

平成21年 6月10日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790023
 研究課題名（和文） 不斉アルキニル化反応を基盤とする多置換複素環構築法の開発と応用
 研究課題名（英文） Construction of multi-substituted heterocycles by asymmetric alkynylation reaction
 研究代表者
 山下 光明（YAMASHITA MITSUAKI）
 高崎健康福祉大学・薬学部・助教
 研究者番号：20433641

研究成果の概要：

本研究では未開拓分野である末端アセチレンの触媒的不斉共役付加反応及びその反応を端緒とした直接的かつ効率的な多置換ピペリジン骨格構築法の開発を目指した。有機リチウム試薬は有機合成化学では汎用される試薬であり、多種多様なものが存在する。その中でも、リチウムアセチリド種は他の有機リチウム試薬に比して反応性が低い。本研究では、その特性を活かした立体選択的な反応の開発を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	270,000	2,170,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

アルキニル化反応は、その有機合成化学上の有用性から近年盛んに研究されている。C-C 三重結合は水素添加によってアルカン、アルケンへと変換可能なだけでなく、遷移金属を用いる様々な反応を利用して構造修飾を行うことができるからである。そのため、本反応の開発は合成化学における有用なツールになると期待できる。研究開始当時、付加成績体自体がキラルビルディングブロックとして有用である、アルデヒド、イミン等を基質とした1, 2-不斉付加反応は特に盛んに研究されており多数の成功例が報告さ

れていた (Review: (a)Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873. (b)Cozzi, P. G. *et al.*, *J. Org. Chem.* **2004**, 4095.)。その一方で、不斉共役付加の成功例はわずかしかなかった。触媒的不斉共役付加反応の報告例は以下の3研究室によるものだけであった。初めての金属アセチリドの不斉共役付加反応として、バイノールから調製した、キラルボロナートを用いる反応が Chong らによって報告されている (Chong, J. M. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1822.)。また、2005年に同グループはバイノールの触媒化に成功している (Wu, T. R. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**,

127, 3244.)。最近 Corey らによって、ニッケル触媒を用いたアルミニウムアセチリドの付加反応 (Kwak, Y.-S. *et al.*, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3385.)、Carreira らによってホスフィンリガンド、銅、ナトリウム触媒を用いたメルドラム酸への触媒的不斉共役付加反応が報告されている (Knopf, T. F. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9682.)。しかしながら、いずれの報告でも基質一般性、求核剤に制限があり、課題の残る研究分野であった。メタルアセチリドの不斉共役付加反応は、まさに世界規模の、現在進行形の有機合成化学者の挑戦課題である。

我々も未開拓分野に挑戦するべく、有機合成化学上魅力的な化合物であるニトロアルケンに注目して研究に取り掛かった。すなわち、共役付加成績体がケトン、アミンを始めとする多彩な化合物へと容易に変換可能であり、この反応の不斉化が官能基化されたキラルな有機化合物への有用な合成ツールと成り得ると期待したからである。すでに、ジアルキル亜鉛、アミノアルコール、末端アセチレンから調製した錯体を求核剤としたニトロアルケンの不斉アルキニル化反応の開発に成功しており、高度に不斉空間を構築した活性種の手がかりは得ている。しかし、本反応は等量以上の求核剤、キラル配位子が必要であり触媒反応化への展開が課題であった。

