

論文の内容の要旨

論文題名 亜鉛/linked-BINOL 不斉触媒の新たな展開に関する研究

氏名 吉田 貴昌

1. Et_2Zn /linked-BINOL 触媒系を用いた *syn*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

キラルな β -アミノアルコール類は、種々の天然物や医薬品、不斉配位子等を構築する重要なビルディングユニットであるが、これらの化合物を非修飾型ヒドロキシケトンとイミンとによる直接的触媒的不斉 Mannich 型反応で高収率・高選択的に合成できれば、非常に有益であると考えられる。

触媒的不斉 Mannich 型反応については、1997 年に本学薬学系研究科の小林教授らにより初めて報告されて以来、種々の例が報告されており、その中には、それらの手法を用いてキラル β -アミノアルコールを高収率、高ジアステレオ、高エナンチオ選択的に合成したのものもある。しかし、求核種として α -アルコキシケトンシリルアセタール(修飾型ヒドロキシエステル)を用いるため、アトムエコミーの観点などから鑑みると必ずしも望ましい方法とは言い難い。

一方で、アトムエコミーに優れた非修飾型ヒドロキシケトンを用いる直接的触媒的不斉 Mannich 型反応を用いた β -アミノアルコール類の合成例は、Listら、Barbasら、Trostらの報告例しかなく、いずれも *syn*-アミノアルコールを高い不斉収率で与えるというものである。

柴崎研究室では、 Et_2Zn /linked-BINOL 1 触媒系を用いた直接的触媒的不斉アルドール反応および *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功しているが、本反応では生成物におけるカルボニル基の α -位の絶対配置が(*R*)配置となることから、本触媒系から発生するエノラートは *Re* 面から求電子種を攻撃するものと考えられる。このときイミンを求電子種とした場合、その置換基を変化させることでエノラートのイミンへの面選択性を

変化させることが可能であれば、同一触媒系にて *syn*-または *anti*-アミノアルコールを高い不斉収率で作り分けできるものと考えられる。そこで、私は本触媒系を用いた *syn*-選択的直接

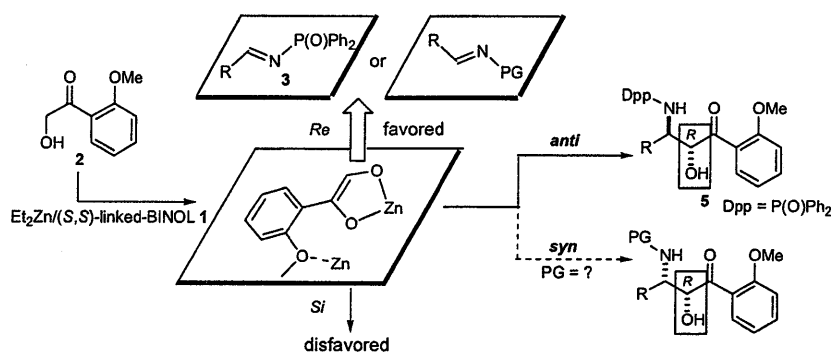


Figure 1. Strategy to achieve enantio- and diastereoselective Mannich-type reactions.

的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に着手した (Figure 1)。

窒素原子上の保護基について検討を行ったところ、保護基を Boc 基とした場合に *syn*-選択性を示し、高い不斉収率で Mannich 体が得られることが明らかとなった。また、反応の条件最適化を行ったところ、反応温度を -40°C としてケトン **2** を 2 当量使用する場合に最も選択性が向上した。

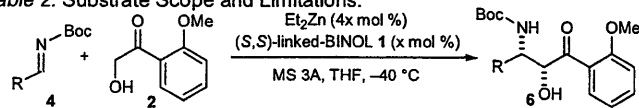
そこで、基質一般性を確認すべく、種々の Boc-イミン **4** を用いて検討を行った (Table 2)。いずれのイミンも *syn*-選択性を示し、特に **4e**、**4g** で高いジアステレオ選択性を示した。一方で、 α,β -不飽和型イミンではジアステレオ選択性が低下する傾向が見られた。生成物が *syn*-体であることは X 線結晶構造解析の結果によっても確かめられている。また、MTPA 法や既知化合物への誘導により、生成物におけるカルボニル基の α -位の絶対配置が (*R*) 配置となることが確認された。

