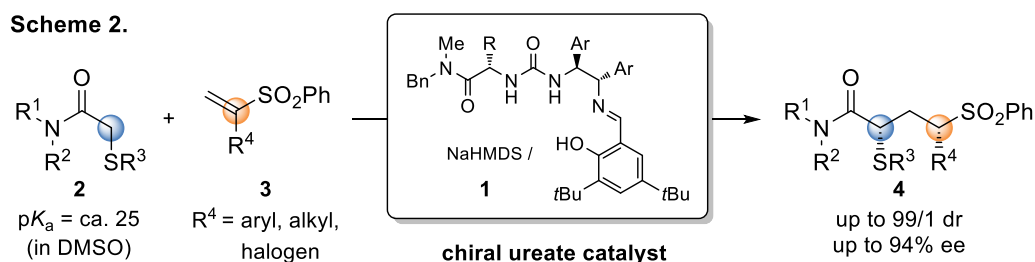


強塩基性キラルブレステッド塩基触媒による不斉付加反応を鍵とする
非環状 1,3-非連続不斉炭素中心の立体選択的構築法の開発

理学研究科化学専攻博士課程 3 年 小嶋 理白

キラルブレステッド塩基触媒を用いた不斉付加反応は、入手容易な化合物を光学活性化合物へ直接的に変換する有用な手法である。この反応を用いて二つの不斉炭素中心を構築する場合、連続する不斉炭素中心を構築するのが一般的である(Scheme 1a)。この場合、アニオン性の求核剤が求電子剤へ付加する段階で二つの不斉炭素中心を同時に構築する。一方、 α 位に置換基を有するマイケルアクセプターを求電子剤として用いることで、不斉付加反応によって非連続的な不斉炭素中心を構築することも可能である(Scheme 1b)。しかしながらこの場合、付加とアニオン性中間体のプロトン化の二つの段階で、それぞれの不斉炭素中心を立体選択的に構築する必要がある。そのため、立体化学の制御が難しく、高い立体選択性を実現した例は非常に限られている。特に、これまでに報告されている反応では、従来の触媒の塩基性が低いことに起因して、酸性度の高いプロ求核剤を用いた例に限られていた。さらに、求電子剤の α 位に導入可能な置換基も非常に限定的であった。そこで私は、当研究室で開発された強塩基性キラルウレエート触媒 **1**¹ を用いることで、反応に適用可能なプロ求核剤と求電子剤の双方を拡充することを目指し、1,3-非連続不斉炭素中心を構築する不斉付加反応の開発に取り組んだ。

DMSO 中の pK_a の値が 25 程度と酸性度の低い α -チオアセトアミド **2** をプロ求核剤として、 α 位に置換基を有するマイケルアクセプターとの不斉付加反応の検討を行った。その結果、キラルウレエート触媒 **1** を用いることで、 α -チオアセトアミド **2** と α 位にアリール基やアルキル基、ハロゲンなどの様々な置換基を有するビニルスルホン **3** の不斉付加反応が高エナンチオ選択性および高ジアステレオ選択性で進行することを見いだした (Scheme 2)²。また、本触媒系を用いることで、求電子剤として α 位にアリール基を有するアクリル酸エステルも適用可能であった。さらに、不斉付加反応では直接的に構築すること難しい、四置換炭素を含む非環状 1,3-非連続不斉炭素中心の構築法の開発を行った。それらの不斉炭素中心を構築する戦略として、エナンチオ選択的付加に続いてジアステレオ選択的なアルキル化を行うという、二つの反応を組み合わせる戦略を考案し、その有効性を示すことにも成功した³。



引用：1) Kondoh, A.; Ishikawa, S; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3274. 2) Kondoh, A.; Ojima, R.; Ishikawa, S.; Terada, M. *Adv. Sci.* **2024**, *11*, 2308020. 3) Ojima, R.; Kondoh, A.; Terada, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, e202401292.