

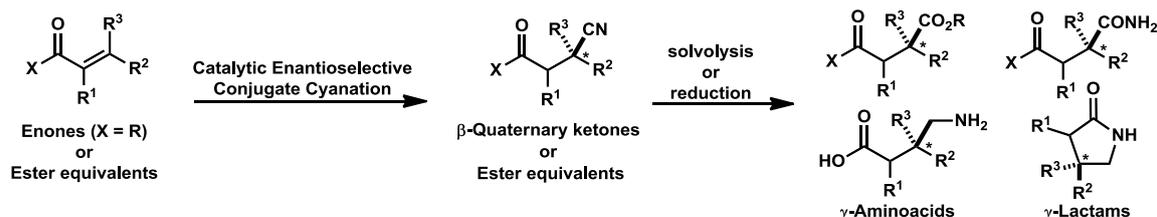
## 論文内容の要旨

論文題目 不斉四級炭素構築型  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する触媒的不斉シアノ共役付加反応の開発

氏名 田中 雄太

### 【目的】

触媒的反応による不斉四級炭素中心の構築は、未だ十分に解決されていない困難な課題である。 $\beta$ -二置換  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する炭素求核種の触媒的不斉共役付加反応は、カルボニル  $\beta$  位に不斉四級炭素を構築する方法である。現在までにアルキルもしくはアリール求核種に関しては、Cu もしくは Rh 触媒を用いた反応が開発されている。一方で官能基を含んだ求核種を用いた反応は、合成化学上有用な報告例がない。 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する触媒的不斉シアノ共役付加反応は、生成する  $\beta$ -シアノ付加体が種々の官能基を含んだキラルビルディングブロックへと変換可能な極めて汎用性の高い反応である (Scheme 1)。現在までに  $\beta$  位に不斉三級炭素を構築することができる、 $\beta$ -一置換  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質として用いたシアノ共役付加反応は数例報告されていた。<sup>1</sup> 私は博士課程において、合成化学上有用な報告例のない、不斉四級炭素構築型の  $\beta$ -二置換  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する触媒的不斉シアノ共役付加反応の開発を目的として研究を行った。<sup>2</sup>

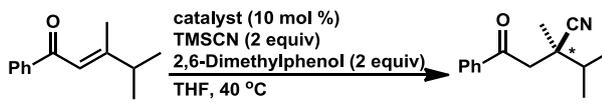


Scheme 1. Catalytic Enantioselective Conjugate Cyanation

## 【結果】

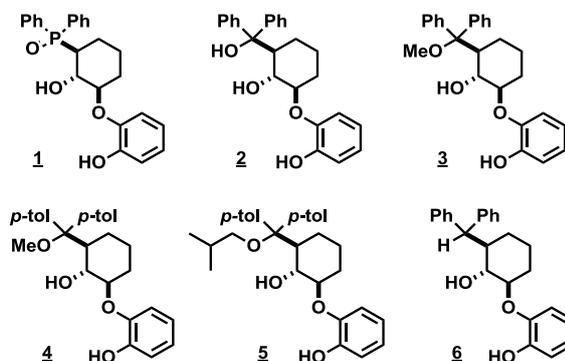
私は修士課程においてβ-一置換エノンに対する触媒的不斉シアノ共役付加反応の開発を行った。その結果、配位子**1**から調製されるガドリニウム触媒を用いることで不斉制御と反応点の制御を同時に実現した。<sup>1c</sup>そこで、Gd-**1**触媒を用いた最適反応条件をβ-二置換エノンを基質として用いた不斉四級炭素構築型反応に適用したところ、反応は1,4-付加選択的に進行したものの、反応性・不斉選択性ともに満足いく結果を与えなかった (Table 1, entry 1)。そこで、配位子**1**を用いて触媒金属の検討を行った。その結果、ストロンチウムを触媒として用いることで反応性が大幅に向上した一方、不斉選択性は20% eeにとどまった (entry 2)。次に、触媒金属源としてストロンチウムジイソプロポキシドを用いて、不斉選択性を向上させるべく配位子構造の検討を行った (entries 3–6)。その結果、ルイス塩基性のフォスフィンオキシドをジフェニルメチルヒドロキシル基に変えた配位子**2**を用いることで、反応性・不斉選択性が大幅に向上した (entry 3)。さらに、フリーのアルコールをエーテルとすることで、不斉選択性がさらに向上した (entry 4–6)。最終的に、嵩高いイソブチルエーテル基を含む配位子**5**を用いることで、97% eeの不斉収率で目的物を得ることに成功した (entry 6)。また、配位子**5**を用いることで、触媒活性も大幅に向上した。その一方で、イソブチルエーテル基を除いた配位子**6**を用いると不斉収率が非常に低く

