

銀触媒を用いる脂肪族アルデヒドの三成分連結型不斉 Mannich 反応および
Aza-Diels-Alder 反応の開発

Three-Component Ag-Catalyzed Enantioselective Vinylogous Mannich and Aza-Diels-Alder
Reactions with Alkyl-Substituted Aldehydes

岡山大学大学院自然科学研究科機能分子化学専攻
萬代 大樹

Division of Chemistry and Biochemistry, Graduate School of Natural Science and Technology,
Hiroki Mandai

派遣期間 2006年4月3日～2008年9月13日
April 3, 2006~September 13, 2008

研究機関 Boston College

研究指導者 Professor Amir H. Hoveyda

英文サマリー

Efficient protocols for three-component catalytic enantioselective vinylogous Mannich (VM) reactions of alkyl-substituted aldimines (including those bearing heteroatom-containing substituents) and readily available siloxyfurans are presented. High efficiency and stereoselectivity is achieved through the use of *o*-thiomethyl-*p*-methoxyaniline-derived aldimines. Reactions, performed under an atmosphere of air and in undistilled THF, can be promoted in the presence of as little as 1 mol % of easily accessible amino acid-based chiral ligands and commercially available AgOAc. The desired products are obtained in 44 to 92% yield, and in up to >98:<2 diastereomer and >99:<1 enantiomer ratio (>98% ee). Removal of the N-activating group is performed through a one-vessel oxidation/hydrolysis operation, which proceeds via a stable aza-quinone (characterized by X-ray crystallography). Additionally, Ag-catalyzed aza-Diels-Alder reactions of the alkyl-substituted aldimines bearing the structurally modified N-aryl unit afford enantiomerically enriched (up to 95% ee) products in up to 88% yield.

1. Introduction

マンニッヒ反応は、有機合成化学において重要な炭素-炭素結合生成反応の一つであり、この反応によって得られる β -アミノカルボニル化合物は、光学活性含窒素化合物や生理活性をもつ天然化合物を合成する上で重要な合成中間体として利用できる。¹ これまでに不斉マンニッヒ反応を活用する含窒素光学活性化合物の合成は数多くの報告があるが、そのほとんどが芳香族アルデヒド由来の安定なイミンを求電子剤として用いるものである。一方、脂肪族アルデヒド由来の α -位に酸性水素をもつイミンはエナミンを形成しやすく不安定なため、これに対する汎用性の高い不斉マンニッヒ反応の例は少ない。^{2,3} そこで我々は様々な脂肪族アルデヒドを用いることのできる汎用性のある不斉マンニッヒ反応の研究に着手した。

2. Results and Discussion

我々は脂肪族アルデヒド由来のイミンを系内で発生させ、これを単離精製することなく、直接不斉マンニッヒ反応に利用することで、望みのマンニッヒ付加体を合成できるものと考えた。Table 1に示すように、脂肪族アルデヒドであるシクロヘキサンカルボキシアルデヒド、窒素源として各種アニリン**1a-g**、求核剤としてシロキシフラン**2**の三成分連結型不斉マンニッヒ反応の検討を行った。アミノ酸から容易に合成できる不斉配位子**3**と酢酸銀から系内で調整される不斉触媒を用い、⁴ *o*-アニシジン**1a**を窒素源として反応を試みたところ、収率25%、

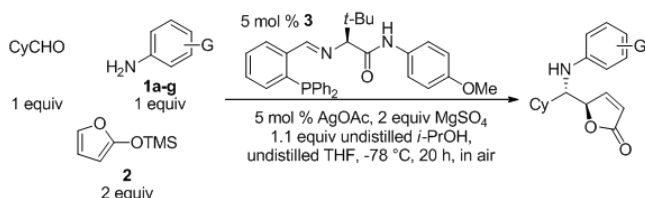


Table 1. Three-component Mannich Reactions with Various *N*-Activating Groups

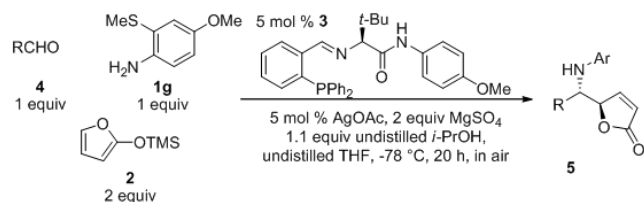
entry	aniline	yield (%) ^a	dr ^b	ee (%) ^c	
1		a	25	95:5	88
2		b	61	91:9	90
3		c	<2	-	-
4		d	23	95:5	89
5		e	<2	-	-
6		f	58	>98:<2	97
7		g	90	>98:<2	>98

