

プロトン性官能基存在下における 一価銅触媒を利用した C-C 結合形成反応

東大院薬¹、JST-ERATO² ○清水洋平¹、施 世良¹、Prasanna Kumara Chikkade^{1,2}、
魏 曉峰¹、川井準也¹、金井 求^{1,2}

炭素-炭素結合は有機化合物の骨格を形作る重要な結合であり、その効率的な構築法の開発は、今なお大きな課題の一つである。特に複雑な天然物の合成や多官能基性の医薬品化合物の合成を考えた場合、官能基許容性の高い炭素-炭素結合形成反応は魅力的である。一方でプロトン性の官能基であるアルコールやアミンといった官能基は、炭素求核種となる活性種をプロトン化することで失活させることから、従来の合成法では保護基の利用により問題点を回避してきた。保護基は最終生成物に含まれないにも関わらず、その着脱には数工程を要するため、真に効率的な合成には、保護基フリー合成法の確立が重要な課題である。

我々はハードな極性官能基とソフトな触媒

との相反する反応性に着目し、ソフトな一価銅触媒を用いることでプロトン性官能基存在下にも働きうる触媒系を見出したので報告したい。

ケトンとヘミアミナルの触媒的不斉脱水縮合

ピロリジン環 2 位でケトン α 位と結合した化合物はアルカロイド合成の重要中間体として汎用性が高い。一方でその構築には、イミニウムイオンを活性中間体として経由する生合成経路を模倣した方法が数例報告されているものの、基質の適用範囲が限定的であり、光学純度は中程度にとどまっていた。

今回我々は、アザマイケル反応による環化を経由する、新たな反応経路に立脚した基質一般性の高い合成法を確立した(Table 1)。ハードアニオン共役ソフト金属触媒である一価銅アルコキシドを触媒として用いることで、ヘミアミナルからわずかに生じる開環体のアルデヒドと、ケトン由来の銅エノラートとの間でアルドール反応が進行する。脱水反応に続くアザマイケル反応を一価銅触媒によって制御することで光学純度の高いピロリジン環の構築に成功した。本反応系はピロリジン環構築である 5 員環のみならず、6, 7 員環形成にも

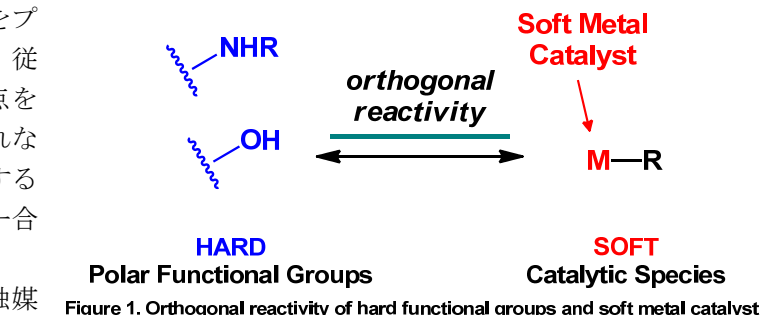


Table 1. Enantioselective incorporation of ketones to cyclic hemiaminals

entry	1	2: R ¹	X/Y	temp	yield ^a (%)	ee (%)
1		2a: Ph	1.5/1	25	98	95
2	1a	2b: <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	1.5/1	25	90	95
3 ^b	1a	2c: <i>p</i> -CH ₃ OC(O)-C ₆ H ₄	1/1.5	0	80	97
4 ^c	1a	2d: <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	1/1.5	25	93	94
5	1a	2e: <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	1.5/1	50	67	90
6	1a	2f: 2-thiophene	1.5/1	25	96	92
7	1a	2g: 3-pyridine	1/1.5	0	95	97
8	1a	2h: (<i>E</i>)-CH=CHC ₃ H ₇	1.5/1	25	73	97
9 ^d	1a	2i: CCC ₂ H ₅	1.5/1	50	55	97
10 ^e	1a	2j (CH ₂) ₂ Ph	1.5/1	50	81	84
11 ^b		2a	1/1.5	25	99	98
12 ^{b,e}		2a	1/1.5	50	99	94
13 ^f		2a	1/3	50	52	96

^aIsolated yields. ^b0.5 equiv of Cs₂CO₃ was added. ^c2.5 mol% of catalyst and H₂O were used. ^d5.0 mol% of catalyst and H₂O were used. ^eUsing mesitylcopper instead of CuOtBu without addition of H₂O. ^fUsing 20 mol% of mesitylcopper/(*R*)-DTBM-SEGPPOS as catalyst without adding H₂O.