2. 研究の目的

本研究では未開拓分野である末端アセチレンの触媒的不斉共役付加反応及びその反応を端緒とした直接的かつ効率的な多置換ピペリジン骨格構築法の開発を目指す。メタルアセチリドの問題点はその反応性の低さである。そこで、求核剤としてリチウムアセチリドに注目してその活性化法、不斉制御法の開発に焦点を当てて研究をおこなう。すなわち、リチウムアセチリドは遷移金属を用いて調製したメタルアセチリドより求電子剤との反応性が高い一方で、アルキルリチウム、アリールリチウム等の各種有機リチウム求核剤に比しては反応性が低いと扱いやすく調製も簡単で、触媒反応への展開が期待できる点に注目した。本研究では、リチウムアセチリドの活性化法としてアート型錯体にするを考えているが、キラル配位子から調製した錯体がどのような不斉空間を構築して反応が進行するかを明らかにしたい。また、連続不斉点を構築した共役付加反応成績体を基質として直接的なヘテロ環骨格構築法の開発を行う。一例として、ニトロアルケンを経由して得られた付加成績体のニトロ基を還元してアミンに変換後、閉環反応を行えば多彩な置換基を持つキラルピペリジ

ンが容易に合成できると期待した。

3. 研究の方法

ニトロアルケンの触媒的不斉アルキニル化反応の開発では、不斉配位子-メタルアセチリドアート型錯体を再生可能とする不斉触媒型反応の開拓を目指す。内山らの高配位型の亜鉛アート錯体の研究を参考に（有機合成化学協会誌, **57**, 1051, (1999)）。この報告における注目点は以下の3点である。

(1) ジアルキル亜鉛と金属ヒドリドから調整したアート錯体は、求核性が劇的に上昇し本来還元できないカルボニル化合物を還元する。このことから、リチウムアセチリドの反応性の低さの問題を解消する。またアート錯体を形成しないと反応しないため触媒反応へと展開できる。

(2) 反応のし易さは配位子の安定性に深く関係している。すなわち、アニオンとしての安定性が高いほど転移能が高い。このことから、配位子としてより安定なアセチリドが転移しやすいと推測できる。

(3) アート型錯体にすることで、有機亜鉛化合物に一般的に見られる1, 2-付加反応ではなく不飽和カルボニル化合物に対して1, 4-付加反応が進行するようになる。このことから、1, 2-付加反応の心配の無いニトロアルケンだけでなく、カルコンやシクロヘキサノンなどのエノンも基質として用いて1, 4-付加成績体が選択的に得られると期待できる。

以上の仮説、知見を基に求核種であるリチウムアセチリドとアミノアルコール-亜鉛錯体を用いてアート型錯体を調整し、求核剤を活性化することで触媒反応へと展開できると期待している。想定している触媒サイクルの一つとして以下のようなものがある。

キラルアミノアルコール、ジアルキル亜鉛、アルコールから調整した亜鉛錯体と別途調整したリチウムアセチリドからアート錯体型の反応活性種を調整しニトロアルケンと反応させる。アセチレンと亜鉛との π 錯体を經由し、反応成績体のニトロナートと末端アセチレンが交換することで触媒サイクルが完結する。リチウムアセチリドを活性化する方法として以下の検討を行う。(1) 亜鉛以外の金属、その錯体の配位子、不斉配位子の検討を行う。(2) 3配位型、4配位ジアニオン型アート錯体での反応性、選択性に与える影響なども調べる。また、プロトン源として末端アセチレン由来のプロトンを想定しているが、ニトロナートが安定なアニオンであるため、プロトン化が困難であることも予測される。解決策として、遷移金属と π 錯体を形成した末端アセチレン及びニトロアルケンの両方と同等程度の酸性度をもつ嵩高いフェノールを添加する。もしくは、ニトロアルケンに対して1当量以上のリチウムアセチリドを用いることで配位子の交換を促す方法を試す。マイケルアクセプターとしては、不飽和エステル、エノン、分子内に2つのマイケルアクセプターをもつ基質を用いてタンデム型の反応にも挑戦してみたい。

4. 研究成果

はじめに、アルキニルリチウム試薬の反応性を調べた (Table 1)。トルエン中、 -40 度にて1.5当量のアルキニルリチウム種を、ニトロオレフィンのトルエン溶液に滴下すると、リガンドなしでも反応は速やかに進行し、付加体が定量的に得られた (Table 1, entry 4)。次に、キラルエーテル系の配位子存在下に反応を行うと同様に反応は速やかに進行したが不斉収率は低調なものに終わった (Table 1, entry 1 and 2)。