**Table 1.** Optimization of Reaction Conditions

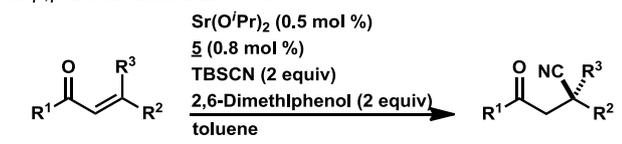


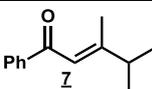
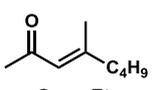
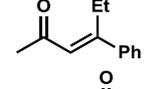
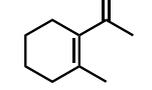
entry	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> + <b>1</b> (15 mol %)	16	14	15
2	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>1</b> (17 mol %)	16	50	20
3	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>2</b> (17 mol %)	16	100	81
4	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>3</b> (17 mol %)	16	100	84
5	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>4</b> (17 mol %)	4	100	86
6	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>5</b> (17 mol %)	1	100	97
7	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>6</b> (17 mol %)	16	98	6
8 <sup>a</sup>	Sr(O <sup>i</sup> Pr) <sub>2</sub> + <b>5</b> (0.8 mol %)	16	100	97

<sup>a</sup> Reaction run at room temperature using 0.5 mol % of Sr(O<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub>, TBSCN and toluene.



**Table 2.** Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to β,β-Disubstituted Enones



entry	substrate	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		rt	16	100	97
2	(Z)-isomer of <b>Z</b>	rt	16	100	97
3		rt	16	87	99
4 <sup>a</sup>		50	16	70	89
5 <sup>a, b</sup>		50	2	84 <sup>c</sup> (dr = 20:1)	99 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Reaction run using 2.5 mol % of Sr(O<sup>i</sup>Pr)<sub>2</sub> and 4.2 mol % of **5**. <sup>b</sup> The crude mixture was treated with NaOMe/MeOH for 30 min at rt after workup. <sup>c</sup> Yield of *cis* (major) isomer. <sup>d</sup> Ee of *cis* (major) isomer.

なった (entry 7)。このことから、ルイス塩基性のイソブチルエーテル基が不斉選択性発現に重要な役割を果たしていることが示唆された。現時点で、このエーテル基は触媒の高次構造の安定化に寄与しているものと考えている。反応条件検討の結果、シアノ源として TBSCN を、溶媒としてトルエンを用いることで、触媒量を 0.5 mol % に減じても、高い収率・不斉選択性で目的物を与えた (entry 8)。