^aIsolated yield. ^bDetermined by ¹H-NMR analysis. ^cDetermined by HPLC analysis

収率25%、88% ee、95:5のジアステレオ選択性で目的のマンニッヒ付加体が得られた(entry 1)。エナンチオ選択性(88% ee)およびジアステレオ選択性(95:5 dr)は高いものの、目的物は低収率(25%)に終わった。これは脂肪族アルデヒドとアニリンから生成するイミンが不安定であり、イミンが十分に系内に存在せず、目的物の収率が低下しているものと考えた。そこでイミンの安定化を目指して、アニリンのパラ位に電子供与性基を導入した**1b**を用いると、目的物の収率が61%まで向上することが分かった。電子豊富なアニリン**1b**は脂肪族アルデヒド

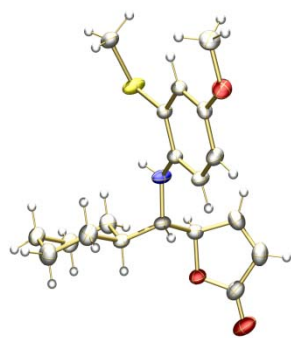
由来のイミンの安定性に寄与しているものと考えられたので、種々のアニリンを検討した結果、*O*-チオメチル-*p*-メトキシアニリン**1g**を用いると収率90%, >98:<2のジアステレオ選択性, >98% eeのエナンチオ選択性で目的物を得られることが分かり、**1g**はマンニッヒ反応の効率を劇的に向上させることを見いだした(entry 7).

Table 2. Three-Component Mannich Reactions of Various Aliphatic Aldimines



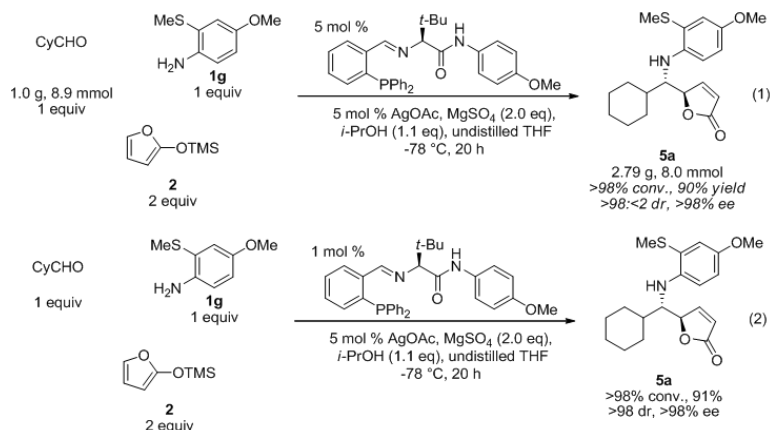
entry	aldehyde	yield (%) ^a	dr ^b	ee (%) ^c	
1	CyCHO	a	90	>98:<2	>98
2	<i>i</i> -PrCHO	b	89	>98:<2	>98
3		c	88	>98:<2	>98
4 ^d	<i>t</i> -BuCHO	d	50	>98:<2	>98
5	<i>i</i> -BuCHO	e	92	>98:<2	>98
6		f	79	>98:<2	>98
7		g	75	>98:<2	>98
8		h	51	>98:<2	>98
9 ^e		i	44	>98:<2	>98
10		j	56	>98:<2	>98

^a Isolated yield. ^b Determined by ¹H 400 MHz NMR. ^c Determined by chiral HPLC. ^d Reaction was performed with 30 mol % catalyst at -30 °C. ^e Preformed imine was used.



く損なうことなく目的の**5d** (50%, >98:<2 dr, >98% ee)を得ることができた(entry 4). 一方、直鎖状のアルデヒド**4f-g**から調製されるイミンはエナミンへと互変異性しやすく、収率が下がるとは思われたが良好な収率(75-79%)および立体選択性 (>98:<2 dr, >98% ee)で目的物**4f-g**を得ることができた(entries 6 and 7). また様々な官能基をもつアルデヒド**4h-j**も本マンニッヒ反応に適用できることを明らかにした(収率44-56%, >98:<2 dr, >98% ee, entries 8-10). このように広範囲

にわたる脂肪族アルデヒド由来のイミンを求電子剤として使える不斉マンニッヒ反応



の初めての例であり、厳密な禁水反応条件を必要とせず、空气中、未蒸留のテトラヒドロフラン溶媒中で反応が円滑に進行するので、本法は有用性の高い方法であると言える。

次にアルデヒドの基質一般性の検討を行った(Table 2). アルデヒドの α -位が分岐したアルデヒド**4a-c**を用いて反応を試みたところ、良好な収率(88-90%)かつ高い立体選択性(>98:<2 dr, >98% ee)で目的物**5a-c**が得られた. なお、化合物**5a**のX線結晶構造解析により、その絶対立体配置を決定した(Figure 1). また立体的に嵩高く反応性の乏しいと思われるアルデヒド**4d**を用いた場合には、触媒量の増量(5→30 mol %)と反応温度の昇温(-78 °C → -30 °C)が必要なものの、立体選択性を全

