

## 総説

有機分子触媒を用いた不斉反応の開発と  
有用化合物合成への展開

金光卓也, 伊藤 喬

昭和大学薬学部創薬分子薬学講座薬化学部門

## 要 旨

金属元素を含まない有機分子触媒には、低毒性、安定性、操作の簡便性、再利用可能など、従来の金属触媒に勝る利点がある。これらの重要な長所は不斉反応への展開にもつながり、複雑な分子骨格構築の強力なツールとして使用されている。著者らの研究室においても有機分子触媒の有用性に着目し、触媒の開発と不斉反応への応用に力を注いでいる。

著者らはブレinsted酸として機能する有機分子触媒として、チオウレアを含む Jacobsen 触媒を用い、不斉 Strecker 反応でイソキノリン1位のキラル中心構築を達成した。そして、得られたシアノ付加体から天然物の合成に成功した。また、スルホンアミドがブレinsted酸として、不斉 hetero-Diels-Alder 反応において触媒機能を有することを見出した。加えて、cinchonine由来の相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応でマロン酸ジエステル  $\alpha$  位に四級不斉炭素を構築することに成功した。得られた  $\alpha$  位二置換マロン酸ジエステルから、2つのエステル基を選択的に化学変換することで、 $\alpha$  位二置換アミノ酸の両鏡像体を作り分けることができた。さらに、非天然型アミノ酸である *t*-ロイシンを用いた、芳香族アルデヒドと環状ケトンとのアルドール反応を開発した。この反応は、シクロヘプタノンまたは、シクロオクタノンを用いた時にはシン選択的に進行した。また、*t*-ロイシンによるクロロアセトンの高立体選択的不斉アルドール反応に成功した。

キーワード：有機分子触媒、不斉合成、ストレッカー反応、相間移動触媒、アルドール反応

## 1. はじめに

近年、環境に配慮したグリーンケミストリーの概念のもと、金属を含まない有機分子触媒の研究に注目が集まり、様々な化学反応に対するめざましい応用・開発が行われている<sup>1)</sup>。従来、触媒的不斉反応に用いられる触媒としては、金属錯体や酵素が中心であった。2000年に MacMillan らによって報告された有機分子を用いる触媒的不斉 Diels-Alder 反応において、金属元素を含まない有機分子触媒という新たな概念が提唱された<sup>2)</sup>。同年に List, Lerner, Barbas によるプロリンを用いた直接的な不斉アルドール反応が発表されてい

た<sup>3)</sup>こともあり、有機分子触媒が、金属錯体、酵素に加えて触媒的不斉反応における三つ目の手段として多くの研究者から注目されることとなった。

有機分子触媒には、低毒性、安定性、操作の簡便性、再利用可能など、従来の金属触媒に勝るいくつかの利点がある。これらの重要な長所は有機化学の主要な領域としての不斉反応の進展にもつながり、複雑な分子骨格構築の強力なツールとして使用されている<sup>4)</sup>。著者らの研究室においても有機分子触媒の有用性に着目し、触媒の開発と不斉反応への応用に力を注いでいる。ここでは、著

