

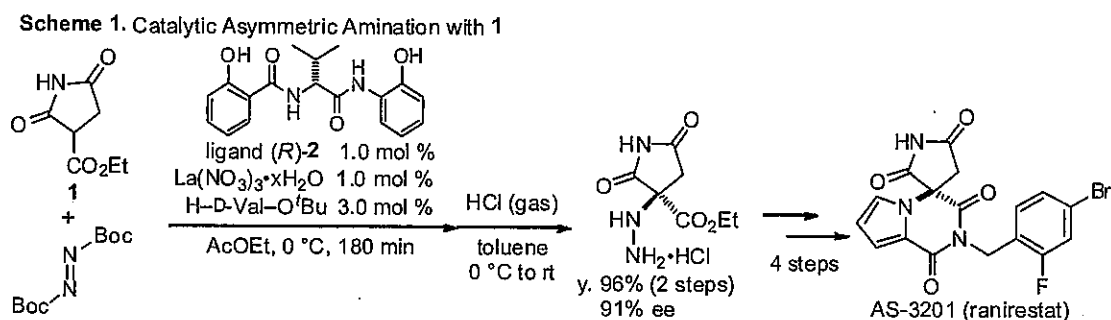
論文の内容の要旨

新規ランタン/アミド触媒を用いた触媒的不斉反応の開発

益子 智之

1. *N*-無保護マロナメートを求核剤として用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発と反応機構解析

触媒的不斉アミノ化反応は窒素原子に結合した不斉4置換炭素中心を効率的に構築可能であり、特に医薬品合成に有用な反応である。私は本学修士課程において、硝酸ランタン水和物とバリリンより容易に合成可能なアミド配位子(*R*)-2、バリリン *t*Bu エステルの3成分からなる触媒を開発し、*N*-無置換のスクシンイミド誘導体1とジ-*t*Bu アゾジカルボキシレートによる不斉アミノ化反応が高い収率かつ立体選択性にて進行することを見出している^{1,2}。アミノ化生成物は近い将来臨床応用が期待されている糖尿病合併症治療薬 AS-3201(ranirestat)へと効率的に導くことが可能である(Scheme 1)。博士課程において、本アミノ化反応の基質適用範囲の拡張及び反応機構解析を皮切りに本触媒系の有用性拡大を目指した。



1の構造・官能基特性に着目し種々の基質を検討したところ、1と同様にアミドの *trans* 位に水素原子を有する *N*-無置換マロナメート 3 (Figure 1) に対する触媒的不斉アミノ化反応が高収率かつ高立体選択性にて進行することを見出した (Table 1)。本反応は主に α 位にアリール基、ヘテロアリール基を有する基質に対して有効であり、10 mol % の触媒存在下、空气中にて円滑に進行し最高 >99% 収率、>99% ee にて目的のアミノ化体を与えた。硝酸ランタンに対し 3 当量の NEt_3 を添加した際に触媒能の向上が観測され、電子吸引基を有するアリールマロナメートを基質としたアミノ化反応がわずかに 1 mol % の触媒量にて良好に進行した (entry 5, 7)。本反応生成物は光学活性

