

# 窒素上無保護のケチミンを用いた直接的触媒的不斉 反応の開発

澤, 真尚

<https://hdl.handle.net/2324/1931854>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（創薬科学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

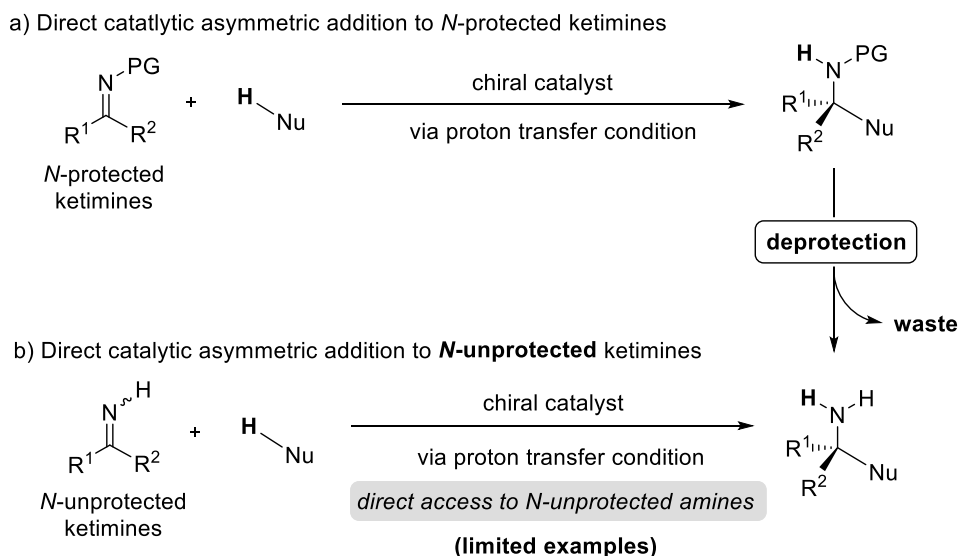
# 窒素上無保護のケチミンを用いた直接的触媒的不斉反応の開発

環境調和創薬化学分野 3PS15013N 澤 真尚

## 【目的】

有機合成を行う上で、望みではない反応の進行を防ぐことや触媒等の失活を防ぐために、その原因となる原子に対して保護基というものがしばしば用いられる。しかしながら、保護基というものは、その名の通り保護することが目的であるため、ほとんどの場合には反応後、目的物を得るために脱保護される運命である。しかしながら、この保護・脱保護では必ず反応による廃棄物が生じてしまうため、保護基の使用は環境調和性に問題を残すものであった。このことから保護基を使用せずに、保護・脱保護の段階を減らすことはアトムエコノミーの観点から重要なことである。さらに、保護・脱保護のステップを短縮することも可能となるため、ステップエコノミーの観点からも非常に重要であると言える。そのため、保護基を用いない反応というのはグリーンケミストリーとして注目される反応である。

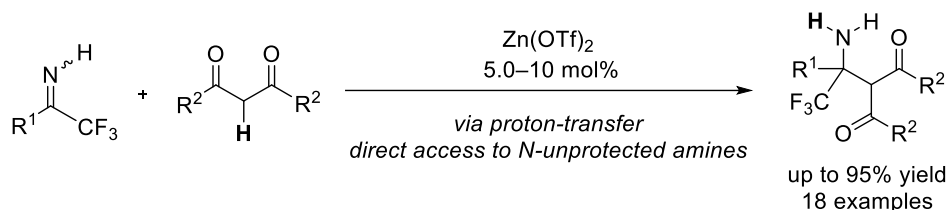
また、イミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応は $\alpha$ 位に不斉炭素を有するアミン化合物を合成する上で、最も効率的な手法の一つである。中でも、ケチミンに対する反応では不斉四置換炭素の構築が可能であるため、より大きな関心を集める分野である。しかしながら、ケチミンの反応性および立体制御の困難さから、非常にチャレンジングな反応となっている。これまでに、様々なケチミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応が報告されてきたが、保護基を有するケチミンが用いられていることがほとんどであり、保護基を有しないケチミンを使用した報告はわずかであった(Scheme 1)。そのため、無保護のケチミンに関する知見は皆無であり、より環境調和性に優れた反応を開発するためには、本基質に関する知見を得ることが重要である。そこで、保護基を有しないケチミンを用いた直接的触媒的不斉求核付加反応の開発を目的として、研究を行うこととした。



