

## 論文の内容の要旨

論文題目    Enantioselective Synthesis of Tetrasubstituted Stereocenters via Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction

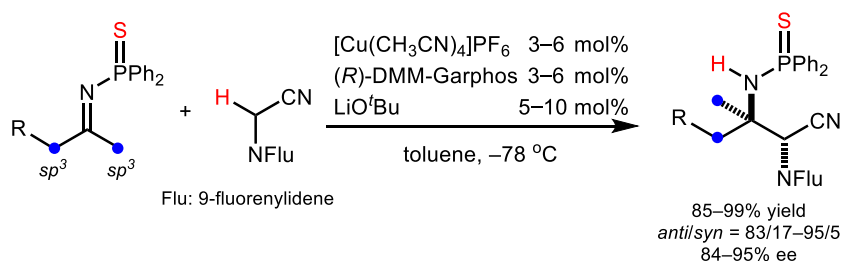
(触媒的不斉マンニッヒ型反応による不斉4置換炭素中心の構築)

氏 名    林 紹全

含窒素光学活性化合物は多くの天然・非天然の生物活性分子に含まれており、重要な化合物群を形成している。<sup>1</sup> 上記化合物群の合成に簡便かつ強力な方法論を提供するのがダイレクト型触媒的不斉マンニッヒ型反応である。アルジミンに対する不斉マンニッヒ型反応は多方面で研究されている一方、ケトンから誘導されるケチミンに対する反応は立体障害に起因する低反応性により成功例はほとんど報告されていないのが現状である。<sup>2</sup> 最近、種々の求核剤とケチミンを用いた不斉マンニッヒ型反応による四置換不斉中心の構築に多くの努力が注がれてきた。<sup>3</sup> このような背景において、アミノ基が存在する4級炭素立体中心の迅速かつ効率的な合成方法が望まれている。私の所属する研究グループでは、ケチミンにソフト Lewis 塩基性官能基を導入した *N*- (ジフェニルチオホスフィノイル) ケチミンを適用することで、協奏的触媒活性化機構が発現し、ソフト Lewis 酸/ハードブレンステッド塩基協奏機能型触媒の条件下に速やかな反応進行が見られることを報告している。<sup>4</sup> 本知見を元に、私は様々な求核種と *N*- (ジフェニルチオホスフィノイル) ケチミンとの反応に焦点を当てて触媒的不斉 C-C 結合形成反応による4置換不斉中心の構築を計画した。本論文は以下の章に大別される。(1) 連続した三置換立体中心および四置換不斉中心を有する  $\alpha,\beta$ -ジアミン誘導体の構築、(2) アセトニトリルを用いた  $\alpha,\alpha$ -2置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の構築、(3)  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムによる  $\alpha,\alpha$ -2置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の構築。

### 1. 連続した三置換不斉中心および四置換不斉中心を有する $\alpha,\beta$ -ジアミン誘導体の構築<sup>5</sup>

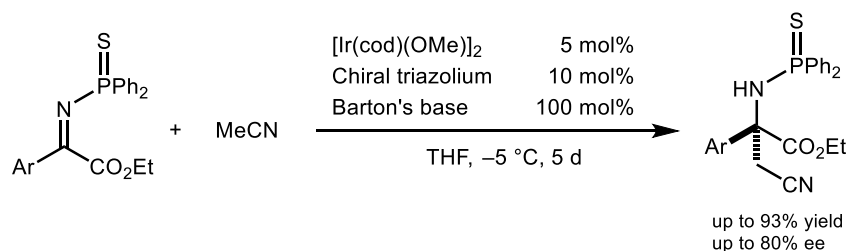
光学活性  $\alpha,\beta$ -ジアミン誘導体は重要な構造単位であり、そのエナンチオ選択的構築に多くの努力が注がれている。しかしながら、連続した3置換・4置換不斉中心を有する  $\alpha,\beta$ -ジアミン誘導体の合成はわずかの報告例しかないのが現状である。私は本ユニットを C-C 結合形成反応により効率的に構築することを目指し、 $\alpha$ -アミノ基を有する求核種を用いる触媒的不斉マンニッヒ型反応を計画した。ケチミンの低反応性を考慮し、低立体障害性のシアノ基を含有する求核種前駆体を採用することとした。最近、小林らはマンニッヒ型反応において *N*- (9-フルオレニリデン)  $\alpha$ -アミノアセトニトリルが求核種前駆体として高い反応性を有することを報告している。<sup>6</sup> 上記反応ではキラルグアニジン触媒下、求電子剤としての反応性の高いアルジミンが使用されており、得られたマンニッヒ生成物のエナンチオ選択性は中程度であった。



