

論文の内容の要旨

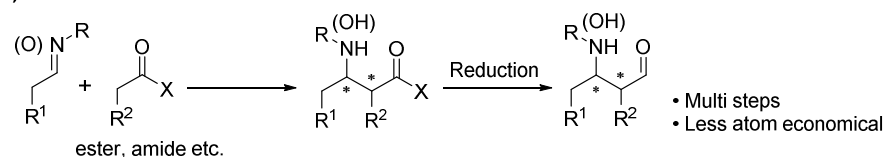
論文題目 ワンポット多点不斉制御に向けたアルデヒドエノラートの触媒的不斉多重付加反応の開発

氏名 三ツ沼 治信

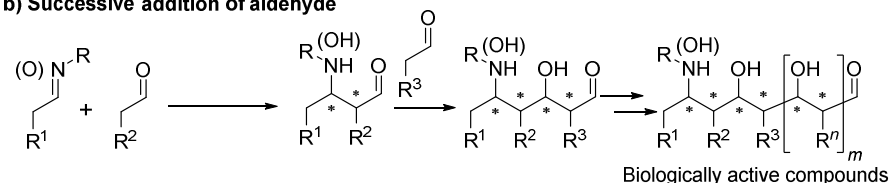
研究背景

触媒的不斉炭素 - 炭素結合形成反応は生物活性分子を効率的に合成するために有用な方法論であり、20 世紀後半から多くの研究者がこの課題に取り組んできた¹⁾。特にアルデヒドやイミンに対するエステル、アミド等を求核剤ユニットとする数

a) Conventional method



b) Successive addition of aldehyde



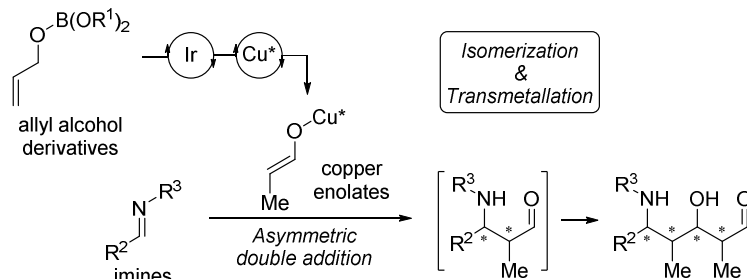
多くの立体選択的反応 **Scheme 1. Catalytic asymmetric successive addition of aldehydes**

が現在までに開発され、信頼性の高い方法論として確立されてきた。しかしながら、本手法は連続的の反応を指向した際、反応後複数の酸化還元や保護の段階を経て次の反応に用いなければならず工程数面、原子効率面での課題を残している(Scheme 1a)。その観点から理想的にはアルデヒドを求核剤として用いることで、この両面を解決する極めて優れた方法論となりうる(Scheme 1b)。

中でも Mannich 型反応は生物活性分子に頻出する β - アミノカルボニル骨格を効率的に合成しうる汎用性の高い有機反応であり、精力的に研究されてきた分野である²⁾。アルデヒドのイミンに対する触媒的不斉 Mannich 型反応は多くの報告があり、近年では有機分子触媒を中心に非常に実用性の高い触媒系が報告されている³⁾。しかしながら、イミンに対しアルデヒドエノラートを連続的かつ立体選択的に付加させる触媒系は前例が無く、Mannich 体の単離精製を経て次のアルドール反応に用いる必要があった。Mannich 型反応とアルドール反応を同時に化学選択的に進行させるという極めて難易度の高い問題を新規触媒系の開発により解決し、精製操作を経ない効率的な方法論を確立すべく研究に着手した。

反応設計

当研究室ではアリルアルコール誘導体から化学選択的にエノラート種を発生させる方法を見出し、アルデヒドに対する触媒的不斉交差アルドール反応を達成している⁴⁾。キラル一価銅エノラートの高い求核力及び立体制御能に合わせ、エノラート種の化学選択的な発生により、連続反応に適用できるのではないかとこの仮説の下、本触媒系をイミンへの付加反応へ適用することとした(Scheme 2)。Scheme 2. Asymmetric double addition of copper enolates to imines