者らの有機分子触媒に関する最近の研究例を紹介する。

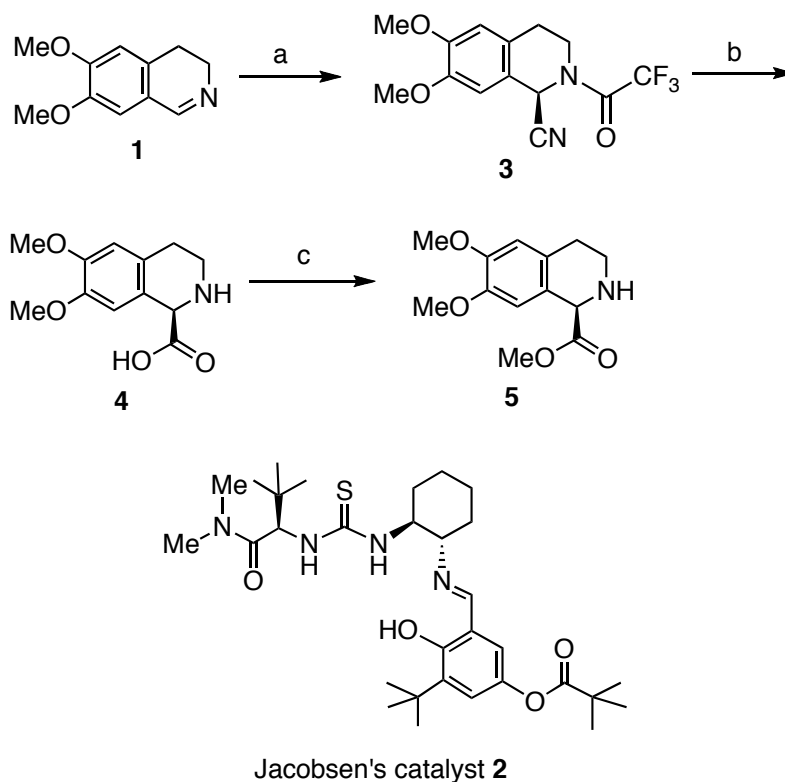
## 2. ブレンステッド酸として機能する有機分子触媒

著者らの研究室では以前より、触媒的な光学活性複素環化合物の合成に着目しており、Cu(I)-tol-BINAP触媒やCu(II)-DTBM-SECPHOS触媒を用いたイソキノリンの1位炭素へのエナンチオ選択的アリル化反応を見出し、天然物の全合成に成功している<sup>5)</sup>。イソキノリンアルカロイド類は多様な生理活性を有し、パーキンソン病やその他の神経疾患に関する作用も報告されている<sup>6)</sup>。その多くはテトラヒドロイソキノリン骨格の1位にキラル中心を有しているため、これら化合物の合成において鍵段階となるのは1位キラル中心の構築である。著者らはイソキノリン骨格の1位に、求核剤の反応部位として容易に変換可能な電子欠損性C1ユニットを導入することで様々なイソキノリンアルカロイドの合成が可能になると考えた。そこで、チオウレアを含む有機分子触媒であるJacobsen触媒を用いた不斉Strecker反応を応用し、テトラヒドロイソキノリン骨格の1位キラル中心の構築を検討することにした。チオウレア触媒は、チオウレア基のNHプロトンによるイミン窒素やカルボニル酸素の活性化によって反応を促進する<sup>7)</sup>。すなわち、Jacobsenらによって開発されたチオウレア触媒はブレンステッド酸として機能し、基質であるイミンと相互作用して不斉場を構築することで立体選択的に反応を促進すると考えられている<sup>8)</sup>。

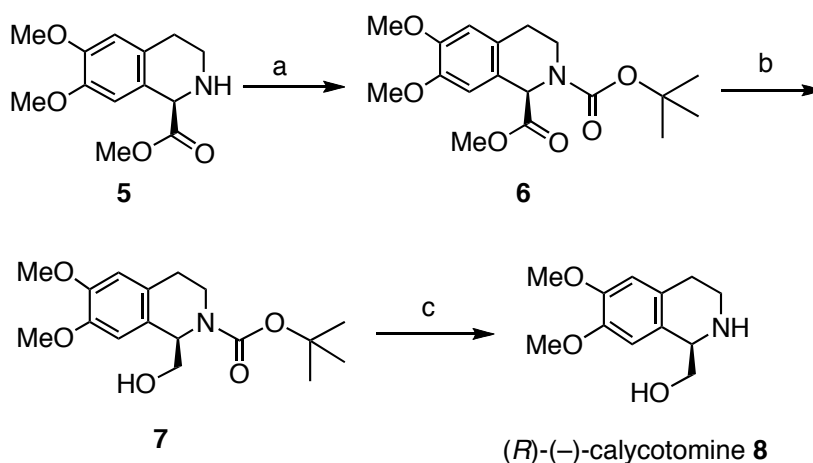
著者らは、6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline **1**を基質とし、Jacobsen触媒**2**存在下、TMSCNとメタノールから調製したHCNを用いて不斉Strecker反応を行った(Scheme 1)<sup>9,10)</sup>。5 mol%の触媒存在下、HCNを20時間かけて添加することによって収率86%、不斉収率95% eeにて目的とするシアノ付加体**3**を得ることに成功した。このシアノ化反応は、触媒を加えない場合でも速度は遅いがわずかに進行してしまうため、HCNの添加速度が速いと、触媒と結合していない基質が反応し立体選択性が低下すると考えられた。