最適化反応条件の下、基質一般性の検討を行った (Table 2)。

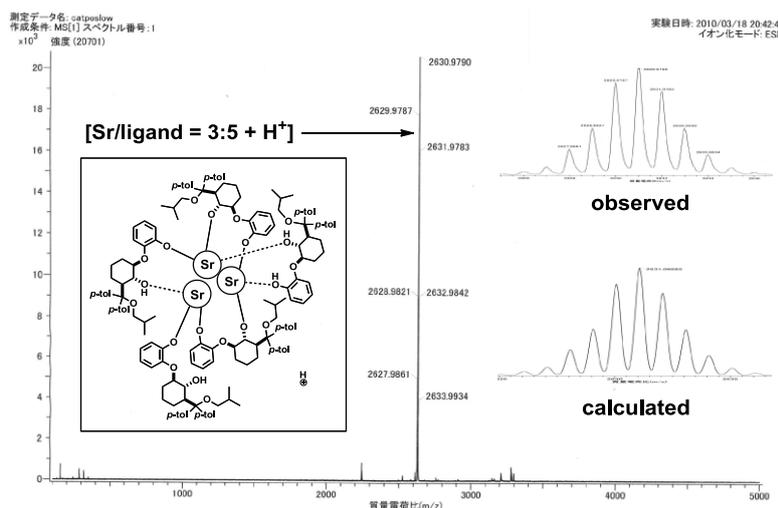
その結果、種々の  $\beta$ -二置換エノンに対して高い収率・不斉選択性で目的物を与えた。(E)体及び(Z)体の基質からはそれぞれ逆のエナンチオマーが得られた (entries 1 and 2)。 $\alpha, \beta, \beta$ -三置換エノンを基質として用いた場合にも高い不斉選択性で目的物が得られた (entry 5)。このとき、不斉

**Table 3.** Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to  $\beta, \beta$ -Disubstituted  $\alpha, \beta$ -Unsaturated *N*-Acylpyrroles

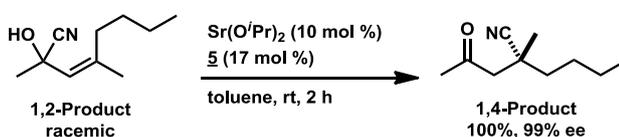
entry	substrate	X (mol %)	temp (°C)	yield (%)	ee (%)
1		0.5	40	100	95 (R)
2	(Z)-isomer of <b>8</b>	0.5	40	95	98 (S)
3		10	50	92	96
4	(Z)-isomer of <b>9</b>	2.5	50	100	99

シアノ化反応の生成物は 1:1 のジアステレオ混合物であるものの、反応粗生成物を塩基性条件に付すことでカルボニル  $\alpha$  位のエピマー化が進行し、ジアステレオ比を 20:1 に高めることができた。また、全ての基質において反応は完全に 1,4-付加選択的に進行した。さらに、本反応条件はエステル等価体である *N*-アシルピロールにも適用可能であった (Table 3)。

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目的で触媒の ESI-MS 測定を行った結果、金属/配位子 = 3:5 からなる錯体のみが観測された (Figure 1)。この錯体の高次構造は安定であり、錯体調製時の金属と配位子の混合比によらず、金属/配



**Figure 1.** ESI-MS Analysis of  $\text{Sr}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ -**5** Catalyst



**Scheme 2.** Catalytic Asymmetric Rearrangement of Cyanide

位子=3:5 からなる錯体が主要ピークとして観測された。

さらに、本触媒系においては、望みでない 1,2-付加体が生成した場合には触媒がその逆反応を進行させることで、生成物を 1,4-付加体に収束させる機能があることが明らかとなった。すなわち、1,2-付加体である *racemic* なシアノヒドリンを触媒溶液に加えたところシアノヒドリンは完全に消失し、1,4-付加体が定量的に、高い不斉収率で得られた(Scheme 2)。

#### 【まとめ】

新規触媒の開発を基盤とした本研究の結果、世界初の合成化学的に有用な不斉四級炭素構築型シアノ共役付加反応が達成され、カルボニルβ位に不斉四級炭素を含む化合物の汎用性の高い合成法が確立された。また、本反応の生成物はγ-アミノ酸を始めとする様々な化合物へと変換可能であり、合成化学的に意義深いものと考えられる。

#### <参考文献>

- 1) (a) Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762. (b) Fujimori, I.; Mita, T.; Maki, K.; Shiro, M.; Sato, A.; Furusho, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5820. (c) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6072.
- 2) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862.