Scheme 1. Direct catalytic asymmetric addition to *N*-unprotected ketimines

## 【結果・考察】

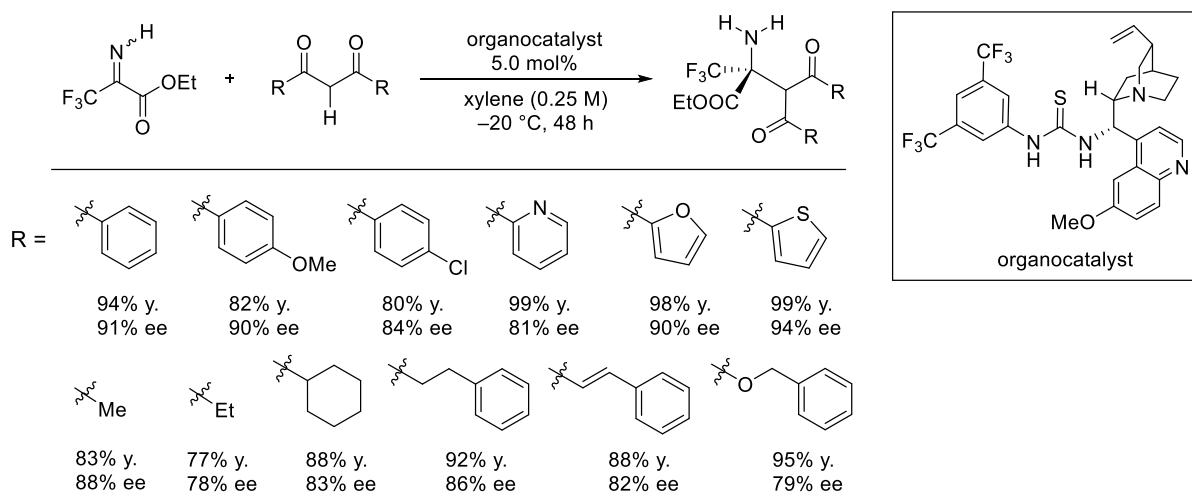
窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉マンニッヒ反応の開発において初期検討として、求電子剤として ethyl trifluoropyruvate 由来の窒素上無保護のケチミン、求核剤として 1,3-diketone 類を選択して検討を行った。検討の結果、ルイス酸金属が効果的な触媒であることを見出し、亜鉛触媒を用いることで、幅広い基質に適用可能な反応を達成した(Scheme 2)。



Scheme 2. Direct catalytic Mannich-type reaction of *N*-unprotected ketimins

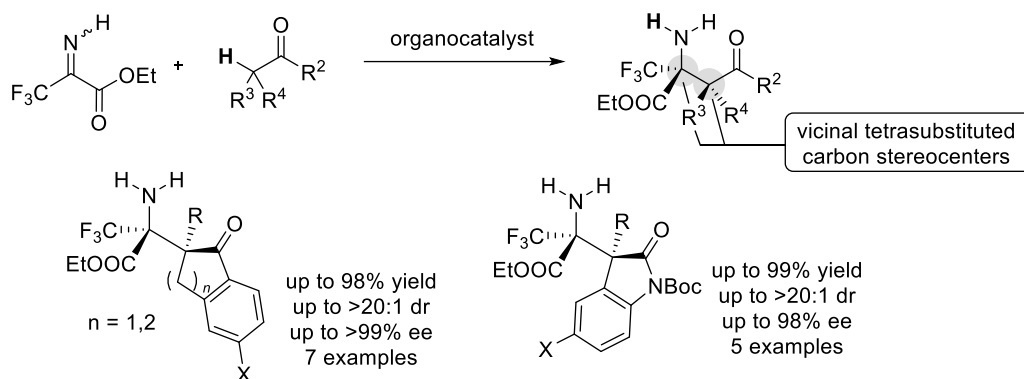
続いて、本反応を不斉反応へと応用する際に、種々の金属触媒および配位子を検討したが、十分な結果を得ることが出来なかった。そこで次に、アミン-チオウレア二機能性有機触媒に着目した。本触媒は水素結合を利用した触媒であることが知られており、窒素上無保護のケチミンおよび求核剤に対して、より高度な立体制御が可能であると予想された。この仮説のもと、シンコニン由来のアミン-チオウレア二機能性有機触媒を検討した結果、目論見通り高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した。さらに、反応条件の検討を行うことで、キニーネ由来のアミン-チオウレア二機能性有機触媒を用いた際に最も良い条件を示すことを見出し、種々のジケトン類だけでなくマロネート類の求核種に関しても適用可能であることを見出した(Table 1)。