さらに、不斉Strecker反応によって得られたシアノ付加体**3**の有用性を示すために、いくつかの天然物への誘導を試みた。シアノ付加体**3**を65% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて加水分解し、続けてメタノールを加え加熱還流することでシアノ基をメチルエステル基へと変換した。この過程でトリフルオロアセチル基の脱離も進行した(Scheme 1)。続いてBoc基を導入することで2位窒素の保護基の変換を行った。得られたエステル**6**に対し、1当量のLiAlH<sub>4</sub>を用いて還元反応を行いアルコール**7**とした後、TMSOTfによるBoc基の脱保護を行い、calycotomine (**8**)の合成を達成した(Scheme 2)。一方、アルコール**7**からトシル化とLiAlH<sub>4</sub>還元による水酸基除去とBoc基の脱保護を経てsalsolidine (**11**)を得た。さらに**11**をHCHO、NaBH<sub>3</sub>CNを用いた還元的アミノ化反応によりN-メチル化してcarnegine (**12**)合成を達成した(Scheme 3)<sup>9)</sup>。また、エステル**6**はDIBAL-Hを用いた還元によりアルデヒド**13**に変換でき、さらにHorner-Wadsworth-Emmons反応による増炭反応で $\alpha, \beta$ -不飽和エステル**14**とした。つぎに、この化合物を接触還元により飽和エステル**15**とした。飽和エステル**15**は脱Boc基の後、Et<sub>3</sub>Nを加えることによりラクタム環へと変換した。ラクタム**16**はBBr<sub>3</sub>による脱メチル化によりtrolline (**17**)に、またLiAlH<sub>4</sub>による還元反応によりcrispine A (**18**)に導くことに成功した。一方、飽和エステル**15**をLiAlH<sub>4</sub>によりアルコール**19**とした後、光延反応によりグアニジンを付加し、Boc基を脱保護することで、crispine E (**21**)の合成に成功した(Scheme 4)<sup>10)</sup>。

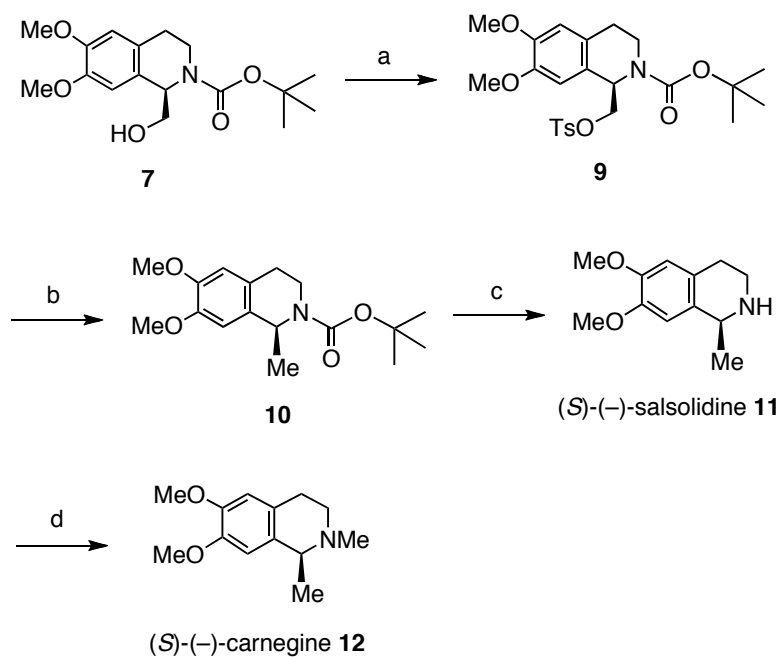
Jacobsenのチオウレア触媒を用いたイソキノリンの不斉Strecker反応に成功した後、著者らは新たなチオウレア触媒の開発に着手した。Jacobsen触媒は合成に多段階を要し、用いる原料も高価という欠点があったためである。これらの改善を目的として、簡便かつ安価な手法で合成でき、簡単な構造を持つ有用なチオウレア触媒の開発を試みることにした。またListにより報告された、HCNより毒性の低いアセチルシアニドをシアノ源として用いたacyl-Strecker反応<sup>11)</sup>にて



