

## 論文の内容の要旨

論文題目： Development of Stereoselective Catalytic Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions

(立体選択的な触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発)

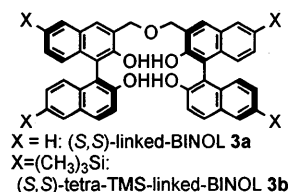
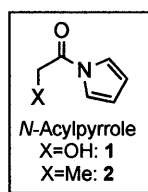
氏名： 原田 真至

### 1. エステル等価体求核剤を用いる直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応

不斉炭素-炭素結合形成反応において、非修飾型の求核剤から反応系中にて触媒的にエノラートを生成させて反応を行うことは近年多くの注目を集めている分野である。この10年間に金属触媒を用いる例や有機分子触媒を用いる例等非常に多くの論文が報告され大きな進展があったといえるが、未だ改善の余地を残している。例えば、金属触媒を用いる報告では、その基質はほとんどの場合ケトンに限られている。カルボン酸と同じ酸化状態にある基質を用いた反応は生成物の汎用性を考えると有用な反応であるが、基質の $\alpha$ 位プロトンの $pK_a$ の値の高さから触媒的なエノレート形成が困難であり、現在でも難しい研究課題の1つである。

金属触媒を用いる例において、エステル等価体を求核剤とする直接的触媒的不斉アルドール反応およびアルドール型反応に関する報告例はあるものの、いずれも問題点を抱えており、真に触媒的かつ直接的な不斉炭素-炭素結合形成反応の成功例は未だ報告されていない。またエステル等価体を求核剤とする直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応についても報告例がない。そこで私は、新規エステル等価体を用いて、新しい直接的触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発を目指し、研究を始めることとした。

研究を始めるにあたり、まず私は *N*-アシルピロールをエステル等価体として設定した。*N*-アシルピロールは以下のような特徴を持っている。つまり、ピロール環の芳香属性のために窒素上の電子のカルボニルへの流れ込みが少なくなり、ケトンに近い反応



性を持ち、触媒的なエノラート形成も比較的容易に達成できることが期待できる。また、単座配位型の基質であることから、ケトンの場合と同様な触媒設計が可能となり、既に当研究室で開発した触媒<sup>1</sup>への適用が可能であると期待される。そして、触媒的反応条件下にも耐えうる比較的強固な C-N 結合が挙げらる。一方で、変換反応を行う場合には、種々の官能基への変換がいずれも温和な条件下で容易に進行することが知られている。これらの特徴から、*N*-アシルピロールは非常に汎用性の高い基質であると言える。

種々配位子および中心金属を検討した結果、Ts イミンに対するマンニッヒ型反応において、新規 In(O-*i*Pr)<sub>3</sub>/linked-BINOL 触媒系を用いた時に、中程度の収率ながら良好な選択性にて目的のマンニッヒ体が得られることを見出

**Table 1.** Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of 1

entry	imine	metal (x mol %)	product	time [h]	yield [%]	dr (syn/anti)	ee [%] (syn)
1	4a	Et <sub>2</sub> Zn (40)	6a	96	11	40/60	–
2	4a	In(O- <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (20)	6a	96	61	86/14	93
3	5a	In(O- <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (20)	7a	96	94	91/9	96

した (Table 1, entry 2)。ケトンに対して有効であった Et<sub>2</sub>Zn/linked-BINOL 触媒<sup>1</sup>を用いた場合には反応はほとんど進行しなかった (entry 1)。さらに *o*-Ts イミンを用いることで収率・選択性の両方を向上させることに成功した (entry 3)。

基質一般性の検討を行った結果、電子供与基、電子吸引基および複素芳香環を持つ種々の  $\alpha,\beta$ -不飽和イミンに対してよい収率で生成物が得られ、芳香族イミンに関しては若干ジアステレオ選択性は低下するものの、いずれも *syn* 選択的かつ高い不斉収率で  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸誘導体が得られた (Table 2)。一方で、反応基質としてベンゼン環のオルト位に置換基の付いた芳香族イミンを用いたところ、反応のジアステレオ選択性が逆転し、いずれも *anti* の相対配置を持つ生成物がメジャーに得られた (Table 3)。このように、ジアステレオ選択性 (*syn/anti* = 91/9-14/86) は用いるイミンに因るが、反応はいずれも中程度から高収率 (y. 68-98%)、高エナンチオ選択的 (91-98% ee) に進行した。<sup>2</sup>

Table 2. *Syn*-Selective Mannich-Type Reaction of **5a-5f**

entry	imine R	ligand	product	time [h]	yield [%]	dr (syn/anti)	ee [%] (syn/anti)
1	( <i>E</i> )-PhCH=CH-	<b>5a</b>	<b>3a</b> <b>7a</b>	96	94 <sup>a</sup>	91/9 <sup>a</sup>	96/83 <sup>a</sup>
2	( <i>E</i> )- <i>p</i> -tol-CH=CH-	<b>5b</b>	<b>3a</b> <b>7b</b>	97	86 <sup>a</sup>	89/11 <sup>a</sup>	95/76 <sup>a</sup>
3	( <i>E</i> )- <i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-	<b>5c</b>	<b>3a</b> <b>7c</b>	97	79 <sup>a</sup>	88/12 <sup>a</sup>	93/71 <sup>a</sup>
4	( <i>E</i> )-2-furyl-CH=CH-	<b>5d</b>	<b>3a</b> <b>7d</b>	99	80	90/10	97/81
5	Ph	<b>5e</b>	<b>3a</b> <b>7e</b>	111	98	61/39	91/91
6	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5f</b>	<b>3a</b> <b>7f</b>	89	97	59/41	96/94

<sup>a</sup> Determined after conversion to corresponding benzoate.