Figure 1. Substrate Scope Expansion

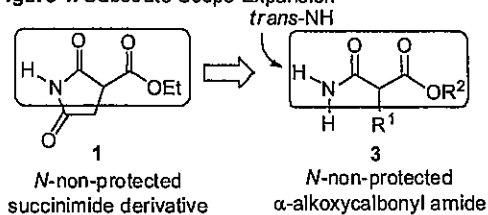


Table 1. Substrate Generality of Catalytic Asymmetric Amination

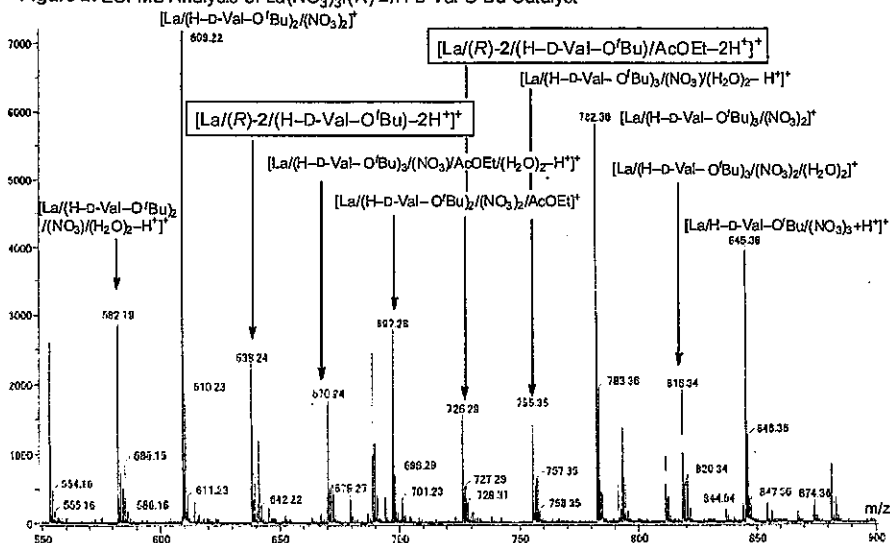
| entry | R ¹ | R ² | x | time (h) | yield (%) | ee (%) |
|-------------------|---|----------------|----|----------|-----------|--------|
| 1 | Ph | Et | 10 | 48 | 83 | >99 |
| 2 ^{a,b} | Ph | Et | 3 | 48 | 99 | 98 |
| 3 | Ph | Me | 10 | 24 | 92 | >99 |
| 4 | 4-FC ₆ H ₄ | Me | 10 | 14 | 99 | >99 |
| 5 ^{a,b} | 4-FC ₆ H ₄ | Me | 1 | 18 | >99 | 98 |
| 6 | 2-FC ₆ H ₄ | Et | 10 | 48 | 45 | 94 |
| 7 ^{a,b} | 4-CF ₃ C ₆ H ₄ | Me | 1 | 13 | 90 | 96 |
| 8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Et | 10 | 48 | >88 | 99 |
| 9 | 2-naphthyl | Et | 10 | 18 | >99 | >99 |
| 10 ^{a,b} | 3-thienyl | Et | 3 | 13 | >99 | 93 |
| 11 | 3-pyridyl | Et | 10 | 12 | 70 | >99 |
| 12 ^b | Me | Et | 10 | 45 | 98 | 83 |

^a 3x mol% of NEt_3 was added. ^b At room temperature.

α -ジ置換アミノ酸エステル誘導体ならびに光学活性ジ置換ヒダントイン誘導体へと容易に変換可能であった。

続いて本触媒反応の反応機構解析を行った。触媒構造に関する知見を得るために触媒の ESI-MS 測定を行ったところ、配位子を含まないピークが多く観測される中 La/配位子/バリンエステル = 1/1/1 由来のピークが観測された (Figure 2)。さらに ¹H NMR 実験、CD スペクトル解析を行っ

Figure 2. ESI-MS Analysis of $\text{La}(\text{NO}_3)_3/(\text{R})\text{-2}/\text{H-D-Val-O}^t\text{Bu}$ Catalyst



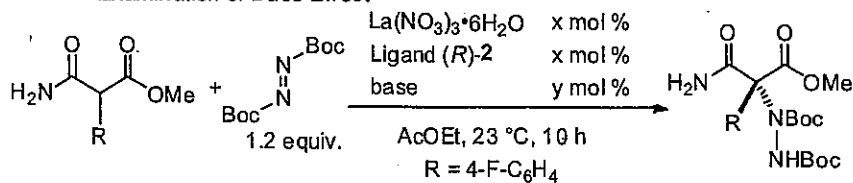
たところ、触媒は配位子そのものと同様のスペクトルパターンを示した。以上の結果より、触媒成分は金属・配位子間で配位と解離を繰り返す平衡下に存在し、不利な平衡より生じたわずかな La/配位子/バリンエステル = 1/1/1 のみが触媒活性種として機能しているものと示唆された。

次にバリン *t*Bu エステルの役割を調べるためにバリンエステルと NEt₃ を混合した条件にて検討を行った (Table 2)。NEt₃ 単独で検討した際、バリンエステル単独の場合に比べ反応初速度及び立体選択性はともに低下した (entry 1 vs 2)。一方、バリンエステル/NEt₃ = 1/2 にて混合した条件にて検討を行った場合、バリンエステル単独の場合と同程度の反応速度及び立体選択性にて反応が進行した (entry 1 vs 3)。この結果ならびに ESI-MS の結果より、バリン *t*Bu エステルは塩基として配位子のフェノールの脱プロトン化を行い触媒活性種の生成に寄与するのみでなく、配位子として金属に配位し反応性・選択性の向上に貢献していると考えられる。