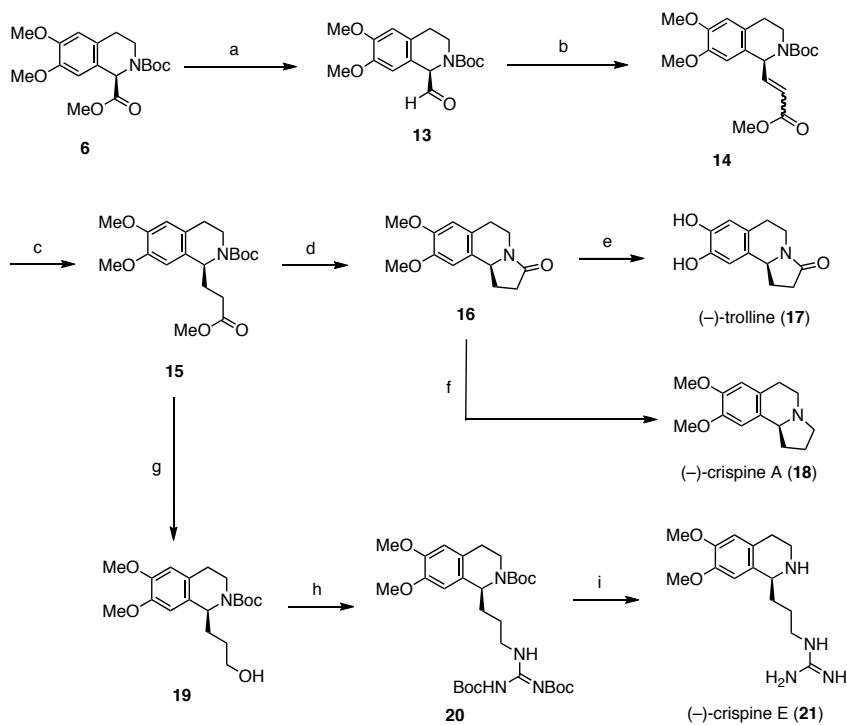
**Scheme 1.** Reagents and conditions: (a) HCN (1.5 equiv), Jacobsen's catalyst **2** (0.05 equiv), toluene,  $-70^{\circ}\text{C}$ , 40 h, then trifluoroacetic anhydride (4.0 equiv),  $-60^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 86%, 95% ee; (b)  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  (1/1, v/v), rt, 40 h; (c)  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$  (1/5, v/v), reflux, 4 h, 72% (2 steps).



**Scheme 2.** Reagents and conditions: (a)  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (2 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 30 min, 99%; (b)  $\text{LiAlH}_4$  (1 equiv), THF, rt, 3 h, 99%; (c) TMSOTf (2 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 30 min, 81%.



**Scheme 3.** Reagents and conditions: (a) TsCl (1.5 equiv), pyridine, rt, 10 h, 81%; (b) LiAlH<sub>4</sub> (4 equiv), THF, 60 °C, 5 h, 56%; (c) TMSOTf (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 30 min, 86%; (d) HCHOaq. (5 equiv), NaBH<sub>3</sub>CN (1.6 equiv), CH<sub>3</sub>CN, rt, 2 h, 87%.



**Scheme 4.** Reagents and conditions: (a) DIBAL-H (3.0 equiv) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 min, 92%; (b) trimethyl phosphonoacetate (5 equiv), NaH (ca. 4 equiv), benzene, rt, 1 h, 95%; (c) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, rt, 12 h, 93%; (d) TMSOTf (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 30 min, then Et<sub>3</sub>N (4 equiv), rt, 72 h, 99%; (e) BBr<sub>3</sub> (5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 24 h, 92%; (f) LiAlH<sub>4</sub> (5 equiv), THF, reflux, 2 h, 92%; (g) LiAlH<sub>4</sub> (5 equiv), THF, rt, 1 h, 97%; (h) PPh<sub>3</sub> (5 equiv), DEAD (5 equiv), 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)guanidine (2 equiv), toluene, rt, 8 h, 95%; (i) TMSOTf (5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h, 86%.

新規チオウレア触媒の機能評価を行うこととした。

容易に入手可能なキラルアミンを不斉源としてチオウレア触媒を合成し, acyl-Strecker反応にてそれら触媒の機能評価を行った結果, Betti baseから合成したフェノール性水酸基を有する触媒**22**が有意な立体選択性を示した。触媒**22**を用いた反応条件の最適化を行った結果, 反応溶媒にトルエンを用い, 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline **1**を基質とした時に, TFAを添加することによりエナンチオ選択性の向上が見られ, 目的とする1-cyano-tetrahydroisoquinoline **26**を反応収率46%, 不斉収率67%にて得た (Table 1)<sup>12</sup>。