Table 3. *Anti*-Selective Mannich-Type Reaction of **5g-5l**

entry	imine R	ligand	product	time [h]	yield [%]	dr (anti/syn)	ee [%] (anti/syn)
1	1-Naphtyl	<b>5g</b>	<b>3b</b> <b>7g</b>	99	87	77/23	94/89 <sup>b</sup>
2	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5h</b>	<b>3a</b> <b>7h</b>	76	87	83/17	93/81 <sup>b</sup>
3	<i>o</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5i</b>	<b>3a</b> <b>7i</b>	89	68	86/14	95/90 <sup>b</sup>
4	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5j</b>	<b>3a</b> <b>7j</b>	92	76	76/24	93/85
5	<i>o</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5k</b>	<b>3b</b> <b>7k</b>	93	74	77/23	92/86
6	Cyclopropyl	<b>5l</b>	<b>3b</b> <b>7l</b>	65	86	75/25	98/90

<sup>b</sup> Determined after conversion to corresponding TES ether.

反応生成物はいずれもカルボニルの  $\beta$  位の立体が同じであり、その不斉収率も同等に高いことから、触媒によるイミンの面選択性はほぼ完璧であることが分かる。イミン **5a-5f** を用いた反応では TS-1 の遷移状態をとって進行する結果、*syn* 体がメジャーになると考えている。イミン **5g-5l** では、置換基による立体要因やイミンの特異な立体電子効果によって振じれた構造をとっている結果、TS-1 ではピロール環との反発が生じるため、TS-2 の遷移状態をとって反応が進行する結果、*anti* 体がメジャーになると考えられる (Figure 1)。

生成物の合成化学的有用性を示すべく、*N*-アシルピロール部位の変換反応も行い、種々の官能基へ容易に変換が可能であることを示した (Scheme 1)。

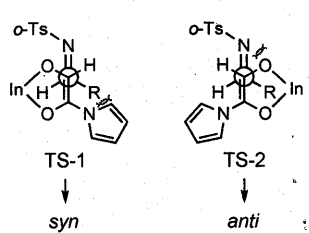
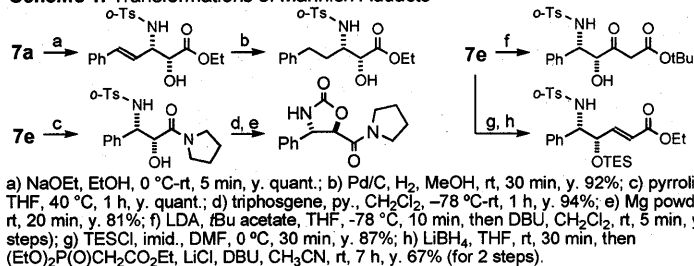


Figure 1. Postulated Transition-State Models

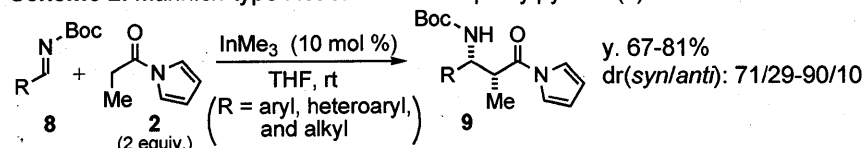
Scheme 1. Transformations of Mannich Adducts



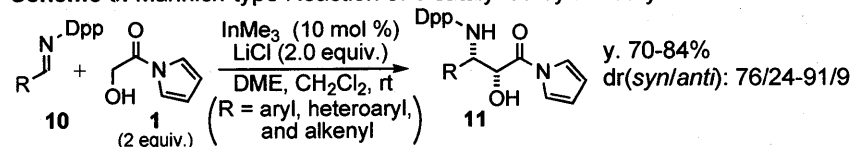
このように *N*-アシルピロールをエステル等価体求核剤とする直接的触媒的不斉マンニヒ型反応の開発に成功したが、その基質は  $\alpha$  位に水酸基を持つものに限定されていた。さらなる基質一般性の拡大を目指すため、*N*-propionylpyrrole (**2**)を次なる基質として設定した。しかしながら、 $\alpha$ -hydroxy の基質 **1** に対して有効であった indium alkoxide の触媒系を用いた場合には、種々の求電子剤との反応を検討したがいずれも反応はほとんど進行しなかった。そこで私は、系中でのエノラート形成が indium alkoxide では不十分であったと考え、indium alkoxide にかわる触媒系を探索することとした。その際に必要となる条件として、より塩基性が高いだけでなく、求核性を持たないことが重要であった。