次に、触媒量の低減について検討したところ、*syn*-選択的 Mannich 型反応では、触媒量 0.05 mol % で、収率 88%、不斉収率 98% ee という結果で Mannich 体を得ることができ、TON (触媒回転数) は 1760 を示した。また、*anti*-選択的の反応についても同様の検討を行い、触媒量 0.02 mol % で、収率 97%、不斉収率 97% ee、TON は 4920 という値を示した。

保護基の違いによる選択性の違いを Figure 2 のように考えている。すなわち、*anti*-選択的の反応では、高い Dpp 基と亜鉛エノラートとの立体的反発を避けるような遷移状態 (A) を経由して生成物を与えているものと考えられる。一方で、*syn*-選択的の反応では Dpp 基よりも小さい Boc 基を用いているため、イミンの置換基 R と亜鉛エノラートとの立体的反発を避けるような遷移状態 (B) を経由して生成物を与えているものと考えている。

また、*anti*-選択的および *syn*-選択的 Mannich 型反応の速度論解析を行い、触媒、イミン、ケトンの反応次数を求めたところ、*anti*-選択的の反応では触媒に 1 次、イミンに 0 次、ケトンに 1.3 次という結果を、*syn*-選択的の反応では触媒に 1 次、イミンに 0.86 次、ケトンに 0 次という結果を得た。これらから、*anti*-選択的の反応では触媒活性種から生成物とケトンとが置換される過程を、*syn*-選択的の反応では亜鉛エノラートがイミンを攻撃する過程を律速段階とする触媒サイクルが想定される。

Table 2. Substrate Scope and Limitations.



entry	R	product	ligand 1 (x mol %)	time (h)	yield ^a (%)	dr ^b (<i>syn/anti</i>)	ee (%) (<i>syn</i>)
1	C ₆ H ₅	4a 6a	5	19	94	88/12	99
2	C ₆ H ₅	4a 6a	1	36	91	89/11	99
3	4-MeOC ₆ H ₄	4b 6b	5	25	>99	85/15	99
4	4-MeOC ₆ H ₄	4b 6b	1	51	91	85/15	99
5	4-MeC ₆ H ₄	4c 6c	5	20	>99	87/13	>99.5
6	3-MeC ₆ H ₄	4d 6d	5	20	80	83/17	99
7	2-MeC ₆ H ₄	4e 6e	5	21	87	93/7	>99.5
8	2-MeC ₆ H ₄	4e 6e	1	35	89	94/6	99
9	4-ClC ₆ H ₄	4f 6f	5	27	82	83/17	98
10	1-naphthyl	4g 6g	5	27	85	95/5	99
11	2-naphthyl	4h 6h	5	26	80	85/15	99
12	2-furyl	4i 6i	5	26	>99	82/18	>99.5
13	2-thiophenyl	4j 6j	5	21	>99	86/14	99
14	3-pyridyl	4k 6k	5	21	67	72/28	89
15	(<i>E</i>)-cinnam	4l 6l	5	30	81	63/37	99
16 ^c	Ph	4m 6m	5	26	95	80/20	>99.5
17		4n 6n	5	30	79	58/42	99

^a Isolated yield. ^b Determined from the ¹H NMR spectrum of the crude mixture.

^c Product was obtained in *E-syn/E-anti/Z-syn/Z-anti* = 70/16/10/4 as determined (*syn/anti* = 80/20) by ¹H NMR analysis.

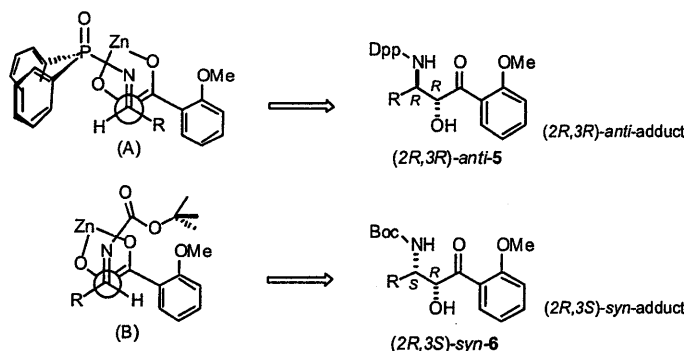


Figure 2. Transition state models of Mannich-type reactions.