以上の実験結果を踏まえた推定反応機構を Figure 3 に示す。動的平衡下に存在する触媒より、

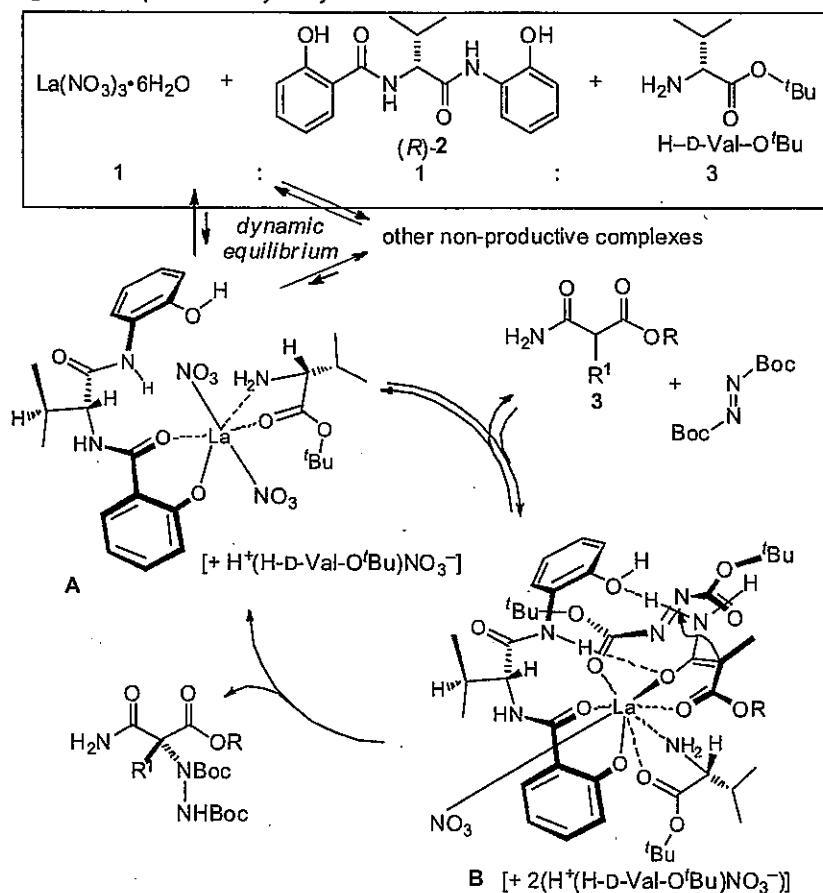
A に示す触媒活性種がわずかながら生じる。その後 A に対し基質 3 及びアゾジカルボキシラートが配位し、B に示すような高度に組織化された遷移状態をとることで高い立体選択性にて反応が進行するものと考察している。結合定数が大きい安定な金属錯体をとることなく、このように配位と解離を繰り返す動的平衡下にある構造的に柔軟な触媒は今まで報告例が少なく更なる展開が期待される。

Table 2. Examination of Base Effect



| entry | x | base (y mol %) | | v (mM min ⁻¹) | yield (%) | ee (%) |
|-------|---|---------------------------|-------------------|---------------------------|-----------|--------|
| | | H-D-Val-O ^t Bu | Et ₃ N | | | |
| 1 | 4 | 12 | — | 1.16 | 85 | 96 |
| 2 | 4 | — | 12 | 0.24 | 75 | 90 |
| 3 | 4 | 4 | 8 | 1.35 | >99 | 98 |

Figure 3. Proposed Catalytic Cycle



2.ランタン/銀ヘテロバイメタリック触媒を用いた触媒的不斉 Conia-ene 反応の開発

活性化されていないアルキンに対するエノラートの触媒的不斉付加反応(Conia-ene 反応)は不斉4級炭素を生成可能である有用な炭素骨格構築反応である。しかしながら、アルキンの低

求電子性に起因する低反応性のため報告例が少ない。β-ケトエステルを基質として用いた分子内触媒的不斉 Conia-ene 反応は2例の報告例があるものの基質一般性ならびに反応性は乏しく更なる開発が望まれる⁴。Conia-ene 反応は一般的にアルキンをソフトなルイス酸により活性化することで進行するが、その反応機構として金属アルキン錯体に対して求核剤が攻撃する機構(Figure 4A)、エノラートとアルキンの両方が同一金属に配位した後に *cis* カルボメタレーションにより反応が進行する機構(Figure 4B)の2つが提唱されている。先の2例はどれも機構Bで進行することが報告されている。そこで私は Figure 4C に示すようにソフトルイス酸/ハードルイス酸ヘテロバイメタリック触媒を用いることでソフト金属アルキン錯体に対してハード金属エノラートが求核攻撃するといったように、同時に2つの異種金属による活性化が可能な触媒の設計により、効率的な反応促進が実現可能と考え研究に着手した。

