモラクトン化反応を利用する本アプローチが有望であると分かった。また、本反応における光学分割について知見を得るために、α置換エンカルボン酸 **2b** およびγ置換エンカルボン酸 **2c** についても検討した。興味深いことに、

α 置換体 **2b** では、ほとんど選択性は得られず (entry 2, $s = 2.1$)、 γ 置換体 **2c** も β 置換体 **2a** より選択性が低いという結果となった (entry 3, $s = 5.3$)。

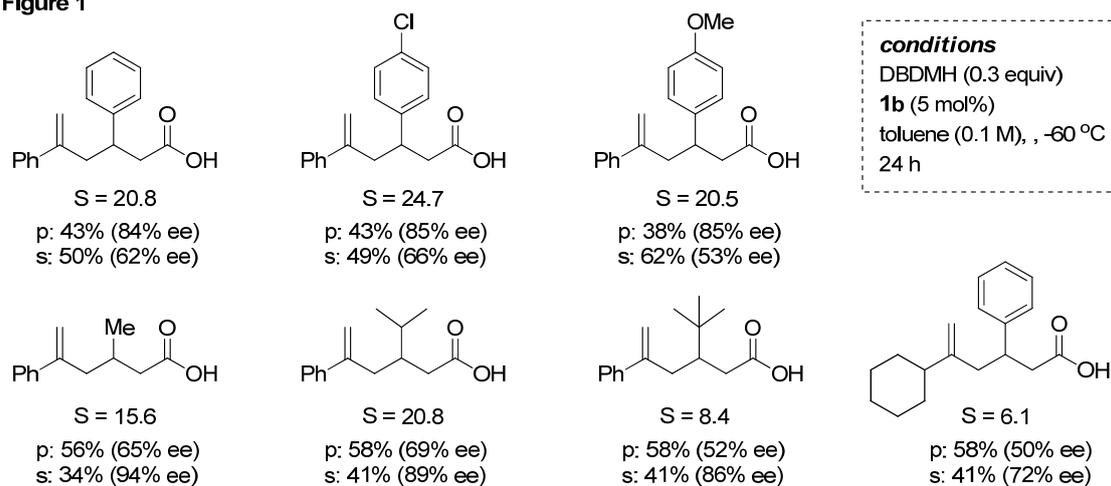
Table 1



entry	substrate	result yield (%) [ee(p)]	S
1	2a	p: 51% (57% ee) s: 40% (70% ee)	7.4
2	2b	p: 51% (26% ee) s: 49% (25% ee)	2.1
3	2c	p: 25% (63% ee) s: 68% (19% ee)	5.3

続いて β 置換エンカルボン酸の光学分割について、反応条件の最適化を行い、新たに合成した 4-*t*Bu- C_6H_4 基が置換したトリスイミダズリン触媒 **1b** を用いて、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ で 1, 3-ジブロモジメチルヒダントイン (DBDMH) を作用させることで良好な選択性で光学分割が進行することを見出した (Figure 1)。本反応条件を種々の基質に適用し、 β 位に芳香族置換基、アルキル置換基を持つ基質について、概ね良好な選択性を得ることに成功した (S up to 24)。

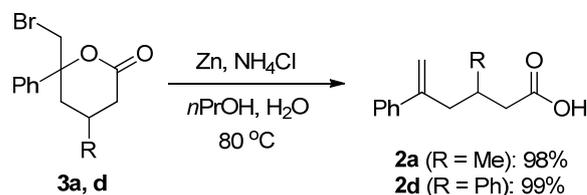
Figure 1



反応生成物を出発原料へ容易に変換できるかは、速度論的光学分割で両エナンチオマーを得るという観点から重要である。この点に関して、今回のプロモラクトン化反応の生成物は、亜鉛を利用する還元的開裂によりエンカルボン酸へ収率良く変換できるため問題ない (Scheme 3)。

本反応において選択性が発現した理由として、当初の計画通り環化段階が重用と考えており、この点については発表で述べる。

Scheme 3



References

- 1) For a recent review, see: Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1613-1666.
- 2) (a) Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9174-9177. (b) Murai, K.; Nakamura, A.; Matsushita, T.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 27, 8448-8453.