適用しうる基質一般性の高い反応系である。

本反応では系中で生じる銅エノラートがフリーの水酸基及び水存在下においても求核剤として機能しており、ソフト金属触媒がハードな官能基存在下でも失活することなく働きうることを示している。

アレンをプレ求核剤としたアリル化反応

我々は次に求核的アリル化反応に着目した。触媒的不斉アリル化反応は有用なビルディングブロックであるホモアリルアルコールを与える重要な反応である。中でもアリル銅は高い求核性を有しながらも、一価銅のソフトな性質とともに電子の非局在化が期待できることから、極性官能基存在下にも求核攻撃を優先して進行させうると考えた。

種々検討の結果、メシチル銅-キラルホスフィン配位子触媒を用いることで、安定前駆体であるアレンとアルコール、もしくはアニリンから系中でアリル銅が生成し、これが求核剤として働くことを見出した。これら系中で生成したアリル銅は、ヒドロキシ基やアニリンのプロトン源存在下においてもアルデヒドへの求核攻撃が優先して進行し、それぞれイソクロメン骨格、インドール骨格を有する生成物を得ることに成功した(Table 2, 3)。芳香族アルデヒドのみならず、 α 位の酸性プロトンを持つ脂肪族アルデヒドを用いた場合にも $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$ の添加により反応は良好に進行した。さらにフリーのヒドロキシ基を有するアルデヒドを用いた場合にも円滑に反応が進行した。

以上、我々はハードアニオン共役ソフト金属触媒として一価銅アルコキシドを用いることによって、フリーのプロトン性官能基を有する基質を用いた際にも求核攻撃が円滑に進行することを見出した。この知見をさらに拡張し、保護基フリーの合成へと向けさらなる展開を行いたい。

References:

1) Shi, S.-L.; Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019. 2) Kawai, J.; Chikkade, P. K.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Manuscript submitted*.

Table 2. Catalytic asymmetric construction of 1*H*-isochromene derivatives

Reaction scheme showing the synthesis of 1H-isochromene derivatives (6) from allyl alcohols (4) and aldehydes (5) using MesCu (10 mol%), Ligand (11 mol%), Al(OⁱBu)₃ (0 ~ 5 mol%), and HMPA-THF (1:19) at -20 °C ~ rt, 3 ~ 62 h.

Reaction conditions: MesCu (10 mol%), Ligand (11 mol%), Al(OⁱBu)₃ (0 ~ 5 mol%), HMPA-THF (1:19), -20 °C ~ rt, 3 ~ 62 h.

entry	4	5: R ¹ , R ²	condn. ^a	yield ^b (%)	ee ^c (%)	
1		5a: Ph, H	B	70	81	
2	4a	5b: ^t Bu, H	B	77	91	
3	4a	5c: cyclohexyl, H	B	66	91	
4	4a	5d: cyclopentyl, H	B	60	89	
5	4a	5e: 3-pentyl, H	B	91	93	
6	4a	5f: cyclopropyl, H	B	78	84	
7 ^d	4a	5g: Ph, Me	B	77	76	
8		4b: R ⁶ = H	5a	A	92	92
9 ^e	4b	5a	A	84	92	
10	4b	5h: 2-thiophene, H	A	92	94	
11	4b	5i: 2-furan, H	A	91	91	
12	4b	5j:	A	96	91	
13 ^{d,f}	4b	5k:	A	79	89	
14 ^g	4c: R ⁶ = Me	5a	A	98 (79:21) ^h	97/82	
15	4d: R ⁶ = Ph	5a	A	99 (65:35) ^h	81/95	

^aCondition A: Using 2.0 equiv. of aldehyde in the absence of $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$. Ligand = (S,S)-Ph-BPE. Condition B: Using 1.5 equiv. of aldehyde and 5 mol% $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$. Ligand = (R)-DTBM-SEGPHOS. ^bIsolated yield. ^cDetermined by chiral HPLC. ^dHMPA-THF (1:4) was used as a solvent. ^e5 mol% of CuO^iBu was used instead of MesCu. ^f1.5 equiv. of aldehyde were used. ^g5 mol% of $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$ was added. ^hDiastereomer ratio was determined from ¹H NMR analysis of the crude mixture.

Table 3. Catalytic asymmetric construction of indole derivatives

entry	8: R	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	8a: Ph	96	89
2	8b: 4-MeO-C ₆ H ₄	80	91
3	8c: 4- ^t Bu-C ₆ H ₄	81	89
4	8d: 4-F-C ₆ H ₄	97	89
5	8e: 2-furan	94	94
6	8f: 2-thiophene	98	96
7	8h: 4-methoxy-phenyl	80	91
8 ^c	8i: ^t Bu	75	99
9 ^c	8j: 3-pentyl	66	94
10 ^c	8k: cyclohexyl	67	92
11	8l:	96	87

^aIsolated yield. ^bDetermined by chiral HPLC. ^c5 mol% of $\text{Al}(\text{O}^i\text{Bu})_3$ was added.