さらに, 著者らはチオウレア以外のブレンステッド酸として, スルホンアミド構造に着目した。スルホンアミドを有する有機分子触媒は数例報告されている<sup>13</sup>が, その反応性, 性質には未だ不明な点が多い。スルホンアミドがブレンステッド酸としてイミンやカルボニルを活性化し, 求核付加反応を促進することを利用し, 新たにキラル源を導入することで不斉反応に応用できると考えた。キラル源として, チオウレア触媒の開発において有効であったBetti baseを用いた。Betti baseと様々なスルホン酸クロリドを縮合して得られた触媒を用い, Danishefsky's diene **30**と ethyl glyoxylate **31**を基質とする hetero-Diels-Alder反応における触媒活性の検討を行った。その結果, 3,5-bis(trifluoromethylphenyl)sulfonamide **29**が高い触媒活性を示した。

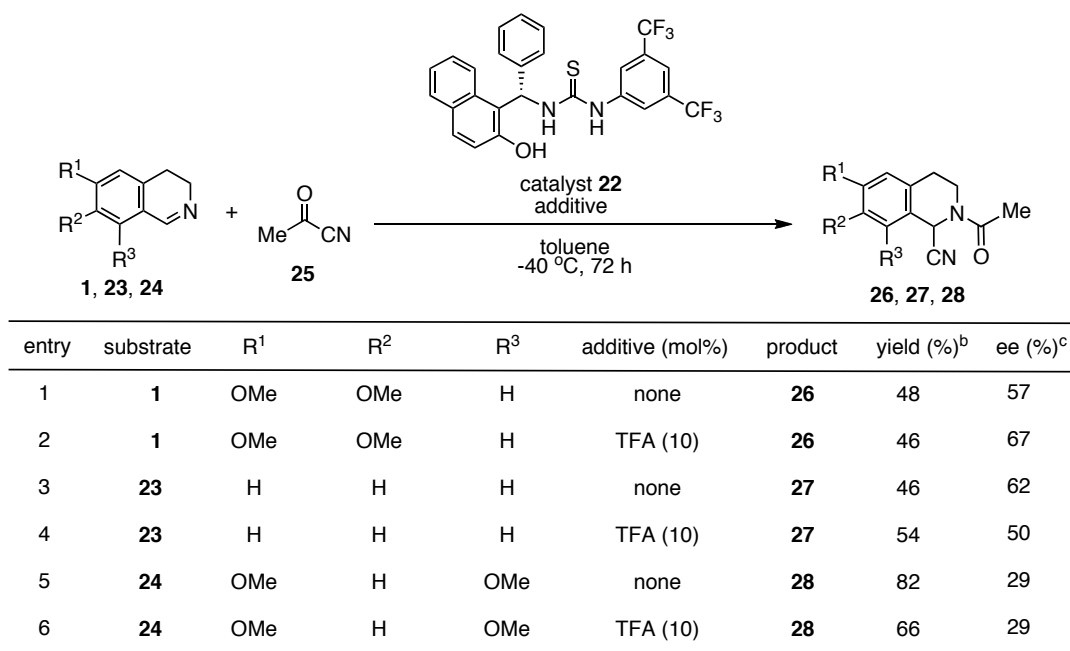
さらに, 反応に使用する溶媒, 基質と触媒の当量比, 反応温度を検討した結果, ジエチルエーテル中, 30 mol%のスルホンアミド触媒**29**を用い, モレキュラーシーブスを加えて-40°Cにて反応させることにより, 目的とする2,3-dihydropyran-4-one **32**を反応収率72%, 不斉収率70% eeにて得ることができた (Table 2)<sup>14</sup>。これは, モノスルホンアミドをブレンステッド酸触媒として用いた不斉hetero-Diels-Alder反応の初めての報告例である。

### 3. 相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応

近年, 数多くの触媒的不斉反応が報告されている中, 脂溶性四級アンモニウム構造を持った相間移動触媒(Phase-Transfer Catalyst: PTC)を用いた手法は, 金属原子を用いない反応系であり, 含水溶媒中, 常温・常圧, 解放系での緩和な反応条件が設定可能であることから注目を集めている<sup>15</sup>。当研究室では既に, PTCを用いた不斉アルキル化反応による $\alpha$ 位二置換シアノ酢酸エステルならびにアセト酢酸エステルのエナンチオ選択的合成に成功している<sup>16</sup>。さらに著者らは官能基変換が容易なマロン酸ジエステルに注目した。マロン酸ジエステルは, その $\alpha$ 位に不斉炭素を構築した後にエステル基を選択的に化学変換することで両鏡像異性体へと誘導が可能であるため, 有用な基質である。しかし, 対称性が非常に高く不斉反応の基質として用いられた報告例はない。そこで,  $\alpha$ 位二置換マロン酸ジエステル類の合成を目的として, PTCによるマロン酸ジエステルの不斉アルキル化反応の開発を目指した。