Table 1. Substrate scope of 1,3-diketones and malonate



さらに、本触媒系は環状の  $\beta$ -ケトニトリル類、 $\beta$ -ケトエステル類、3位に置換基を有するオキシインドール類に対しても適用可能であることを見出し、幅広い基質に対して適用可能であることが分かった(Scheme 3)。

本基質を適用することで、生成物にて連続した不斉四置換炭素の構築にも成功しており、窒素上無保護のケチミンを用いた連続不斉四置換炭素構築反応は、この反応が世界で初めての例である。



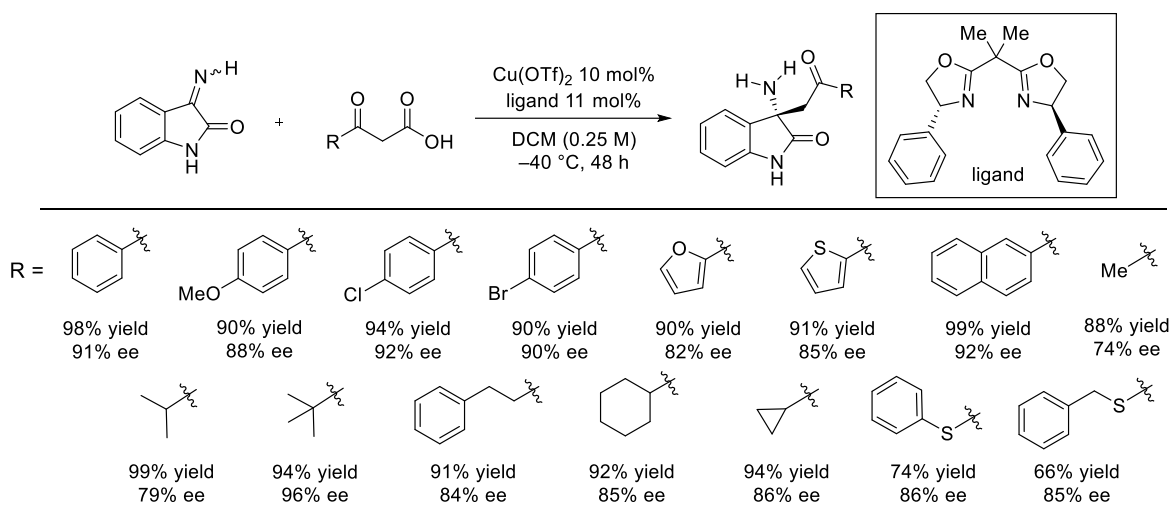
Scheme 3. Substrate scope of  $\beta$ -ketonitriles,  $\beta$ -ketoesters, and 3-substituted oxindoles

上記にて、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉マンニッヒ型反応を達成した。しかしながら、求核剤に関しては非常に幅広い基質一般性を示す反応であったが、求電子剤に関しては反応性の非常に高いトリフルオロメチル基含有  $\alpha$ -ケチミノエステルにしか適用することが出来ないという現状があった。そこで次に、求電子剤側の基質一般性を拡大する反応の開発を目的として研究を行った。

種々検討の結果、上記反応には逆反応が存在し、原系のエネルギーの方が低くなる窒素上無保護のケチミンに対する反応では生成物を得ることが出来なかったということが分かった。この結果をもとに、 $\beta$ ケト酸を求核剤として用いる脱炭酸的マンニッヒ型反応に着目し検討した結果、イサチン由来の窒素上無保護のケチミンに対する反応にて、非常に有効であることを見出した。

