

末端アルキンのカルボニル化合物への不斉付加反応は効率的にキラルプロパルギルアルコールを与える有用な炭素-炭素結合形成反応である。その多くは金属試薬を両論量用いて達成されてきたが、効率性・環境調和性の高いプロセスの構築には触媒反応の開発が望ましい。Carreira らが本反応の初の触媒的不斉化を報告しているものの、基質一般性において改善の余地を残していた。

滝田良は一般性の高い触媒系の構築を目指し、求核剤と求電子剤の両方を活性化させるデュアルアクティベーションというコンセプトを基盤に不斉反応の開発を行った(Scheme 1)。末端アルキンとカルボニル化合物の両方の活性化を達成するためにはソフト性とハード性を持ち合わせた金属触媒の構築が必要である。滝田良はインジウムの”bifunctional character”とも言える性質に着目し、詳細な検討を行った。その結果、InBr₃ と *i*-Pr₂NEt の組み合わせが、アルデヒドに対する末端アルキンの付加反応に有効な触媒系であることを見いだした(Table 1)。さらにより困難であるケトンに対する付加反応は、InBr₃ に替

えて In(OTf)₃ を用いることにより有効な触媒系を構築することに成功した。想定したデュアルアクティベーション機構は *in situ* IR 及び NMR を用いた解析実験により明らかにすることができた。

これらの結果を基に、続いて本反応の不斉化の検討を行った。初期検討において BINOL を不斉配位子として用いること

Scheme 1. Alkynylation via Dual Activation of Both Carbonyl Compounds and Alkynes

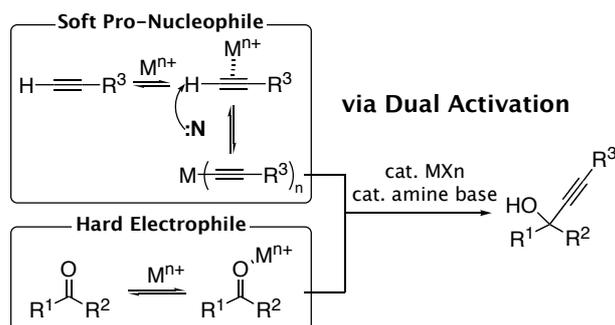


Table 1. InBr₃-Catalyzed Alkynylation of Aldehydes

$$\text{R}^1\text{CHO} + \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3 \xrightarrow[\text{neat, 40 }^\circ\text{C}]{\text{InBr}_3 (10 \text{ mol } \%), \text{ } i\text{-Pr}_2\text{NEt} (20 \text{ mol } \%)}$$

$$\text{R}^1\text{C}(\text{OH})(\text{R}^2)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3$$

$$\begin{matrix} \text{2a: R}^3 = \text{Ph} \\ \text{2b: R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \\ \text{(2.0 equiv)} \end{matrix}$$

entry	aldehyde	alkyne	time (h)	yield (%)	entry	aldehyde	alkyne	time (h)	yield (%)
1 ^a		2a	10	84	7		2a	5	93
2		2a	44	73	8		2a	10	98
3		2a	48	88	9		2b	42	75
4		2a	44	63	10		2a	10	99
5 ^a		2a	24	86	11		2a	24	82
6		2a	22	73	12		2a	48	62

^a DME was used as a solvent (5.0 M).

Table 2. In(OTf)₃-Catalyzed Alkynylation of Ketones

$$\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2 + \text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3 \xrightarrow[\text{DME (0.5 M), 40 }^\circ\text{C}]{\text{In(OTf)}_3 (20 \text{ mol } \%), \text{ } i\text{-Pr}_2\text{NEt} (50 \text{ mol } \%)}$$

$$\text{R}^1\text{C}(\text{OH})(\text{R}^2)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3$$

$$\begin{matrix} \text{2a: R}^3 = \text{Ph} \\ \text{2b: R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{Ph} \\ \text{2c: R}^3 = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3 \\ \text{(2.0 equiv)} \end{matrix}$$

entry	ketone	alkyne	time (h)	yield (%)	entry	ketone	alkyne	time (h)	yield (%)
1		2a	24	90	7		2a	10	85 ^f
2 ^a		2a	63	92	8 ^b		2a	48	58 ^g
3 ^b		2b	48	85	9 ^{b,c}		2a	48	61
4 ^b		2c	48	74	10 ^{b,c}		2a	48	64
5		2a	24	90 ^d					
6		2a	60	94 ^e					

