

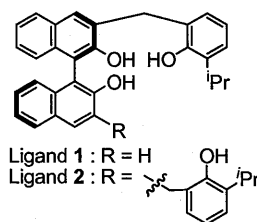
## 論文の内容の要旨

論文題目 ニオブを用いる新規不斉合成触媒の開発  
触媒 反応

氏名 新井 謙三

有機金属触媒を用いる触媒的不斉合成反応は、光学活性化合物を効率的に得る上で最も有用な方法論の一つである。ここで、未開発な金属を活用して新規な触媒を設計することは、不斉反応の新たな可能性を見出すという点で非常に重要な研究テーマである。5 価のニオブは強い Lewis 酸性を持つことが知られているが、その強い Lewis 酸性や対アニオン数の制約などから、高い立体制御能を有する高機能 Lewis 酸としての開発例は限られており、なかでも触媒量で機能する高選択的不斉触媒は報告例がなかった。最近筆者らはニオブを活性中心とし、多座型ピナフトール誘導体 **1** を用いる光学活性ニオブ触媒が不斉 Mannich 型反応において有効に機能することを見出している<sup>1)</sup>。これらのニオブ触媒は強固な二量体構造を有していると考えられ、その嵩高さゆえに高い立体認識能が期待できる。そこで、光学活性ニオブ触媒を活用する種々の不斉合成反応の開発を行った。

Figure 1. Chiral ligands



### 1. エポキシドのアニリンによる不斉開環反応<sup>2)</sup>

エポキシドは酸素原子を有する三員環であり、キラル Lewis 酸触媒存在下で窒素求核剤を作用させると光学活性 1,2-アミノアルコールが生成する。ここで、ニオブは配位子との多数の共有結合を介して安定な錯体を形成できることから、触媒は高度な立体制御が可能であると考えられ、エポキシドのような単点で配位する基質に対しても有効に機能するのではないかと考えた。配位子の検討の結果、従来の三座型配位子 **1** にさらにフェノール側鎖を増やした四座型配位子 **2** が有効であり、*cis*-2,3-エポキシブタン (R=メチル基) のアニリンによる不斉開環反応が高エナンチ

才選択的に進行することを見出した。これは、ニオブを四点で不斉修飾することによって、より高度な立体制御が可能となったことを意味する。反応条件を最適化した後に反応基質の検討を行ったところ、二環式エポキシドや *cis*-2,3-エポキシブタン (R=メチル基) を用いたときに反応は円滑に進行し、

高収率かつ高いエナンチオ選択性をもって目的とするアミノアルコールを得られることがわかった。その一方で、興味深いことにエポキシドの置換基 R がエチル基やそれ以上に嵩高い置換基のときには反応があまり進行しないことがわかった (Table 1, entries 1 ad 5-8 vs. entries 2-4)。この結果は本ニオブ触媒が基質であるエポキシドの立体を厳密に認識していることを示していると言える。そこで、この効果についてさらに検証を行うために、置換基の片方にメチル基を持ち、もう片方に嵩高い置換基を有する左右非対称なエポキシドを合成し速度論的光学分割の検討を行った (Table 2)。その結果、エポキシドの置換基の片方がメチル基であれば、他方は嵩高い置換基であっても反応は進行し、得られた生成物は良好な位置選択性、高いエナンチオ選択性を示した。

さらに、生成物の構造と反応性との相関について考察を行ったところ、エポキシドの根元から2つ目の炭素原子の有無が反応を進行させるかどうかの鍵となっていることが明らかとなり、本触媒系が極めて高い立体認識能を有していることが示唆された。

Table 1. Asymmetric ring opening of epoxides with aniline.

| Entry | R  | Yield (%)       | Ee(%) | Entry           | R                                       | Yield (%) | Ee(%) |
|-------|----|-----------------|-------|-----------------|---|-----------|-------|
| 1     | Me | quant.          | 94    | 5               | -CH <sub>2</sub> NBocCH <sub>2</sub> -  | 78        | 89    |
| 2     | Et | 2 <sup>a)</sup> | 38    | 6               | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -     | 77        | 82    |
| 3     | Pr | 9 <sup>a)</sup> | 84    | 7 <sup>b)</sup> | -CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> - | quant.    | 86    |
| 4     | Bu | 26              | 31    | 8 <sup>c)</sup> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -      | 90        | 83    |

a) NMR yield, naphthalene was used as internal standard. b) -25 °C, 48 hr. c) 0 °C.