そこで私は、trialkylindium に注目し、Boc イミンとのマンニッヒ型反応において、良好な収率で目的物が得られることを見出した。基質一般性の

**Scheme 2. Mannich-type Reaction of *N*-Propionylpyrrole (2)**



**Scheme 3. Mannich-type Reaction of 1 catalyzed by trimethylindium**



検討を行ったところ、芳香族 Boc イミンだけでなく、脂肪族 Boc イミンに対しても良好に反応は進行し、いずれも *syn* 選択的に生成物を与えた (Scheme 2)。<sup>3</sup> また、この trialkylindium を触媒とする反応は  $\alpha$ -hydroxy の *N*-アシルピロール 1 に対しても適用可能であり、別途 LiCl を添加することで、Dpp イミンとのマンニッヒ型反応が進行し、いずれも *syn* 選択的に目的物が得られた (Scheme 3)。<sup>3</sup>

## 2. アセチレン等価体を求核剤とするアルデヒドへの触媒的不斉アルキニル化反応

アルキン類を求核剤とする触媒的不斉反応は今日までにいくつかの報告例があるが、その中でもアセチレンもしくはアセチレン等価体を求核剤として用いれば、反応後に末端アセチレン部位を菌頭反応やアルキル化反応に用いることができるため、合成化学的に有用なキラルユニットとなる。現在までのアセチレンもしくはアセチレン等価体を求核剤とする不斉反応の報告例に関しては、当量以上の金属試薬を用いた例は多く知られているが、真に触媒的不斉反応の例は限られており、また芳香族アルデヒドとの反応に関しては未だ成功例はない等、未解決の分野である。そこで私はアセチレン等価体を用いた、より有用性の高い触媒的不斉反応を開発することとし、シリルアセチレンに比べて安価に購入することのできる 2-methyl-3-butyn-2-ol (12) を基質として設定し、検討を開始した。

まず、当研究室で開発され、種々のアルキン類に適用可能であった 3 価インジウム触媒<sup>4</sup> を用いて検討を行ったが、詳細な反応条件検討の後にも反応はほとんど進行しなかった。末端アセチレンの保護基部位の立体障害によって、インジウムによるアセチレンの活性化がうまく機能していないのではないかと考え、配位子を添加することでインジウム中心の立体環境をチューニングすることとした。種々の単座配位型、二座配位型の配位子を検討したがいずれも結果の改善には至らなかった。しかしながら、2,2'-biphenol を用いた場合のみ劇的な配位子加速効果がみられた。詳細な反応条件検討の後、この条件に対して配位子として (*S*)-BINOL を用いると反応性を損なうことなく 97% ee にて目的物が得られた。

基質一般性の検討を行ったところ、電子供与基の付く基質に関しては中程度の収率に留まるものの、種々の芳香族アルデヒドおよび脂肪族アルデヒドに関して良好な収率、選択性にて目的物が得られた (Table 4)。また、40mmol スケールの反応においても反応性、選択性ともに問題なく進行した (entry 11)。触媒量の低減化も達成した (entry 12)。<sup>5</sup>

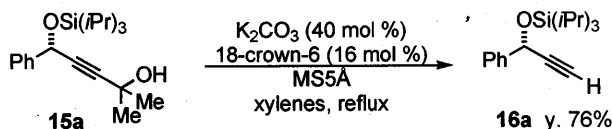
生成物の脱保護条件の改良も行い、準量論量にまで塩基の量を減じて、既存の方法と同等の収率にて保護基の除去が可能であることを示した (Scheme 4)。

**Table 4.** Asymmetric Alkynylation of Aldehydes with **12**

entry	substrate (R)	catalyst (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Phenyl	<b>13a</b>	10	39	88
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>13b</b>	10	48	87
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>13c</b>	10	48	62
4	2-Furyl	<b>13d</b>	10	40	89
5	3-Thiophenyl	<b>13e</b>	10	41	87
6	Isobutyl	<b>13f</b>	10	19	81
7	Isopropyl	<b>13g</b>	10	22	91
8	Cyclohexyl	<b>13h</b>	10	19	97
9	<i>tert</i> -Butyl	<b>13i</b>	10	22	94
10	( <i>E</i> )-Cinnam	<b>13j</b>	10	39	40
11 <sup>a</sup>	Phenyl	<b>13a</b>	5	24	88
12 <sup>b</sup>	Phenyl	<b>13a</b>	2	48	82

<sup>a</sup> Reaction was performed using **13** (40 mmol) and **12** (80 mmol).  
<sup>b</sup> Reaction was performed in dichloroethane (10 M) at 80 °C.

**Scheme 4.** Removal of Protecting Group to Give Terminal Alkyne **16a**



【参考文献】

- (1) For aldol reaction: (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169. For Michael reaction: (b) Harada, S.; Kumagai, N.; Kinoshita, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582. For Mannich-type reaction: (c) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712.
- (2) Harada, S.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4365.
- (3) Harada, S.; Noda, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. manuscript in preparation.
- (4) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.
- (5) Harada, S.; Takita, R.; Ohshima, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2007**, Advance Articles (DOI: 10.1039/b614958h).