協奏的なソフト Lewis 酸/ハードブレンステッド塩基触媒に関する研究において、ニトリルおよび *N*-チオホスフィノイル基は共にソフト Lewis 酸により活性化されることがわかっている。この特性に基づいて、*N*-(9-フルオレニリデン)- $\alpha$ -アミノアセトニトリルとアルキル置換 *N*-(ジフェニルチオホスフィノイル) ケチミンの触媒的不斉マンニッヒ型反応により、連続した三置換型および四置換型の不斉中心を有する  $\alpha$ 、 $\beta$ -ジアミン誘導体を合成できると想定した。私は、キラルビスホスフィン配位子、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4] \text{PF}_6$  および  $\text{LiO}^t\text{Bu}$  からなるソフト Lewis 酸/ハードブレンステッド塩基協奏触媒を利用して、 $\alpha$ -アミノアセトニトリルと *N*-チオホスフィノイルケチミンのダイレクト型不斉マンニッヒ型反応を開発し、隣接する 3 置換および 4 置換不斉中心を有する化合物の合成を達成した。ソフトな Lewis 塩基性を有するケチミンの採用が低反応性を克服する鍵であり、他の官能基を有するケチミンでは反応の進行は見られなかった。触媒量は 3 mol% まで減じることが可能であり、グラムスケールの反応も難なく進行する。種々の脂肪族ケチミンが適用可能で、対応する生成物を高収率（最高 99%）、高ジアステレオ選択性（最高 95/5 *dr*）、高エナンチオ選択性（最高 95% *ee*）で単離することができた。生成物の絶対配置は X 線結晶構造解析により決定した。 $\alpha$  位または  $\beta$  位に置換基を有するケチミンを用いた場合は転化率が低く、基質であるケチミンを合成することさえできなかった場合もあり、改善点は残されている。

## 2. $\text{CH}_3\text{CN}$ を求核試薬として用いた $\alpha,\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の構築<sup>7</sup>

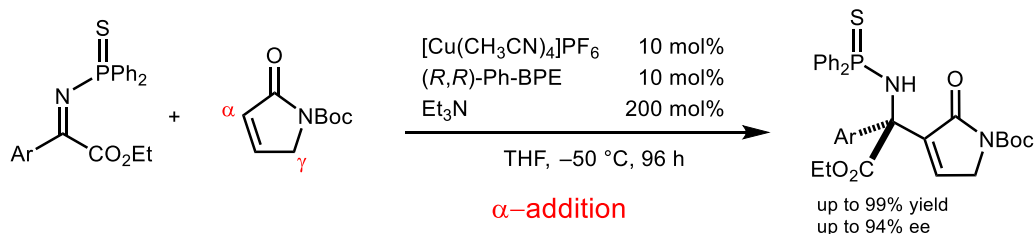
シアノアルキル骨格は多くの天然化合物に広く見られる普遍的構造単位である。また、ニトリル基は他の官能基に容易に変換可能であるため、有機合成において重宝される重要官能基でもある。前述したマンニッヒ型反応においては、 $\alpha$  位に活性化基を有さないアルキルニトリルは求核種前駆体として採用していない。一般に、アルキルニトリルを用いた求核種前駆体として用いる触媒的不斉反応の報告例は少なく、アルキルニトリルの  $\alpha$  位プロトンの  $\text{p}K_a$  値（DMSO 中:31.3, アセトニトリル中:28.9）が高く、塩基触媒による脱プロトン化が非常に困難なことが原因としてあげられる。本問題を解決すべく、求核種前駆体として高難度なアルキルニトリルを直接使用するケチミンへの触媒的不斉マンニッヒ型反応の開発を展開し、合成化学的に有用なニトリル含有 4 置換不斉中心の構築を目指した。所属研究室における  $\text{Rh}/\text{N}$ -ヘテロサイクリックカルベン（NHC）錯体/塩基からなる協奏機能型触媒を用いるアセトニトリルから  $\alpha$ -シアノカルバニオンの触媒的生成機構に立脚し<sup>8</sup>、低反応性のケチミンに対するマンニッヒ型反応に適用することにした。