上記の結果をまとめると、下記のようになる。

- 1) Et_2Zn /linked-BINOL 1 触媒系を用いた、ケトン 2 と Boc-イミン 4 の *syn*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功した。これにより、窒素原子上の保護基を Boc 基とした場合には *syn*-体の、Dpp 基とした場合には *anti*-体のアミノアルコールをジアステレオ選択的に、かつ高い不斉収率にて作り分けることが可能となった。また、詳細な検討から、触媒量を *anti*-選択的反応では 0.02 mol %、*syn*-選択的反応では 0.05 mol % にまで減らすことができた。
- 2) *anti*-選択的および *syn*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応について、それぞれ速度論解析を行ったところ、以下のような速度式が導き出された。

$$\text{rate} = k_{\text{Dpp}} [\text{linked-BINOL 1}]^{1.0} [\text{imine 3}]^{0.09} [\text{ketone 2}]^{1.3}$$

$$\text{rate} = k_{\text{Boc}} [\text{linked-BINOL 1}]^{1.0} [\text{imine 4}]^{0.86} [\text{ketone 2}]^{-0.03}$$

Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M.

J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8777-8785.

2. アキラルフェノール骨格を有した C_2 -非対称な新規 linked-BINOL 型配位子の開発

柴崎研究室では linked-BINOL 1 およびその誘導体を配位子として用いる種々の触媒的不斉反応の開発に成功している。このように 1 は独特な不斉環境を構築することが可能な有力な配位子であるといえるが、二つのキラル BINOL 骨格を必要とする点や、リガンドチューニングがリンカーのヘテロ原子部分や 6,6',6'',6'''-位の修飾に限られるという欠点も有している。これらの点から、更なる不斉反応への適用、触媒量の低減、高選択性の追求などを考慮すると、1 ではリガンドチューニングが限られ、チューニング容易な構造を有する新規配位子の開発が不可欠であると考えられる。

ところで、linked-BINOL 1 に 2 当量の Et_2Zn を作用させると、 $\text{Zn}_3\text{I}_2\text{thf}_3$ からなる亜鉛多核錯体を形成することが報告されている。この構造に着目すると、配位子自体は C_2 -対称性を有しているにもかかわらず、錯体内の配位子ユニットは C_2 -対称性を有していない。さらに、配位子のフェノール性水酸基の1つが、亜鉛と結合していないことが亜鉛多核錯体の X 線結晶構造解析によって明らかとなっている。なお、この錯体は触媒前駆体として作用することも同時に報告されている。

また、linked-BINOL 1 の特性を理解すべく、1 を用いる *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応において、リガンドの ee と生成物の ee との間で相関関係を調査したところ、Non-linear effect (非線形現象) は観測されることがわかった。このことから亜鉛多核錯体を形成する際には、同一のキラリティを有するリガンド間で錯体形成がなされるものと考えられる。

前述した事実を踏まえ、① C_2 -対称性を有さない、② 最低でも3つのフェノール性水酸基を有する、③ 1つの BINOL とアキラルでチューニング容易な骨格をリンカーで結合させる、という概念のもとに新規配位子の設計を行った。

そこで、Figure 3 に示した新規不斉配位子 7a-7m を合成し、その能力を *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応にて評価したところ、配位子の C_2 -対称性は不必要であること、フェノール性水酸基が 3 つであっても問題がないこと、BINOL 骨格が 1 つであっても高い不斉

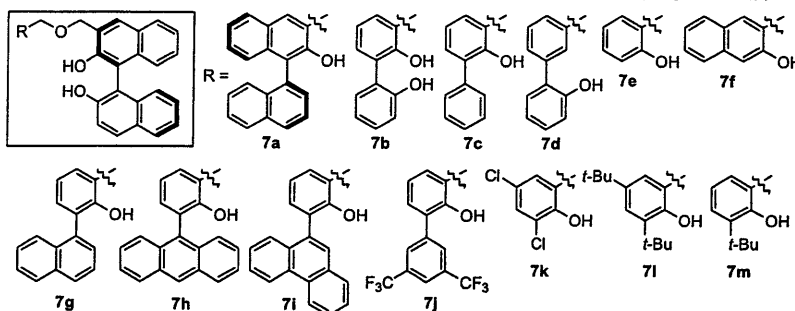


Figure 3. Structures of non- C_2 -symmetric (S)-linked-BINOL derivatives 7a-7m consisted with one achiral unit and one chiral binaphthol unit.