Table 2. Kinetic resolution of unsymmetrical *cis*-epoxides.

| Entry | R                                 | Yield (%) | Pro <sup>1</sup> : Pro <sup>2</sup> | Ee (%) (Pro <sup>1</sup> ) |
|-------|-----------------------------------|-----------|-------------------------------------|----------------------------|
| 1     | Et                                | 89        | 9.1 : 1                             | 95                         |
| 2     | Pr                                | 88        | 3.4 : 1                             | 98                         |
| 3     | Bu                                | 90        | 3.7 : 1                             | 96                         |
| 4     | PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | 91        | 12.0 : 1                            | 97                         |
| 5     | Ph                                | 92        | 1 : 5.6                             | 85 <sup>a)</sup>           |

a) Enantiomeric excess of Pro2.

## 2. アジリジンのアニリンによる不斉開環反応<sup>9)</sup>

アジリジンは窒素原子を含む歪んだ三員環構造を有し、窒素求核剤を用いて反応させると 1,2-ジアミンが生成する。光学活性ジアミンは、生理活性物質や天然物、さらに不斉配位子の合成前駆体としても非常に重要な化合物群である。しかしながら、これまでにキラル触媒を用いてアジリジンをアニリンなどの反応性の低いアミンで開環した例はほとんど知られていなかった。そこで筆者は、キラルニオブ触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応の研究を行った。アジリジンの窒素上の保護基の検討を行ったところ、芳香族置換基が最適であり、トシル基等の電子吸引性基を有する活性化アジリジンでは反応性は低く不斉誘起はほとんど起こらず、脂肪族置換基は生成物による反応阻害が起こるために有効でなかった。また、触媒調製についてもエポキシドの反応

では必須であったモレキュラーシープスが非選択的に反応を促進することが明らかとなり、これを抑制することによって選択

Table 3. Asymmetric ring opening of *meso*-aziridines.

| Entry | R                                  | Ar  | Yield (%) | Ee (%) <sup>a)</sup> | Entry | R                                      | Ar                                  | Yield (%) | Ee (%) <sup>a)</sup> |
|-------|------------------------------------|---|-----------|----------------------|-------|--|-------------------------------------|-----------|----------------------|
| 1     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | Ph  | 90        | 84 (>99)             | 5     | Me                                     | (4-Br)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 86        | 53                   |
| 2     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | (3-Me)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 78        | 77 (>99)             | 6     | Pr                                     | (4-Br)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 87        | 62                   |
| 3     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | (3-CF <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 89        | 74 (>99)             | 7     | -CH <sub>2</sub> NBocCH <sub>2</sub> - | Ph                                  | 57        | 60 (95)              |
| 4     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - | (4-Br)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 94        | 81 (>99)             | 8     |  | Ph                                  | 79        | 63 (>99)             |

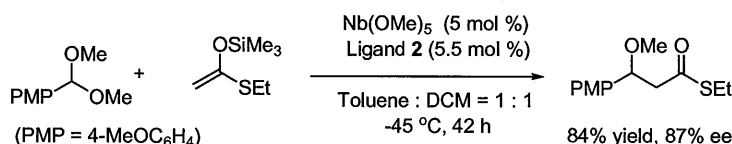
a) Data in parentheses are the results after a single recrystallization.