ところが、代表的な含窒素キラル配位子であるスパルテインを添加して反応を行ったところ、結果はエーテル配位子とは大きく異なり、1時間後でも付加体は16%しか得られず、残りは未反応の原料を回収した (Table 1, entry 3)。なお不斉収率は依然低調なままであった。これらの結果から、リチウムアルキニル種は、含窒素配位子を添加することで反応の速度をコントロールし、触媒量の金属やキラル源を用いた反応に展開できると期待した。すなわち、アルキニルリチウム種のみでは求電子剤と反応せず、アルキニルリチウムがアート型錯体活性種になることでのみ反応が進行し、不斉制御を行うことが出来るであろうと期待した。

前述の結果を踏まえて、より一般的で市販の末端アルキンであるフェニルアセチレンを用いて反応の検討を行った (Table 2)。フェニルアセチレンから調整したリチウム種はTHFでは、 -60 度程度までは溶媒によく溶けており、反応も速やかに進行することが分かった (Table 2, entry 1 and 2)。ところが、それ以下の温度では、リチウム種が析出してしまい、反応の進行が遅くなり、原料が24%で回収された (Table 2, entry 3)。またトルエン中では、 -60 度でリチウム種が全く溶媒に溶解せず反応系は白濁してしまい付加反応が全く進行しなかった (Table 2, entry 4)。さらに、スパルテインを1.5当量添加した条件で反応を行っても、リチウム種は溶解しておらず、同様に反応は全く進行しないことが明らかとなった。一方で、スパルテイン以外の窒素系配位子であるテトラメチルエチレンジアミンを添加して反応を行った結果、驚いたことに、 -60 度でリチウム種はトルエン中でも完全に溶解したが、反応も速やかに進行し付加体が定量的に得られた。これら、溶解性の問題を解決し、かつ、反応の進行を制御すべく様々な条件の検討を行ったが、現在まで解決法は見つかっていない。アルキニルリチウム種の反応性の制御が今後の課題となる。

次に、有機アルキニルリチウム種の不斉1、2-付加反応において報告されている、キラルリチウムアルコキシドを系中に添加する条件を共役付加に適用して反応の検討を行った(*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590.)。本反応系は、リチウムアセチリド種とキラルリチウムアルコキシド種とのミックスアグリゲートを形成することで不斉制御を行うものである。市販のアミノアルコール類を不斉源として1.6当量添加し、ブチルリチウムを等量加えて系中で、アルコキシドを発生させることで反応の検討を行った(Table 3)。その結果、配位子3-5のアミノアルコールでは良好な収率で付加体が得られたが、不斉収率は低調なものであった(Table 3, entry 1-3)。その一方で、キニンとキノジンを不斉源として反応を行うとわずかながら不斉収率の向上が見られた(Table 3, entry 4 and 5)。溶媒の関しては、THF以外の溶媒では不斉収率の低下が見られたため、ミックスアグリゲートを構築しないことが示唆された(Table 3, entry 6 and 7)。これらの結果から本ミックスアグリゲート法は、アルキニルリチウム種の不斉共役付加反応においても有望な反応系であることが示唆された。

以上、アルキニルリチウム種は他の有機リチウム種に比して反応性は低い、低温での非極性溶媒への溶解性とキラル配位子を添加した時の反応性の制御が今後の課題となる。また、キラルアミノアルコキシドを添加した条件では、不斉収率は低調ではあったものの共役付加反応にも適用可能で

あるとの可能性を示唆する結果を得た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

山田健一、山下光明、住吉孝明、西村克己、富岡清、*Organic Letters*, **11**, 1631-1633, 2009、査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 光明 (YAMASHITA MITSUAKI)

高崎健康福祉大学・薬学部・助教

研究者番号：20433641