

新規多機能型キラルカルベン触媒の開発とその応用

京都大学大学院薬学研究科 博士課程 3年 鍛野 哲

【背景】

私は *N*-heterocyclic carbene (NHC) 触媒を用いる α -非分岐アルデヒドとアミンとのアミド化及びアルコールとのエステル化を報告している¹⁾。本反応では中間体として生じる α 位が酸化されたアルデヒドに対して NHC が付加し、活性エステルであるアシルトリアゾリウムを生成する。そこでキラル NHC 触媒、 α 位を酸化したアルデヒド及び塩基を適切に選択すれば、キラルアシルトリアゾリウム中間体を經由する第 2 級アルコールの速度論的光学分割が効率よく進行するのではないかと期待した。

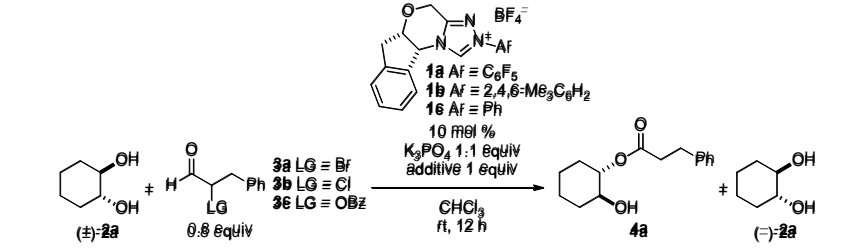
【結果と考察】

1. 最適なキラル NHC 前駆体、及びアルデヒドの探索

キラル NHC 前駆体 **1a** とラセミ体の *trans*-1,2-シクロヘキサジオール (**2a**) のクロロホルム溶液にリン酸カリウムを加えて室温で 10 分攪拌した。そこに α -ブromoアルデヒド **3a** を加えて 12 時間攪拌したところ、エステル **4a** が 51%収率、29% ee で得られ、30% ee のアルコール **2a** を 48%回収した (Table 1, entry 1)。エナンチオマー間の反応速度比である selectivity factor (*s* 値) は 2 と低調であった。次に NHC 前駆体 **1b** 及び **1c** を用いて反応を行なったところ、それぞれ *s* = 14、*s* = 20 へと選択性が向上した (entries 2 and 3)。 α -ブromoアルデヒド **3a** の代わりに α -クロロアルデヒド **3b** を用いても選択性は向上しなかった (*s* = 18; entry 4)。 α -ベンゾイルオキシアルデヒド **3c** を用いて反応を行ったところ、反応時間が短縮するとともに、選択性の向上も観察された (*s* = 30; entry 5)。

本反応では、まずアルデヒド **3** への NHC の付加と引き続き互変異性化によって Breslow 中間体 **B** が生じる (Scheme 1)。さらに α -置換基の脱離と引き続き互変異性化によってキラルアシルアゾリウム **D** が生じ、アルコール **2a** の一方のエナンチオマーを優先的にアシル化する。 α -ベンゾイルオキシアルデヒド **3c** の反応では脱離したカルボキシラートがキラルアシルトリアゾリウムのカウンターアニオンとしてアシル化に関与し、反応速度及び立体選択性を向上させたのではないかと推測した。

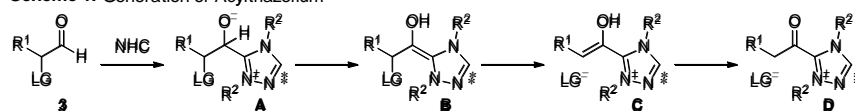
Table 1: Chiral Triazolium, Leaving Group, and Additive



entry	1	3	additive	time	4a/% yield ^a	4a/% ee	2a/% yield	2a/% ee	<i>s</i>
1	1a	3a	none	6 h	51	29	48	30	2
2	1b	3a	none	12 h	41	78	58	55	14
3	1c	3a	none	6 h	54	76	45	87	20
4	1b	3b	none	8 h	46	80	52	68	18
5	1c	3c	none	3 h	51	83	48	85	29
6	1c	3a	BzOH/K ₃ PO ₄	10 min	37	89	61	54	30
7	1c	3a	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H/K ₃ PO ₄	20 min	34	81	65	42	15
8	1c	3a	4-Me ₂ NC ₆ H ₄ CO ₂ H/K ₃ PO ₄	2 min	47	89	53	78	39
9	1c	3a	Ph-CO ₂ H / K ₃ PO ₄	12	47	84	52	74	26
10	1c	3a	Ph-CO ₂ H / K ₃ PO ₄	12	47	79	51	70	18

^a The yields are based on the utilized (+)-**2a**.