収率が維持できること等が明らかとなった。また、BINOL 骨格と連結しているアキラルフェノールユニットの2-位に水酸基を、3-位に何らかの置換基を配置する必要があることがわかった (Table 2)。

新規配位子の能力をより詳細に評価するため、より低濃度の条件下で、触媒量を 1 mol % として反応の経時変化をそれぞれ測定したところ、7d、7e、7f を除いたすべての配位子で linked-BINOL 1 よりも活性が高くなった (Figure 4)。

低濃度の条件下で高活性を示すということは、触媒量を低減させた際にも活性が十分に期待できるものと考えられるため、実際に 7c を用いて検討を行ったところ、触媒量 0.01 mol % でも反応は進行し、98% ee で Mannich 体を与えた。なお、この際の TON は 8600 という高い値を示した。

次に触媒前駆体の構造解析を検討した。7c の THF 溶液に対して 2 当量の Et₂Zn を作用させた時の ESI-MS スペクトルの結果から、linked-BINOL 1 と同様の ligand/Zn=2/3 の亜鉛多核錯体を形成することがわかった。また、7c の THF-d₆ 溶液へ 2 当量の Et₂Zn を作用させた時の ¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルの結果から 8 種のベンジル位プロトン、¹³C NMR では 4 種のベンジル位炭素が存在する亜鉛多核錯体の存在が確認された。しかし、現時点では正確な錯体構造は明らかとなっていない。

上記の結果をまとめると、下記ようになる。

- linked-BINOL 1 が有する修飾の困難さを解決すべく、新規不斉配位子 7 を開発した。7 では linked-BINOL 1 のキラルユニット 1 つをアキラルとしているが、その場合にも良好な結果が得られることを見出した。また 7 の能力を *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応にて評価したところ、linked-BINOL 1 よりも TON (触媒回転数) が向上し、その値は 8600 を示した。
- 触媒前駆体に関する構造解析を行ったところ、その構造は Et₂Zn/linked-BINOL 錯体の場合と同様に、Zn/ligand=2/3 の亜鉛多核錯体であることが明らかとなった。

Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M.

Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 3470-3474.

Table 2. *anti*-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction Using Various Chiral Ligands

entry	ligand (x mol %)	[ligand] (y mM)	time (h)	yield (%)	<i>anti</i> / <i>syn</i>	ee (%)	
1	1	(5)	7.5	1	99	97/3	>99
2	8	(10)	15	68	85	87/13	24
3	7a	(5)	7.5	1	99	94/6	99
4	7b	(5)	7.5	1	98	98/2	98
5	7c	(5)	7.5	1	99	97/3	99
6	7d	(5)	7.5	23	74	91/9	9
7	7e	(5)	7.5	11	92	95/5	90
8	7f	(5)	7.5	5	93	95/5	87
9	7g	(5)	7.5	1	99	96/4	>99
10	7h	(5)	7.5	1	98	96/4	99
11	7i	(5)	7.5	1	99	94/6	98
12	7j	(5)	7.5	1	95	98/2	98
13	7k	(5)	7.5	1	94	98/2	98
14	7l	(5)	7.5	1	96	98/2	98
15	7m	(5)	7.5	1	95	98/2	98

(S)-BINOL 8

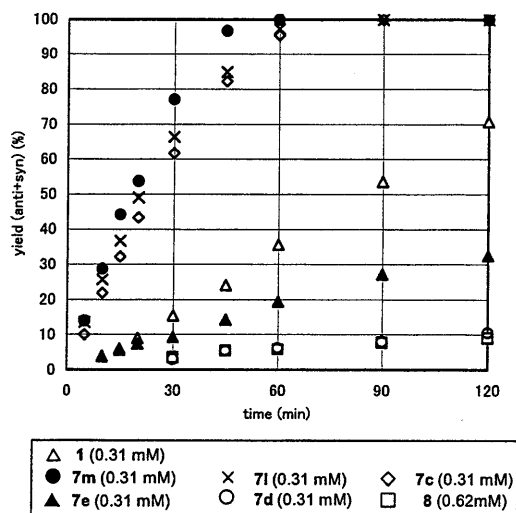


Figure 4. Reaction profiles with chiral ligands 1, 7c, 7d, 7e, 7i, 7m and 8.