基質をマロナメート 4 に、ハード金属源を $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ と配位子 (S)-2 に設定し PPh_3 存在下ソフト金属源の検討を行った(Table 3)。その結果、10 mol %の酢酸銀を用いた際に THF 中 50 °C にて反応が進行し 89%収率 35% ee にて目的の生成物を与えた(entry 2)。さらに酢酸エチルを溶媒として用いた際に収率及び選択性の向上が観測

され、50 °C では >99%収率 63% ee、0 °C では 63%収率 90% ee にて各々反応が進行した(entry 5,6)。本反応は銀触媒のみもしくはランタン触媒のみでは低収率に留まることから、両金属による協同的な活性化が重要であることが示唆される(enrty 7,8)。また基質としてβ-ケトエステル 5 を用いた場合、2 mol % の触媒量にて反応は進行し83%収率94% ee にて目的の生成物を与えた(Scheme 2)。重水素化実験より基質と Ag/La ヘテロバイメタリック触媒は系中で銀アセチリドを生成するもの

Figure 4. Reaction Mechanisms of Conia-ene Reaction

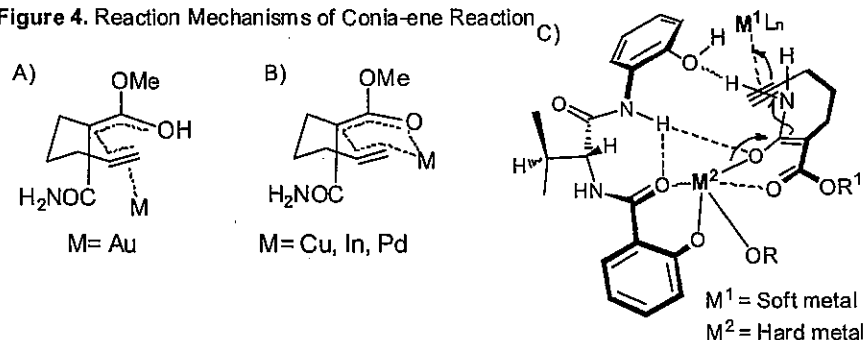


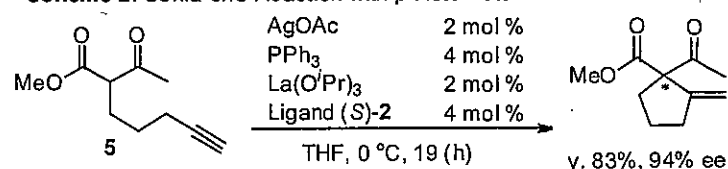
Table 3. Conia-ene Reaction with Heterobimetallic Catalyst

| entry | Soft M | x | solvent | time (h) | yield (%) ^a | ee (%) |
|----------------|----------------------|----|---------|----------|------------------------|--------|
| 1 | AuCl | 10 | THF | 21 | ND | — |
| 2 | AgOAc | 10 | THF | 21 | 89 | 35 |
| 3 | CuOAc | 10 | THF | 21 | 38 | -1 |
| 4 | Pd(OAc) ₂ | 10 | THF | 21 | ND | — |
| 5 | AgOAc | 20 | AcOEt | 16 | >99 | 63 |
| 6 ^b | AgOAc | 20 | AcOEt | 48 | 63 | 90 |
| 7 ^c | AgOAc | 20 | THF | 21 | 10 | — |
| 8 | — | 0 | THF | 21 | ND | — |

^a Determined by ¹H NMR with Bn₂O as internal standard.

^b At 0 °C. ^c Without La(OⁱPr)₃ and (S)-2.

Scheme 2. Conia-ene Reaction with β-Keto Ester



の、平衡が存在するためアルキン及び銀触媒へ戻ることが示された。従来、銀アセチリドは安定な固体を形成し沈殿しやすいことが知られているが塩基性 La 触媒存在下でも不可逆的な銀アセチリドの生成を防ぐことができたのは特筆に値する。

<参考文献>

- 1) Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342.
- 2) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2725.
- 3) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14490.
- 4) (a) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168.
(b) Yang, T.; Ferrali, A.; Sladojevich, F.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140.