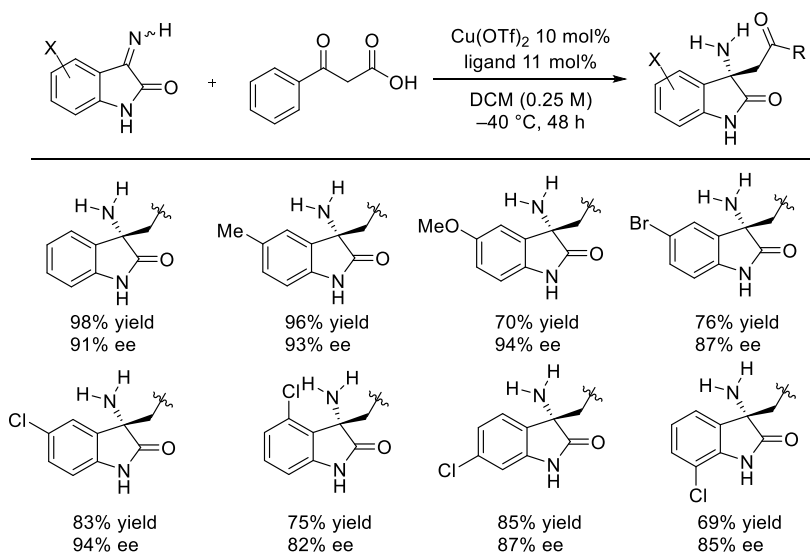
続いて、種々触媒の検討を行った結果、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ および BOX 配位子を組み合わせた触媒において高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出し、種々の  $\beta$ ケト酸のみならず malonic acid half thioester 類に対しても適用可能な反応を達成した(Table 2)。

Table 2. Substrate scope of  $\beta$ -ketoacids and malonic acid half thioesters

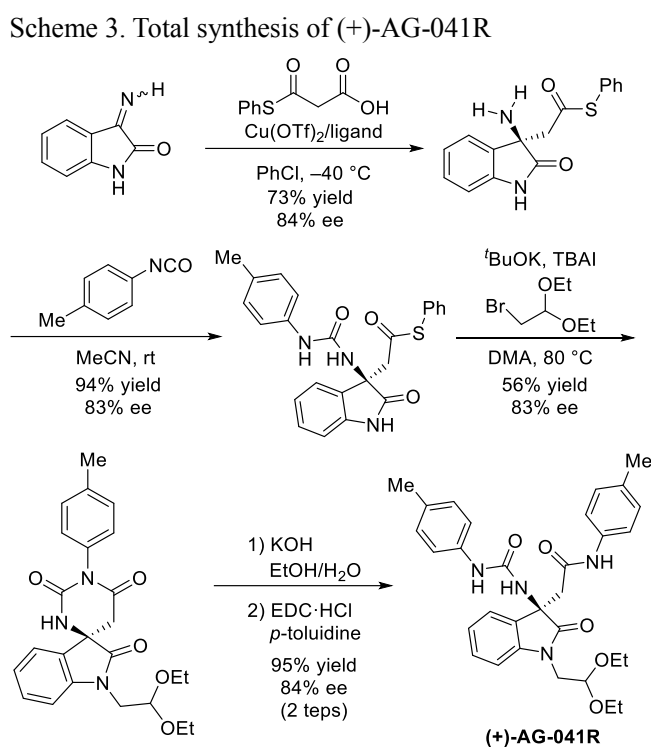


また、求核剤側の基質一般性の検討を行った結果、種々の置換基を有するイサチン由来の窒素上無保護のケチミンに対しても適用可能であることを見出した(Table 3)。

Table 3. Substrate scope of *N*-unprotected ketimines derived from isatin derivatives



さらに、本触媒反応の有用性を示すために、*Scheme 3*. Total synthesis of (+)-AG-041R gastrin/CCK-B receptor antagonist である(+)-AG-041R の全合成を行った(*Scheme 4*). malonic acid half thioester 付加体と *p*-tolyl isocyanate との反応により urea を生成。続いて <sup>t</sup>BuOK、TBAI 存在下、bromo acetaldehyde diethylacetal との反応により、環化および *N*-diethoxyethyl 化を同時に行い、最後に塩基による加水分解および縮合によるアミド形成により、(+)-AG-041R の全合成を達成した。本全合成は、付加体からわずか4ステップにて総収率50%、原料の isatin からわずか6ステップ総収率26%にて達成しされており、本手法を用いた合成法が私の知る限りもっとも短工程での達成となっている。



#### 【発表論文】

<sup>1</sup> Direct Access to *N*-Unprotected  $\alpha$ - and/or  $\beta$ - Tetrasubstituted Amino Acid Esters via Direct Catalytic Mannich-Type Reactions Using *N*-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines

M. Sawa, K. Morisaki, Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17022-18028.

<sup>2</sup> Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of *N*-Unprotected Isatin-Derived Ketimines

M. Sawa, S. Miyazaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Manuscript in Preparation*