

学位論文の要約

題目 Development of Amine-Catalyzed Asymmetric Reactions of Aldehydes with Alkynyl Z-Ketimines

(アルキニル基を有する Z-ケチミンを用いたアミン触媒によるアルデヒドとの不斉反応の開発)

氏名 本間 千裕

第一章 序論

光学活性なアミン触媒とカルボニル化合物との脱水縮合によって生じるエナミン中間体を求核剤とする反応は、カルボニル化合物を立体選択的に変換する強力な手法であり、これまでに数多くの反応が開発されてきた。エナミンとの反応において、イミンを求電子剤として用いる不斉 Mannich 反応は含窒素化合物を合成する上で重要である。イミンの中でも、アルデヒド由来のアルジミンを用いた不斉 Mannich 反応は数多く報告されているのに対し、ケトン由来のケチミンを用いた不斉反応の例は限られている。また、イミン炭素がアルケニル基で置換されたケチミンは不斉アザ Diels-Alder 反応や不斉共役付加反応にも利用できるが、その報告例は少ない。特にイミン炭素が二つのアルキル基、あるいはアルキル基とアルケニル基で置換されたケチミンは反応性が低く、また立体異性体が混在するその性質から、不斉反応に利用することは困難である。

そこで申請者は、これらのアルキル基で置換されたケチミンの合成等価体として、イミン炭素がアルキニル基で置換されたケチミンに着目した。このケチミンを利用することで、従来法では合成困難な光学活性化合物の合成が可能になると考えた。

第二章 アミン触媒によるアルキニル基とアルキル基を有するケチミンの不斉 Mannich 反応の開発

光学活性な四置換炭素を有する α -tert-アミンは生物活性物質に頻繁に見られる基本構造であるため、その不斉合成法の確立は重要な課題である。一般的な合成手法として、光学活性な触媒を用いたプロキラルなケチミンへのエナンチオ面選択的な求核付加反応が挙げられる。この面選択性は、触媒とイミン窒素上のローンペアもしくは保護基との相互作用によって生じることから、高エナンチオ選択的な合成を達成するためには、ケチミンの保護基の向きの異なる E 体と Z 体の異性体のうち、一方の異性体のみを反応に利用する必要

がある。しかし、イミン炭素の置換基が電子的および立体的に似通っているケチミン、例えばイミン炭素が二つのアルキル基で置換されたケチミンの場合、*E*体と*Z*体の異性体の分離および選択的な合成は極めて困難であり、単一の異性体のみを利用することはできない。

このような背景から、申請者はイミン炭素がアルキル基とアルキニル基で置換されたケチミンに着目した。アルキニル基はアルキル基に比べて立体障害が小さいため、このケチミンは*Z*体のみが優先的に得られる。また、アルキニル基は水素添加反応によって容易にアルキル基へと変換できるため、このケチミンは二つのアルキル基で置換されたケチミンの合成等価体として利用できる。

これまでに報告されたアルキニル基で置換されたケチミンの不斉 Mannich 反応では、用いられるケチミンはイミン炭素がトリフルオロメチル基やエステル基などの電子求引基で置換されたものに限られている。この理由として、アルキル基とアルキニル基で置換されたケチミンの合成が困難なことが挙げられる。例えば、窒素上が *tert*-ブトキシカルボニル (Boc)基で保護されたケチミンは反応性が高いと考えられるが、既存の手法であるケトンの脱水縮合によって合成することはできない。また、トリフルオロメチル基やエステル基で置換されたケチミンと異なり、アルキル基とアルキニル基で置換されたケチミンは α 位に水素原子が存在するため、エナミンへと異性化する可能性がある。一方、窒素上が *p*-トルエンスルフィニル基やトシル基で保護されたケチミンは既存の手法で合成できるが、反応性が低いため、エナミンなどの反応性の低い求核剤との反応には利用できない。

そこで本研究では、Boc 基で保護されたケチミンの合成法の開発から着手した。その結果、1-ベンゾイミダゾリル基を有するアミジン前駆体に対するアルキニルリチウム試薬の求核置換反応、または *N*-Boc 保護アミンの酸化といった、従来法とは異なるアプローチで、Boc 基で保護された *Z*-ケチミンを合成することに成功した。このケチミンを二級アミン触媒存在下、アルデヒドとの Mannich 反応に適用することで、 α -*tert*-アミン部位を有する光学活性な β -アミノアルデヒドの高立体選択的な合成を達成した。またこの反応において、生成物としてシン体とアンチ体の二つのジアステレオマーが考えられるが、適切な位置に酸性官能基を有する二級アミン触媒を使い分けることで、生成物のシン体およびアンチ体をそれぞれ高立体選択的に合成することに成功した。

第三章 アミン触媒によるアルキニル基とアルケニル基を有するケチミンをエノン等価体として用いた不斉共役付加反応の開発

アミン触媒によるアルデヒドの電子不足オレフィンへの不斉共役付加反応は、炭素-炭素結合を構築する上で重要な反応であり、精力的に研究されている。 β 位に置換基を有するエノンの中で、エステル基などの電子求引基を有するエノンは不斉共役付加反応に用いら

れてきた。しかし、電子求引基としてケト基のみを有したエノンに共役付加反応に利用することは困難である。これはエノンの低い求電子性のためと考えられる。

このような背景から、これらのエノンの合成等価体として α,β -不飽和ケチミンに着目した。酸によって活性化されたケチミンは対応するエノンよりも高い求電子性を示すことが期待される。また、 α,β -不飽和ケチミンへの共役付加生成物はエナミンあるいはイミンとなるため、加水分解によって容易にケトンへと変換可能である。しかし、イミン炭素がアルキニル基とアルキル基で置換されたケチミンは反応性が低いため、エナミンなどの反応性の低い求核剤との反応には利用できない。

そこで申請者は、イミン炭素がアルキル基の代わりに立体障害の小さいアルキニル基で置換された α,β -不飽和ケチミンを利用した。酸性官能基を有する二級アミン触媒を用いたところ、このケチミンへのアルデヒドの高立体選択的な共役付加反応が達成された。この結果から、二つのローンペアを有するエノンや、*E/Z* 異性体の混合物となるケチミンとは異なり、アルキニル基で置換されたケチミンは *Z* 体のみが得られるため、エナンチオ面選択的な反応に適していることが確認された。この反応系では、Mannich 反応やアザ Diels-Alder 反応が競合する可能性があるが、触媒の適切な位置に酸性官能基を導入し、触媒がケチミンを活性化すると同時にエナミン中間体とケチミンを共役付加反応が進行しやすい位置に配置することで、目的の共役付加反応が優先的に進行することを見出した。