マロン酸ジエステル誘導体の $\alpha$ 位炭素にベンジル基を導入した基質**34**に対し, 種々のPTCを用いたヨウ化アリルとの不斉求核置換反応をおこなった結果, cinchonine由来の*N*-ACN **33**を用いた場合に最も高い不斉収率を示した。反応条件の最適化を行った結果, -20°C, 72時間で toluene/50% KOH水溶液を用いた条件において反応収率92%, 不斉収率94%にて生成物**35**を得ることに成功した (Table 3)。様々なアルキルハライドを用いて基質一般性を検討した結果, すべてのアルキルハライドにおいて収率良く反応が進行し, 目的とする不斉四級炭素を有する生成物**35-40**を立体選択的に得た (Table 3)<sup>17</sup>。

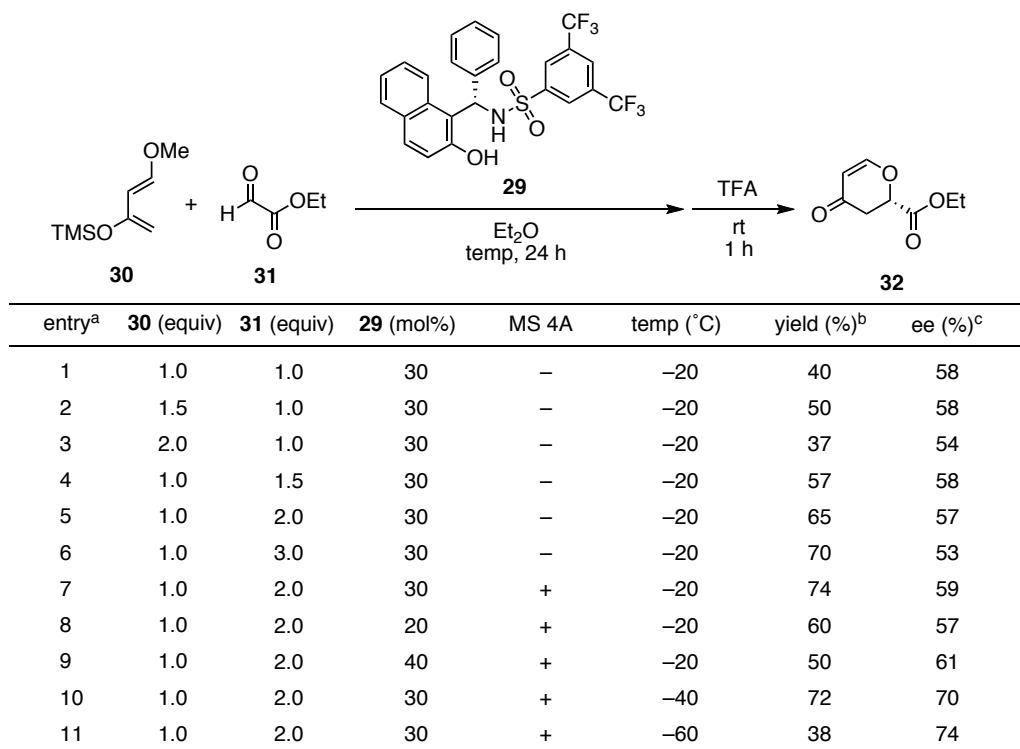
今回得られた $\alpha$ 位二置換マロン酸ジエステル**35**の非天然型アミノ酸への誘導を試みた (Scheme 5)。始めに*t*-ブチル基をTFAで脱保護した後, Curtius転位によりカルボキシル基をアミノ基へ変換することにより化合物**42**を得た。さらにメチルエステルの加水分解をおこなうことにより, 不斉四級炭素を持つ (*R*)- $\alpha$ -allylphenylalanine (**43**)を合成することに成功した。一方,

**Table 1.** Thiourea **22** catalyzed asymmetric acyl-Strecker reaction of isoquinolines<sup>a</sup>


<sup>a</sup> The reaction was carried out with isoquinoline (0.25 mmol), **25** (0.75 mmol), and catalyst **22** (0.075 mmol) in toluene (0.5 mL) at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 72 h.