^a Performed with 10 mol % In(OTf)₃. ^b Concentration was 5.0 M. ^c Performed with 5.0 equiv of alkyne. ^d dr = 1.3:1. ^e dr = 2:1. ^f dr = 1.1:1. ^g dr = 5.2:1.

により目的のプロパルギルアルコールが高い不斉収率で得られたが、反応性の低さが問題となった。そこでさらなる詳細な検討を行ったところ、塩基として Cy_2NMe を用いることにより、高い反応性が得られることがわかった。

開発した触媒系(10 mol % InBr_3 and (*R*)-BINOL, and 50 mol % Cy_2NMe in CH_2Cl_2 at 40 °C)を種々の基質に適用した結果を Table 3 に示す。脂肪族アルデヒドを用いた場合、付加反応はスムーズに進行し、高い不斉収率で目的のプロパルギルアルコールを与えた(entries 1-7)。さらに、これまでに成功例のなかった芳香族アルデヒドを用いても反応は円滑に進行し、フェニルアセチレン(**2a**)をはじめとして、各種アルキンにおいて高い化学収率および不斉収率で目的物を得ることに成功した(entries 8-17)。このように各種アルデヒド及びアルキンに適用可能な幅広い基質一般性を有する触媒系の構築に成功した。

予備的な反応機構解析において、種々の光学純度を有する不斉配位子を用いて反応を行った際に、生成物の不斉収率との間に大きな正の不斉増幅が観測された(Figure 1)。

丁寧な検討により、これは主にヘテロキラルな錯体の選択的な沈殿によるものであるということを明らかにした。

以上の結果は医薬合成における重要な知見であり、博士(薬学)に十分相当する研究成果と判断した。

Table 3. InBr_3 /BINOL Complex-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of Various Aldehydes

entry	aldehyde	alkyne	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	9	95	98
2		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 2b	36	77	>99
3		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 2d	42	93	99
4		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ 2e	42	91	85
5		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	25	85	96
6		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 2b	48	46	98
7 ^a		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	24	85	98
8		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	24	84	95
9		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 2b	48	70	98
10		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$ 2d	48	68	98
11		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ 2f	48	77	89
12		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_5$ 2g	48	74	83
13		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	48	77	97
14		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	24	75	95
15		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 2b	45	61	99
16		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	29	80	97
17		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	20	84	98
18 ^b		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	24	85	94
19 ^c		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ 2a	48	85	96

^a Aldehyde **1m** was slowly added over 22 h. ^b The reaction was performed under air atmosphere. ^c InBr_3 (2 mol %), (*R*)-BINOL (2 mol %), and Cy_2NMe (10 mol %) were used (10 M CH_2Cl_2).

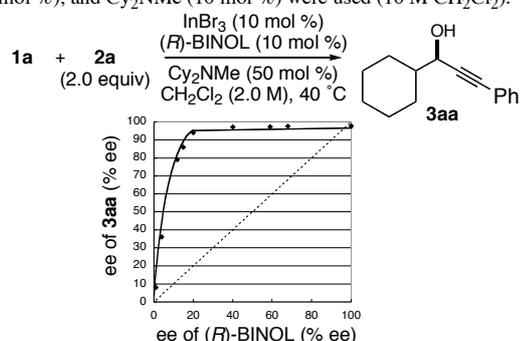


Figure 1. (+)-Nonlinear Effects in Asymmetric Alkynylation Catalyzed by InBr_3 /BINOL Complex