その結果、キラル Ir / NHC 触媒系がアセトニトリルの *N*-チオホスフィノイル  $\alpha$ -イミノエステルに対するダイレクト型 C-C 結合形成反応を促進することが明らかになった。反応条件を最適化することで、芳香族  $\alpha$ -イミノエステルを基質として用いた場合に、キラル  $\alpha,\alpha$ -2 置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体が高収率 (最高 93%) と高エナンチオ選択性 (最高 80% ee) で得られることがわかった。対応する脂肪族ケチミンは合成できず、反応の検討がかなわなかった。反応機構についての知見を得るために、 $^{31}\text{P}$  NMR 実験および反応速度研究をおこなった。 $^{31}\text{P}$  NMR 実験により、 $\alpha$ -イミノエステルと Ir / NHC 複合体との間に相互作用がないことを明らかにし、硫黄官能基による極度の触媒活性減衰は見られないことを確認した。反応次数はケチミンに対しては 0.4、 $\text{CH}_3\text{CN}$  に対しては 0.6、Ir / NHC 複合体に対しては 0.9 であることがわかった。有意な同位体効果が確認されたことから (反応速度比:  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2.27/0.62 = 3.7$ )、アセトニトリルの脱プロトン化あるいは触媒回転を含む段階が律速となっている可能性が示唆されている。生成物を *O*-類縁体に誘導後、X 線結晶構造解析により絶対配置を決定している。

### 3. $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムを用いた $\alpha,\alpha$ -2 置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成<sup>9</sup>

窒素含有複素環は、重要な生物活性を有する多数の天然および非天然化合物中に存在する重要な構造部位である。 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムは、汎用性のある C-4 求核剤として使用することで、多数の生物活性化合物に含まれる窒素含有複素環構成単位を構築することができるため、触媒的不斉合成反応の有力な反応基質として最近注目を集めている。中でも、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムにおける  $\gamma$ -位の脱プロトン化により生成するジエノレート中間体が  $\gamma$ -付加をする反応例は多いが、 $\alpha$ -付加の例はほとんど報告されていない。



上記背景を考慮し、私は  $\alpha,\alpha$ -2 置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の構築を可能にする  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムの *N*-チオホスフィノイル  $\alpha$ -イミノエステルに対する触媒的不斉マンニッシュ型反応の開発を行い、 $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムと低反応性ケチミン間の C-C 結合形成を目指した。種々検討の結果、本反応は市販のキラルビスホスフィン配位子、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$  とトリエチルアミ

ンの存在下で進行することを見出し、 $\alpha$ -付加により Morita-Baylis-Hillman (MBH) 型生成物を与えることがわかった。*N*-チオホスフィノイル  $\alpha$ -イミノエステルを使用することが反応促進のために重要であり、他の低反応性ケチミンでは反応の進行が見られなかった。本反応は、種々の *N*-チオホスフィノイル  $\alpha$ -イミノエステルに対して良好に機能し、高収率 (最高 99%)、高エナンチオ選択性 (最高 94%ee) で対応する生成物を与えた。グラムスケールでの反応実施においても触媒効率および立体選択性は損なわれなかった。脂肪族ケチミンは、標準条件下で調製することがかなわず、検討不可能であった。本銅触媒は非常に安定であり、シリカゲルクロマトグラフィーにより反応混合物から活性を維持したまま単離可能で、元の触媒と比較してほぼ同等の性能を示した。生成物の絶対配置は、Boc 基を脱保護後 X 線結晶構造解析にて決定している。

---

<sup>1</sup> Kennedy, D. O. *Plants and the Human Brain*, Oxford University Press, 2014.

<sup>2</sup> (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (b) Kobayashi, S.; Ueno, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds., Springer: Berlin, Germany, **2003**, Supp. 1, Chapter 29.5. (c) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626. (d) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 503.

<sup>3</sup> (a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. (b) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969. (c) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583. (d) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929. (e) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 503.

<sup>4</sup> (a) Yin, L.; Otsuka, Y.; Takada, H.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698. (b) Yin, L.; Takada, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7310. (c) Yin, L.; Bao, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10338.

<sup>5</sup> Lin, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5183.

<sup>6</sup> (a) Chen, Y.-J.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3244. (b) Yamashita, Y.; Matsumoto, M.; Chen, Y.-J.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7558.

<sup>7</sup> Lin, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9725.

<sup>8</sup> Sureshkumar, D.; Ganesh, V.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15723.

<sup>9</sup> Lin, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3296.