

論文の内容の要旨

論文題目 ケイ素エノラートとエンカルバメートを用いる
触媒的付加反応に関する研究

氏名 清原 宏

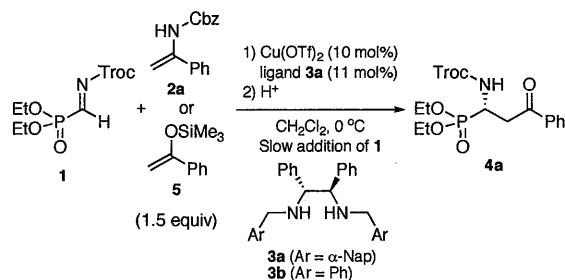
1. イミノホスホネートを用いる触媒的不斉 Mannich 型反応の開発¹⁾

含窒素化合物には、医薬品をはじめとして生理活性を有するものが数多く存在するが、そのなかでもアミノ酸は、生体分子との相互作用などの観点から最も盛んに研究されている化合物群の一つである。多種多様な需要に伴い、有機合成においてはその効率的合成法の研究が行われてきた。それらのアミノ酸合成法の中で、イミノエステルに対する求核的炭素-炭素結合生成反応は、最も直接的にアミノ酸前駆体を与えるため、非常に有用である。当研究室では、多様な変換を視野に入れた、窒素原子上に脱保護容易な置換基を有するイミノエステルの触媒的不斉反応の開発を行ってきた。そこで筆者は、アミノホスホン酸が、アミノ酸等価体として医薬学的に非常に有用であることに注目し、イミノエステルのホスホン酸アナログであるイミノホスホネート **1** の触媒的不斉反応の開発研究を行った。

筆者はまず、本学修士課程に於いて開発したイミノホスホネートに対するケイ素エノラートの触媒的不斉付加反応²⁾の機構解析研究とともに、更なる触媒回転頻度の改善のための研究に着手した。

初期検討により、①イミノホスホネート **1** とケイ素エノラート **5** とを混合すると速やかに反応が進行すること、②キラル銅触媒を量論量用いると得られる生成物の鏡像体過剰率 (ee) は 95% であること、並びに③イミノホスホネート **1** の低速添加によりエナンチオ選択性が改善されるということがわかった。これらの結果から、Table 1, entry 3 の結果を理解すると、付加後の

Table 1. Comparison of enecarbamate vs. silicon enolate



entry	nucleophile	addition time (h)	yield (%)	ee (%)
1	2a	0.5	86	89
2	2a	0.05	72	89
3	5	0.5	78	49
4	5	8.0	81	73
5	5	48.0	79	90
6 ^a	5	0.5	87	65
7 ^a	5	4.0	84	86
8 ^a	5	8.0	81	89

^a HFIP (1.0 equiv) was employed.

中間体からの銅触媒の解離が非常に遅いため銅触媒が十分に機能せず、触媒を介さない経路での反応が優先的に進行しエナンチオ選択性が低く留まってしまったものと考えられる。次にヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) の存在下、ケイ素エノラートの添加時間を種々検討した (entry 6-8)。HFIP 存在下では添加時間を8時間にまで短縮することが可能であるが、さらに短縮するとエナンチオ選択性の低下が確認された (entry 7 vs. 8)。このことから、HFIP による触媒回転促進効果をもってしても8時間という長時間を要することがわかる。

以上の結果から、ケイ素の転位ではなくプロトンの転位を伴う反応ではより高い触媒回転頻度が観測されるのではないかと考えた。そこでアセトフェノン求核剤としてそのケイ素エノラートの等価体といえるエンカルバメート **2a** を用いて反応を検討したところ、驚くべきことに添加時間を3分間としても高いエナンチオ選択性は維持された (Table 1, entry 2)。次に種々の芳香族ケトン由来のエンカルバメートを用いて検討を行ったところ、良好な収率・エナンチオ選択性で目的物が得られた (Table 2)。

本研究は、触媒の被毒化を起こしやすいヘテロ原子含有化合物の触媒的不斉合成法に新たな知見を加えるだけでなく、有用なアミノホスホン酸化合物群の触媒的不斉合成法に新たな指針を与えるものであると考えられる。また、プロトン性のエノラート等価体であるエンカルバメートの触媒回転という観点からの有用性を示すものである。

2. エンカルバメートをイミン等価体として用いる反応の開発³⁾

前述のように当研究室では、エンカルバメートを求核剤として用いる触媒的反応について報告してきた。その過程でエンカルバメートは Brønsted 酸により電子豊富な炭素-炭素二重結合がプロトン化を受け、対応するアシルイミニウムを生成し、求電子剤として機能することを見だしていた。そこでアルデヒド由来のエンカルバメートを用いることで、一般には単離・保存が困難とされている脂肪族アルデヒド由来のイミンの等価体の反応が実現できるのではないかと考えた。