次に本反応の有用性を示すために、グラムスケールで反応を試みた(式1). その結果、反応性および立体選択性を損なうことなく、目的物**5a**を収率90%, >98:<2 dr, >98% eeの立体選択性で得ることができた. 一方, 式2のように触媒量を従来の5 mol %から1 mol %に減らしても, 全く反応の効率を損なうことなく目的物**5a**が得られたことは, 特筆すべき点である. これまで述べてきたように, 新しく見いだしたアニリン**1g**を窒素源として用いることで, 三成分連結型不斉マンニッヒ反応が円滑に進行して, 目的物を高収率かつ高い立体選択性で目的物が得られることを明らかにした. 次にマンニッヒ付加体の窒素上の保護基の除去について検討を行うことにした(Scheme 1). マンニッヒ付加体**5a**に対して, 2.4当量の硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)を作用させたところ, アザキノン**6**を収率78%で得た. そこで**5a**をCANで処理して生成した**6**を系内で加水分解を行うことでアミン**7**を収率84%で得ることができた. アニリン**1g**はマンニッヒ反応後, 酸化的に除去可能であり, 対応する光学活性ア

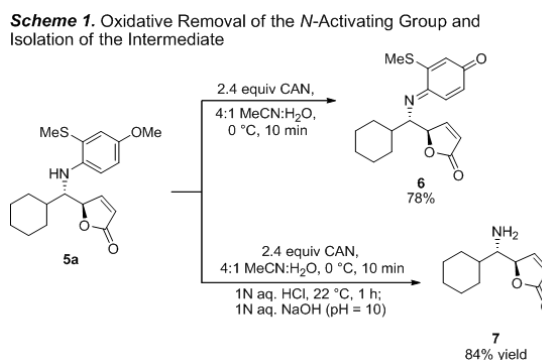


Table 3. Three-component Mannich Reactions with Danishefsky's Dienes

Entry	Aldehyde		yield (%) ^a	ee (%) ^b
1		b	88	92
2		f	88	93
3		h	66	95
4		j	53	90

^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

率 (90-95%)および高いエナンチオ選択性(>90% ee)で得ることができた. 本反応は脂肪族アルデヒドを用いる初めての三成分連結型ADA反応である. これまで述べてきたように, 今回新しく見いだしたアニリン**1g**は不斉マンニッヒ反応だけにとどまらず, ADA反応にも適用でき簡便で広い一般性のある手法を確立することができた.

3. Summary

アミノ酸から容易に誘導できる不斉配位子と銀塩から系内で調製される不斉触媒を用い, *o*-チオメチル-*p*-メトキシアニリン **1g**を窒素源とする三成分連結型不斉マンニッヒ反応を確立した. これと併せて, 三成分連結型不斉 aza-Diels-Alder 反応についても検討

ミンを容易に合成できた.

最後に不斉マンニッヒ反応の他の三成分連結型反応を試みることにした. すなわち, 求核剤として, Danishefsky's ジエン⁵を反応に用いることで, aza-Diels-Alder反応(ADA反応)⁶が進行するものと考え反応を試みた(Table 3). その結果, 様々な脂肪族アルデヒド**4**に対して, ADA反応が円滑に進行し, 目的とするADA付加体**8**を良好な収

を行い、光学活性含窒素化合物の構築法を開発した。本反応は厳密な禁水反応条件を必要とせず、空气中、未蒸留の THF 溶媒中で反応が円滑に進行し、多種の脂肪族アルデヒドに適用できる簡便な方法である。

¹ For a recent review of Mannich reactions involving aldimines, see: (a) Co'rdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112. For select recent reports of catalytic enantioselective Mannich reactions (not VM) involving aldimines, see: (b) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7768–7769. (c) Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785. (d) Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525–1529. (e) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600–3603. (f) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049. (g) Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805. (h) Chen, Z.; Yakura, K.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3239–3242.

² For disclosures regarding catalytic enantioselective VM reactions that include examples of alkyl-substituted aldimines, see: With *i*-Pr- and Cy-substituted aldimines: (a) Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 399–402. With two closely related *n*-alkyl-substituted aldimines: (b) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2319–2322. Only aryl-substituted aldimines: (c) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.

³ For catalytic enantioselective Mannich-type reactions (not VM or aza-Diels-Alder) that include reactions of alkyl-substituted aldimines, see: (a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186. (b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337. (c) Gonzalez, A. S.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977–2980. (d) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F., III. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634. (e) Salter, M. M.; Kobayashi, J.; Shimizu, Y.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3533–3536. (f) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3985–3989. (g) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778–2779. (h) Song, J.; Shih, H.-W.; Deng, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603–606. (i) Marianacci, O.; Micheletti, G.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Pettersen, D.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351.

⁴ Carswell, E. L.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7230–7233.

⁵ (a) Kerwin, J. F., Jr.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739–3742. (b) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15–23.

⁶ Josephsohn, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018–4019.