<sup>b</sup> Yield of isolated product.

<sup>c</sup> Determined by HPLC analysis with a chiral column.

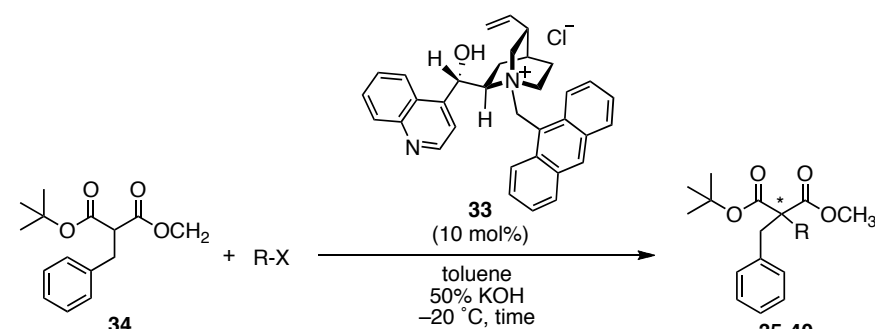
**Table 2.** Chiral sulfonamide **29** catalyzed asymmetric hetero-Diels–Alder reaction


<sup>a</sup> The reaction was carried out with Danishefsky's diene **30** and ethyl glyoxylate **31** in the presence of catalyst **29** for 24 h.

<sup>b</sup> Yield of isolated product.

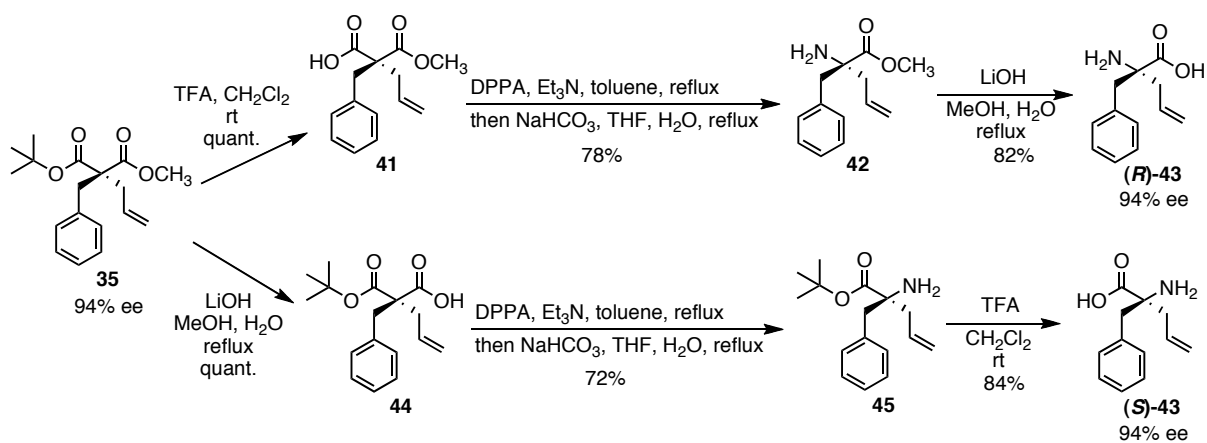
<sup>c</sup> Determined by HPLC analysis with a chiral column.

**Table 3.** Asymmetric alkylations of *tert*-butyl methyl malonate **34** with various alkylation reagents



entry	R-X	product	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		<b>35</b>	72	92	94
2		<b>35</b>	72	77	86
3		<b>36</b>	48	90	88
4 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> -I	<b>37</b>	96	70	84
5 <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -I	<b>38</b>	96	52	83
6		<b>39</b>	96	89	94
7		<b>40</b>	96	81	94

<sup>a</sup> Isolated yields. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC. <sup>c</sup> 4.0 equiv of alkylating agent was used.