Scheme 1: Generation of Acyltriazolium



2. カルボキシラートの添加効果

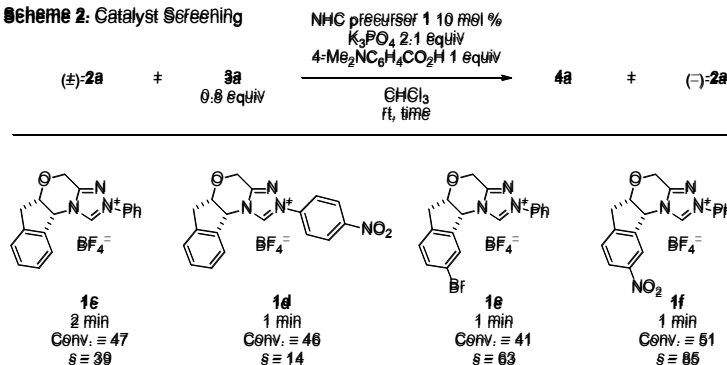
添加剤として塩基と安息香酸を 1 当量ずつ添加し、安息香酸のカリウム塩を系中で発生させて α -ブromoアルデヒド **3a** の反応を行ったところ、 α -ベンゾイルオキシアルデヒド **3c** を用いた場合と同程度の選択性で反応が進行し、反応時間が 10 分まで短縮した (entry 6)。より塩基性の弱い *p*-ニトロ安息香酸のカリウム塩を用いると反応速度は低下し、選択性も僅かに低下した (*s* = 15; entry 7)。一方、より塩基性の強い *p*-ジメチルアミノ安息香酸のカリウム塩を用いて反応を行うと、反応速度がさらに加速されるとともに選択性も *s* = 39

まで向上した (entry 8)。これらの結果から、カルボキシレートが一般塩基としてアシル化に関与している可能性が示唆された。そこでマンデル酸誘導体を添加して反応を行なったところ、両エナンチオマー間で選択性に約 1.5 倍の差が観測された (entries 9 and 10)。カルボキシレートがアシル化の遷移状態に関与していることを支持する結果である。

3. 新規カルベン前駆体の効果

アシルアゾリウム **D** の反応性向上を期待して触媒に電子求引基を導入した。窒素上のアリール基にニトロ基を有する **1d** を用いると反応速度は向上したものの選択性は低下した (Scheme 2, $s = 14$)。そこでインダン骨格上に臭素を導入した新規カルベン前駆体 **1e** を用いたところ、反応が加速されただけでなく s 値も 63 まで向上した。さらにニトロ基を導入した新規前駆体 **1f** を用いると、反応速度がさらに向上するとともに s 値も 85 にまで向上した。

Scheme 2: Catalyst Screening



4. 基質適用範囲の検討

インダン骨格上にニトロ基を導入した新規カルベン前駆体 **1f** はわずか 0.5 mol % でも十分な反応速度と選択性を示し、塩基としてプロトンスポンジを 1 当量、パラジメチルアミノ安息香酸を 10 mol % 用いて 8 時間反応させるとエステル **4a** が 42% 収率、98% ee で得られ s 値は 218 に達した (Table 3, entry 1)。*trans*-1,2-シクロペンタンジオールはこれまで s 値が 10 を超える光学分割法が開発されていない難しい基質であるが、 $s = 18$ でアシル化が進行し、対応するエステルが 39% 収率、82% ee で得られた (entry 2)。*trans*-1,2-シクロヘプタンジオール及び *trans*-1,2-シクロオクタンジオールも本反応に適した基質であり、極めて高い選択性 (entries 3 and 4; $s = 149$ and 196) でアシル化された。

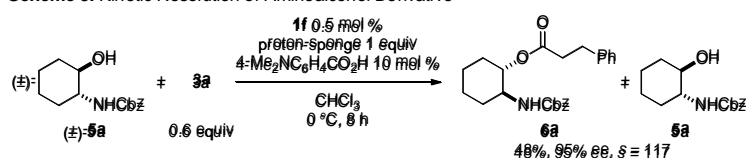
ジオールの最適条件下、ラセミ体のアミノアルコール **5a** を用いて反応を行ったところ s 値 117 で光学分割が進行し、アミノアルコール類の光学分割にも成功した (Scheme 3) ²⁾。

Table 3: Substrate Scope

Reaction scheme showing the conversion of (\pm)-**2** to **4** using catalyst **3a** (0.8 equiv) in CHCl_3 at 0 °C. The reaction conditions include NHC precursor **1f** (0.5 mol %), proten-sponge (1 equiv), and 4-Me₂NC₆H₄CO₂H (10 mol %).

entry	substrate	time/h	4	4% yield	4% ee	Conv./%	s
1		8		42	98	42	218
2		14		39	82	39	18
3		8		43	97	44	149
4		8		42	98	41	196

Scheme 3: Kinetic Resolution of Aminoalcohol Derivative



References

- 1) Kuwano, S.; Harada, S.; Oriez, R.; Yamada, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 145. 2) Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Oriez, R.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11485–11488.