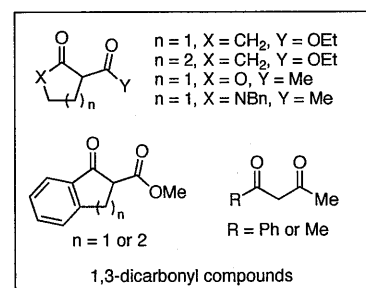
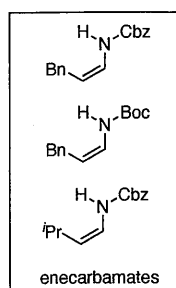
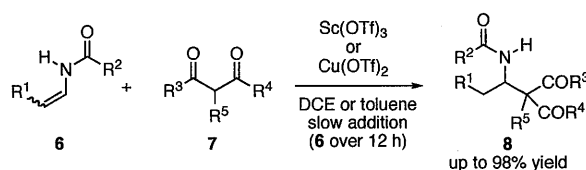
そこで種々反応条件の検討を行った結果、二価の銅やスカンジウムのトリフルオロメタンスルホン酸塩存在下、エンカルバメート **6** に 1,3-ジカルボニル化合物 **7** を作用させると、目的とする付加体が高収率で得られることを明らかにした。

Table 2: Enantioselective addition of enecarbamate and enamide

entry	R ¹	R ²	x	product	yield (%)	ee (%)
1	Ph (2a)	Cbz	5.0	4a	78	89
2	Ph (2b)	Bz	1.5	4a	81	85
3	4-MeC ₆ H ₄ (2c)	Cbz	5.0	4b	77	93
4	4-ClC ₆ H ₄ (2d)	Cbz	5.0	4c	78	87
5 ^a	4-ClC ₆ H ₄ (2e)	Bz	2.0	4c	72	86
6	4-MeOC ₆ H ₄ (2f)	Cbz	5.0	4d	77	94
7	β-Nap (2g)	Cbz	5.0	4e	66	89
8 ^a	3-MeC ₆ H ₄ (2h)	Bz	1.5	4f	83	86

^a 1.5 equiv of enamide were employed.

Scheme 1. Enecarbamates as imine surrogates



3. 触媒量のケイ素 Lewis 酸を活性化剤として用いるアミドの直接的 Mannich 型反応の開発

アルドール反応や Mannich 反応に代表されるエノラートの付加反応は有用な炭素骨格構築反応であるため、これまで様々な研究が行われてきた。なかでも、触媒量の活性化剤を用いて系中にてカルボニル化合物からエノラートを発生させ、求核付加を行う反応はアトムエコノミーの観点から優れた反応であるた

め、現在でもなお盛んに研究がなされている。

これまでにケトンや一部の特殊なエステル等価体を除き、エステルやより酸性度の低いニトリル、アミドの触媒的かつ直接的な付加反応はほとんど報告例がない。そこで筆者は、ケイ素とカルボニル化合物の高い親和性を利用した触媒量の活性化剤を用いる Mannich 型反応の開発に着手した。

種々の検討から、ケイ素 Lewis 酸と三級アミンを触媒として、また Ts 基を有するイミンを用いた場合に反応は円滑に進行し、活性なケイ素種の再生が起こることを見いだした。次に種々のカルボニル化合物に本反応条件を適用したところ、単純なアミドを用いた場合にも反応が円滑に進行することが分かった。そこで最適条件であるトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (TIPSOTf) とトリエチルアミンを触媒として用いて種々のイミンとの反応を検討したところ、良好な収率で目的物が得られることがわかった

(Table 3)。特に、2-ニトロベンゼンスルホンニル (2-Ns) 基を有するイミンを用いても高い収率で目的物が得られること (entry 2)、また *N*-メトキシ-*N*-メチルアセタミド (Weinreb amide) を用いても反応は定量的に進行すること (entry 3) を明らかにした。

次に、 α 位に置換基を有するアミドを用いてベンズアルデヒド由来のイミンとの反応を検討したところ、反応は全く進行しなかった。これは系内で生成するケイ素エノラートの求核性が十分でないためであると考えられた。そこで金属 Lewis 酸を共触媒として用いる検討を行ったところ、トリフルオロメタンスルホン銅(I)を用いた場合に良好な収率で目的物が得られることがわかった。本反応条件により、直鎖状や環状のいずれのアミドを用いても反応が円滑に進行する (Table 4)。

これらの結果を総合的に判断して、現在のところ Figure 2 に示すような反応機構を想定している。ケイ素 Lewis 酸非存在下では、トリフルオロメタンスルホン銅(I)を用いても反応は全く進行しないことから、銅触媒はイミンを、ケイ素 Lewis 酸はアミドを活性化しケイ素エノラートを形成していると考えられる。