反応条件検討

ここに検討の結果を示す(Table 1)。初期検討の結果、*N*-チオフォスフィノイルイミン⁵⁾を用いた時に一価銅及び DTBM-Segphos 配位子の組み合わせが有効であり、所望の二連続付加体を低収率ながら得た(entry 1)。またトリエチルアミンの添加により 46%まで収率が向上した(entry 2)。プロトン源の量を 10 mol %にまで減じたところ、顕著な収率の低下が見られたことから(entry 3)、本反応では添加剤であるプロトン源が非常に重要な役割を果たしていることが示唆された。即ち、一段階目の Mannich 型反応において、付加後生成する銅アミドからのプロトン交換が律速段階に関与していると考察した。このプロトン交換を加速すべく、より酸性度の高い添加剤を検討したところ、触媒量のパラメトキシフェノールを用いた際、低収率ながら目的物を与えることを見出した(entry 4)。さらに条件を検討し、100 mol %のパラメトキシフェノールを 12 時間かけてゆっくり滴下することで、目的物を 62%収率で得た(entry 5)。本条件を最適条件として、以下基質一般性を調べた。

Table 1. Optimization of reaction conditions

Entry	Proton source	X	Y	Yield (%)	dr (TM/other isomers)	ee (%)
1	IPA	400	0	22	10/1	99
2	IPA	400	1.5	46	37/1	99
3	IPA	10	1.5	12	32/1	99
4	<i>p</i> -MeO-Phenol	20	1.5	12	25/1	99
5	<i>p</i> -MeO-Phenol	100*	1.5	62	14/1	99

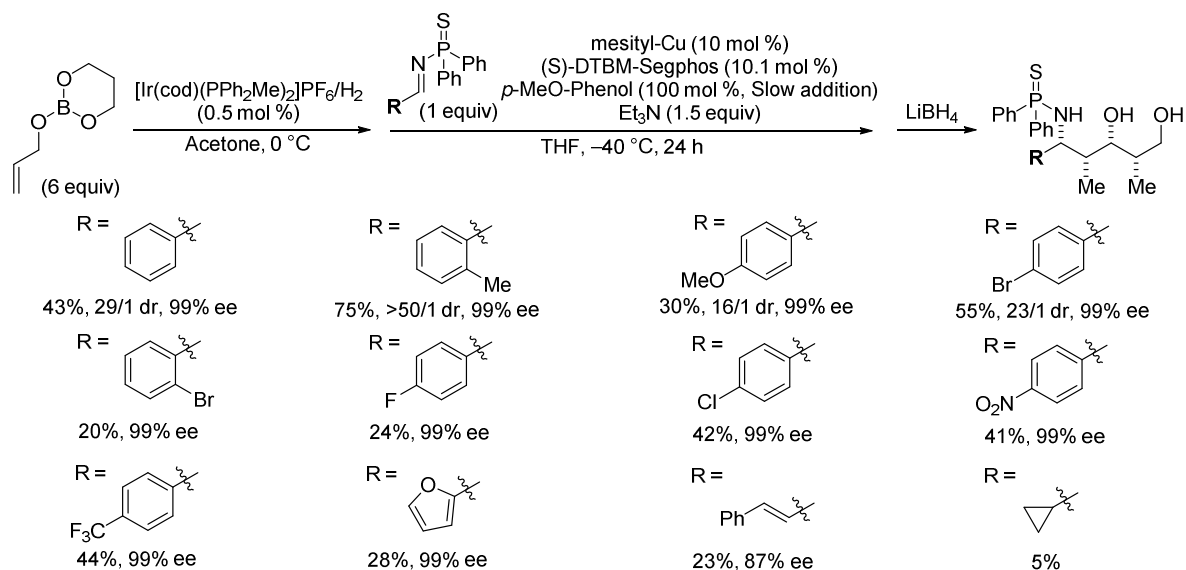
* Proton source was added slowly over 12 h.