性を改善することができた。次に反応の基質一般性を検討し、中程度から良好なエナンチオ選択性をもって目的の化合物が得られることを明らかとした。さらに生成物の多くは一度の再結晶によって光学純度を容易に高められることを確認した (Table 3)。

### 3. アキラルなアセタールに対する不斉置換反応

アセタールはカルボニル化合物の保護基として広く用いられている化合物群であり、Lewis 酸存在下で容易に活性化され種々の求核剤と反応することが知られている。しかしながら、対称アセタールからの不斉誘起については、ジオール由来の環状アセタールを用いる例が知られているものの、鎖状アルコール由来の非環状アセタールを用いて不斉誘起を行う例は、隣接基関与が利用できないなどの困難さからこれまでに報告例がない。そこで、筆者らが開発したキラルニオブ触媒の高い立体認識能を利用すれば、有効な不斉誘起が行えるのではないかと考え検討を開始した。基質としてアセタールの立体障害を抑えるために最も単純なアセタールであるジメチルアセタールを選択し、求核剤としては珪素エノラートを用いて検討を行った。その結果、Scheme 1 に示すようにニオブアルコキシドと光学活性四座型配位子 2 からなる触媒を用いることでアルドール型反応が円滑に進行し、高いエナンチオ選択性で目的の化合物を得ることができることが明らかとなった。このように隣接基関与のない非環状アセタールを用いて不斉誘起を行う例は初めてであり、その反応機構や不斉発現の機構などに興味を持たれる。現在、反応条件の最適化と基質一般性、詳細な反応機構について検討を行っている。

Scheme 1. Asymmetric addition of silicon enolate to achiral acetal.



### 4. 不斉アザ Diels-Alder 反応の開発

イミンと Danishefsky ジエンとの不斉アザ Diels-Alder 反応は、光学活性ピペリジン誘導体を与える反応であり、高度に修飾された含窒素 6 員環を与え、後に様々な誘導が可能であることから有用な反応である。これまでに本反応の触媒的不斉合成に関する報告はあるものの、適用できるイミンが芳香族イミンに限られるという問題点があった。筆者らはすでに、不斉 Mannich 型反

応の検討において光学活性ニオブ触媒を用いるイミンの活性化に成功している。そこで、その有効性をさらに拡張すべく、不斉アザ Diels-Alder 反応の開発研究に着手した。三座型配位子 **1** を用いる触媒の検討を行ったところ、芳香族イミンに対する反応は円滑に進行し、高収率かつ高いエ

ナンチオ選択性をもって目的とする付加体が得られることがわかった。一方脂肪族イミンに対する反応も、中程度の収率ながら高いエナンチオ選択性をもって反応が進行することを明らかにした。また、得られた生成物から天然由来のニコチンアルカロイド(+)- Anabasine へと高収率で誘導した。

(参考文献)

- 1) S.Kobayashi; K.Arai; H. Shimizu; Y. Ihori; H. Ishitani; Y.Yamashita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 761. 2) K.Arai; M. M. Salter; Y.Yamashita; S. Kobayashi *Angew. Chem. Int. Ed* **2007**, *46*, 955. 3) K.Arai; S. Lucarini; M. M. Salter; K. Ohta; Y.Yamashita; S. Kobayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103.

**Table 4.** Asymmetric Aza Diels-Alder reaction.

| Entry | R   | Yield (%) | Ee (%) | Entry           | R           | Yield (%) | Ee (%) |
|-------|---|-----------|--------|-----------------|-------------|-----------|--------|
| 1     | Ph  | 83        | 96     | 4               | 3-Pyridyl   | 72        | 91     |
| 2     | (2-CF <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 94        | 99     | 5 <sup>a)</sup> | <i>i</i> Pr | 63        | 92     |
| 3     | (4-Me)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 90        | 94     | 6 <sup>a)</sup> | Cy          | 67        | 90     |

a) Imine derived from 2-amino-4-cresol was used.