Figure 1: Acidity of carbonyl compounds

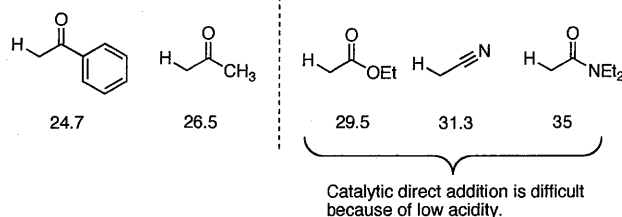
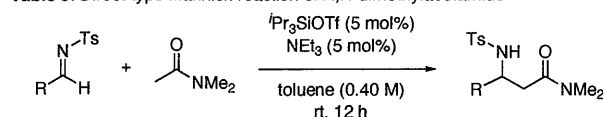


Table 3: Direct-type Mannich reaction of *N,N*-dimethylacetamide



entry	R	yield (%)	entry	R	yield (%)
1	Ph	quant	7	1-Nap	98
2 ^a	Ph	quant	8	2-Nap	quant
3 ^b	Ph	quant	9	2-thienyl	97
4	4-ClC ₆ H ₄	quant	10	(<i>E</i>)-PhCH=CH	81
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄	quant	11	^t Bu	quant
6	4-MeOC ₆ H ₄	92	12	cyclopropyl	quant

^a 2-nitrobenzenesulfonyl imine was employed.



^b Weinreb amide was employed.

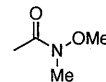
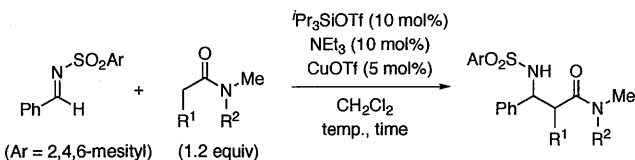


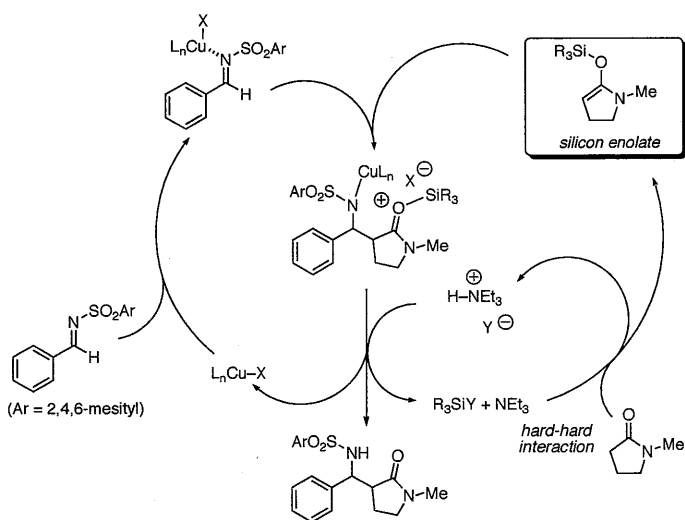
Table 4: Diastereoselective Addition of Amides



entry	R ¹	R ²	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	dr
1	-(CH ₂) ₂ -		15	24	81	27 / 1
2	-(CH ₂) ₃ -		0	24	quant	22 / 1
3 ^a	-(CH ₂) ₄ -		15	24	30	16 / 1
4	Me	Me	0	48	74	4.2 / 1

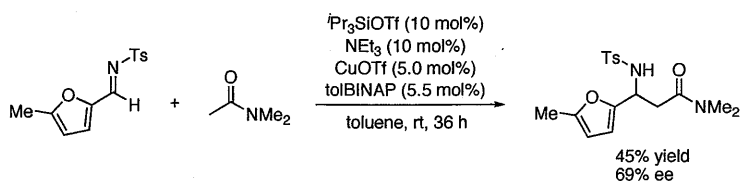
^a *Anti*-isomer was obtained as a major diastereomer.

Figure 2: Proposed Catalytic Cycle



最後に、2-フリル基を有するイミンを用いて検討を行った。銅触媒の非存在下では、イミンの低い求電子性のために反応がほとんど進行しなかったが、一価の銅塩を共触媒として用いることで、中程度の収率ながら目的物を得ることができることがわかった。さらに、この銅触媒による反応加速を活かして、不斉反応への展開を試みたところ、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅と tol-BINAP とからなる不斉触媒を用いた場合に良好なエナンチオ選択性が発現することが分かった。

Scheme 2: Enantioselective Mannich-type reaction of an imine



<参考文献>

- 1) H. Kiyohara, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5333.
- 2) S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6558.
- 3) S. Kobayashi, T. Gustafsson, Y. Shimizu, H. Kiyohara, R. Matsubara, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4923.