

# 審査の結果の要旨

氏名 原田 真 至

## 1. エステル等価求核剤を用いる直接的触媒的不斉マンニッヒ型反応

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年の間に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。例えば金属触媒の例ではその基質はほぼ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の面から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ラ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報告である。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ッヒ型反応も報告例がない。そこで原田真至は新規エステル等価体を用いた、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行った。

### 1.1 *N*-アシルピロールを求核剤とする直接的触媒的不斉マンニッヒ型反応

原田真至は *N*-アシルピロールをエステル等価体として設定した。*N*-アシルピロールはケトンに近い反応性を持ち、触媒的反應条件下にも耐えうる比較的強固な C-N 結合を持つ一方で、変換反応を行う場合には、種々の官能基への変換が温和な条件下で容易に進行することが知られており、非常に汎用性の高い基質である。種々配位子および中心金属の検討の後、Ts イミンに対するマンニッヒ型反応において、新規  $\text{In}(\text{O-}i\text{Pr})_3/\text{linked-BINOL}$  触媒系を用いた時に、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した。芳香族および種々の  $\alpha,\beta$ -不飽和イミンに対して適用可能であり、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 1)。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ると、*anti* 体が主生成物として得られた (Table 2)。

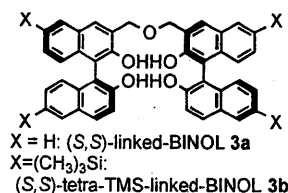
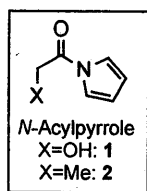


Table 1. *Syn*-Selective Mannich-Type Reaction of 4a-4f

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

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

Table 2. *Anti*-Selective Mannich-Type Reaction of 4g-4l

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

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

このようにジアステレオ選択性 (*syn/anti* = 91/9-14/86) は用いるイミンによるが、中程度から良好な収率 (y. 68-98%)、高エナンチオ選択的 (91-98% ee) に反応は進行した。これは、金属触媒によるエステル等価体を用いる直接的触媒的不斉マンニッヒ型反応の初の成功例

である。

反応生成物の立体化学から、触媒によるイミンの面選択性はほぼ完璧であり、イミンの立体要因によって求核剤の反応面が変わることでジアステレオ選択性の相違が生まれている事が示唆された。さらに原田は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。

### 1.2 *N*-Propionylpyrrole を求核剤とする直接的触媒的マンニツヒ型反応

*N*-Propionylpyrrole を基質として、種々の求電子剤との反応を検討したが indium alkoxide 触媒系では反応が進行しなかった。原田真至は indium alkoxide にかわる触媒系として trialkylindium に注目し、Boc イミンとのマンニツヒ型反応において、良好な収率で目的物が得られることを見出した。芳香族 Boc イミンだけでなく、脂肪族 Boc イミンで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。また、 $\alpha$ -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 イミンとのマンニツヒ型反応が進行し、いずれも *syn* 選択的に目的物が得られた。

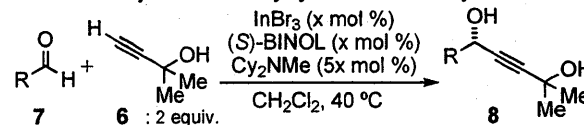
### 2. アセチレン等価体を求核剤とするアルデヒドへの触媒的不斉アルキニル化反応

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等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。しかしながら、真に触媒的不斉反応の例は限られており、未解決の分野である。そこで原田真至は非常に安価な 2-methyl-3-butyn-2-ol (**6**) をアセチレン等価体として設定し、より有用性の高い触媒的不斉反応の開発を目指し研究を行った。

当研究室で開発した 3 価インジウム触媒では反応はほとんど進行しなかった。原田真至は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機能していないと考え、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し、2,2'-biphenol を用いた場合にのみ劇的な配位子加速効果が見られることを見出した。さらに、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。芳香族アルデヒド、脂肪族アルデヒド共に良好な収率、選択性にて目的物が得られた (Table 3)。また、スケールアップと触媒量の低減化にも成功した (entries 11-12)。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も保護基の除去が可能であることを示した。

以上の研究成果は、有機合成化学、触媒化学、薬学の分野に広く貢献するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると判断した。

Table 3. Asymmetric Alkynylation of Aldehydes with **6**



entry	substrate (R)	catalyst (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)	
1	Phenyl	<b>7a</b>	10	39	88	97
2	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>7b</b>	10	48	87	99
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	<b>7c</b>	10	48	62	99
4	2-Furyl	<b>7d</b>	10	40	89	93
5	3-Thiophenyl	<b>7e</b>	10	41	87	99
6	Isobutyl	<b>7f</b>	10	19	81	99
7	Isopropyl	<b>7g</b>	10	22	91	98
8	Cyclohexyl	<b>7h</b>	10	19	97	99
9	<i>tert</i> -Butyl	<b>7i</b>	10	22	94	98
10	( <i>E</i> )-Cinnam	<b>7j</b>	10	39	40	99
11 <sup>a</sup>	Phenyl	<b>7a</b>	5	24	88	99
12 <sup>b</sup>	Phenyl	<b>7a</b>	2	48	82	98

<sup>a</sup> Reaction was performed using **7** (40 mmol) and **6** (80 mmol).

<sup>b</sup> Reaction was performed in dichloroethane (10 M) at 80 °C.