Ar = 3,5-*t*-Bu-4-MeO-C₆H₂
(S)-DTBM-Segphos

基質一般性

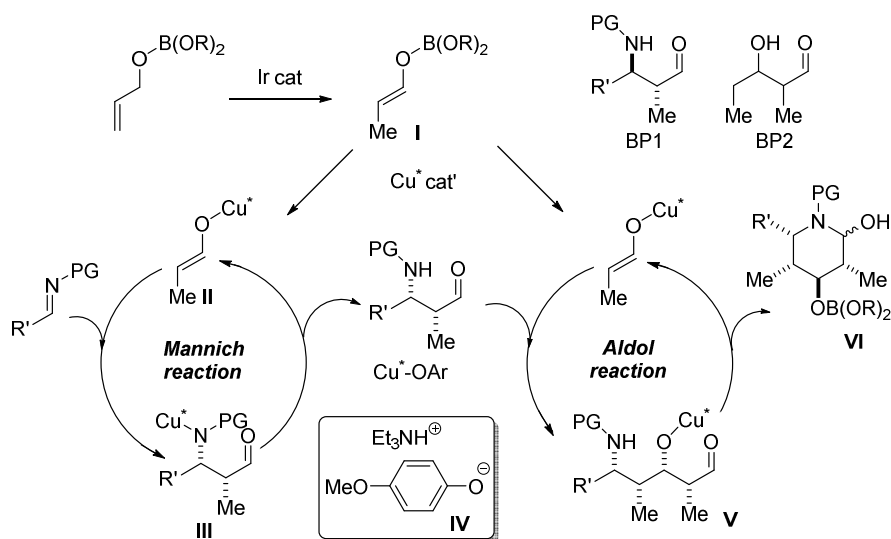
ここに基質一般性を示す(Table 2)。フェニルイミンでは中程度の単離収率ながら、良好な立体選択性で反応が進行した。オルトトリルイミンにおいては高い反応性、選択性にて目的物を得た。メトキシ基、ブromo基をパラ位に有する基質でも中程度の収率ながら反応は進行した。他のイミンにおいても単離収率は最高 40%程度といまだ満足いく結果では無いが種々の芳香族、複素芳香族、アルケニルイミンに対し反応は進行した。シクロプロピルイミンでは目的物は 5%程度と低収率に留っており、これが現在のところ本触媒系の適用限界であると言える。尚、直鎖脂肪族イミンは合成が困難であり、反応に用いることができなかった。

Table 2. Substrate scope



反応機構解析

ここに想定触媒サイクルを示す (Scheme 3)。まずイリジウム触媒により生成したホウ素エノラート (I) が一価銅 DTBM-Segphos 触媒と金属交換し、一価銅エノラート (II) が生成する。これがイミンと反応し、シン選択的に Mannich 付加体 (III) を与える。ここでのプロトン交換が本触媒系での律速段階であり、酸性度の高いパラ



Scheme 3. Proposed catalytic cycle

トリエチルアミン塩 (IV) が活性プロトン化剤であると考えている。パラメトキシフェノールをゆっくり滴下し、本プロトン化剤の濃度を適度に保つことで副反応である銅エノラートの失活を最小限に防いでいると推定している。この Mannich 付加体が次の銅エノラートとアルドール反応し、所望の二連続付加体 (V) が生成する。尚、目的付加体は系中、環化体 (VI) で存在していると考えており、さらなる銅エノラートの多重付加を防いでいると想定している。今回、二連続付加反応において収率が中程度に留まる理由として、以下二点を想定している。一点目は Mannich 型反応のジアステレオ選択性の低さである。これは R'=フェニルの基質を用いた際、副生成物としてアンチ選択的 Mannich 付加体 (BP1) が 20% 程度得られたことによる。本系では一段階目の付加に際し、シン、アンチ選択性が十分でなく、二段階目のアルドール反応にて基質と銅触媒の立体障害により反応しなかったアンチ体を得られたものと考えている。二点目は銅エノラートのプロトン化である。これはプロパナールによるホモアルドール体 (BP2) が 40% 程度得られたことに

よる。酸性度の高いプロトン化剤が Mannich 付加体のプロトン化を加速するのみならず、銅エノラートのプロトン化を副反応として引き起こし、その存在量が低下したことが低収率の一因であると考えている。今後、この二点を解決すべくイミンの保護基の立体、電子的要因を変更することを中心に検討を行っていく予定である。

総括

私は異性化触媒と不斉触媒を組み合わせることによりイミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加を達成した。今後はさらなる収率の改善を始め、ポリオール of 立体選択的合成にも取り組んでいく予定である。

参考文献

- 1) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: Jacobsen, E. N. Pfaltz, A. Yamamoto, A. H.), Springer, Berlin, **2003**. 2) For recent reviews, see: (a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. (b) Verkade, J. M. M.; van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29. 3) Veselya, J.; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 611. 4) (a) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10275. (b) Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 2974. (c) 林祿清, 博士論文 (2013年9月, 東京大学大学院薬学系研究科) 5) Xu, X.; Wang, C.; Zhou, Z.; Zeng, Z.; Ma, X.; Zhao, G.; Tang, C. *Heteroatom. Chem.*, **2008**, 19, 238.