**Scheme 5.** Synthesis of (*R*)- and (*S*)- $\alpha$ -allylphenylalanine

35のメチルエステルを選択的に加水分解し、先と同様にCurtius転位を経由することにより、(S)-43へと誘導することができた。このように、本研究で達成したキラル $\alpha$ 位二置換マロン酸ジエステルの合成は、1度の不斉反応から $\alpha$ 位二置換アミノ酸などの両鏡像体を作り分けることができる。また、不斉四級炭素を持つ他の有用化合物の合成素子を生産するのに有用である。

#### 4. アミノ酸を利用した有機分子触媒

List, Lerner, Barbasによる先駆的な研究報告<sup>3)</sup>以来、有機分子触媒の代表例であるプロリンによる不斉アルドール反応や不斉Mannich反応などのC-C結合形成反応についての報告が数多く成されている<sup>18)</sup>。しかし、プロリンを使ったアルドール反応は芳香族アルデヒドに限定され、さらにプロリン自体がアルデヒドと反応しイミニウムを形成した後、脱炭酸することにより、触媒としての活性を失うといった欠点がある。したがって、この問題を解決するために様々な新しい有機分子触媒が開発されている<sup>19)</sup>。

また、プロリンを触媒として用いたMannich反応ではシン付加体、アルドール反応ではアンチ付加体がそれぞれ選択的に得られ、逆のジアステレオマーを一般性高く得ることは困難である。そのため、Barbasらは $\beta$ -プロリンを触媒として用いたMannich反応を開発し、アンチ付加体を選択的に得ることに成功している<sup>20)</sup>。プロリンに関する研究は、その誘導体を含めて数多くなされているが、その他の一級アミン構造を有するアミノ酸触媒に関しての報告例は少ない<sup>21)</sup>。そのような中、Luoらは一級アミン触媒をアルドール反応に用いたとき、シン付加体を与えることを報告している<sup>22)</sup>。そこで、著者らは一級アミン類が触媒としてプロリンとは異なる活性を有する可能性があると考え、新規な一級アミノ酸触媒を見出すべく不斉アルドール反応を用いて検討することにした。

天然型または、非天然型アミノ酸を触媒として用い、シクロヘキサノン47と4-ニトロベンズアルデヒド48aのアルドール反応について検証した

ところ、非天然型アミノ酸である $t$ -ロイシン46が最も高い触媒活性を示した。 $t$ -ロイシン46を触媒とし、一般性を検討する目的で、シクロヘキサノン47と様々な芳香族アルデヒド48を用いて反応を行ったところ、電子求引基を持たないアルデヒドでは収率は中程度であったが、電子欠損性のアルデヒドでは良好な収率で反応が進行した。また、いずれも高い立体選択性でアンチ付加体を与えた(Table 4)<sup>23)</sup>。

次に、 $t$ -ロイシン46存在下、7員環のシクロヘプタノン50と様々な芳香族アルデヒド48との反応を検討した。いずれのアルデヒドの場合もエナンチオ選択性は中程度だが、高い収率、高いジアステレオ選択性でシン付加体を与えた(Table 5)。さらに8員環のシクロオクタノン51とアルデヒドを反応させた場合には高いジアステレオ選択性でシン付加体を与えた(Table 5)。また、5員環のシクロペンタノンとアルデヒドのアルドール反応では、ジアステレオ選択性は低いものの、高いエナンチオ選択性でアンチ付加体を与えた。

以上の結果をふまえて遷移状態の考察をした(Scheme 6)。分子力場法による遷移状態の安定配座の分子エネルギーを計算したところ、6員環ケトンでは $s$ -*trans*-エナミン(-115.25 kcal/mol)が、その異性体である $s$ -*cis*-エナミン(-114.88 kcal/mol)より安定であり、7員環ケトンでは、 $s$ -*cis*-エナミン(-118.78 kcal/mol)が $s$ -*trans*-エナミン(-118.12 kcal/mol)よりも安定であった。この計算結果は実験結果と一致している。すなわち、6員環ケトンを用いた場合には、より安定な $s$ -*trans*-エナミンが優先してアルデヒドと反応することでアンチ付加体を得られ、一方、7員環ケトンを用いたときは $s$ -*cis*-エナミンが優先的にアルデヒドと反応するためシン付加体を得られた。

また、8員環のシクロオクタノンと4-ニトロベンズアルデヒドとの反応において、 $t$ -ロイシン46以外の一級アミノ酸では全く反応が進行しなかった。これは、用いたアミノ酸が、反応性の低いシクロオクタノン51とではなく、アルデヒドと優先して反応し、一級アミノ酸の分解反応が進行して触媒能を失っているためと考えられる。Orsini



**Table 4.** L-*t*-Leucine **46** catalyzed asymmetric aldol reaction.

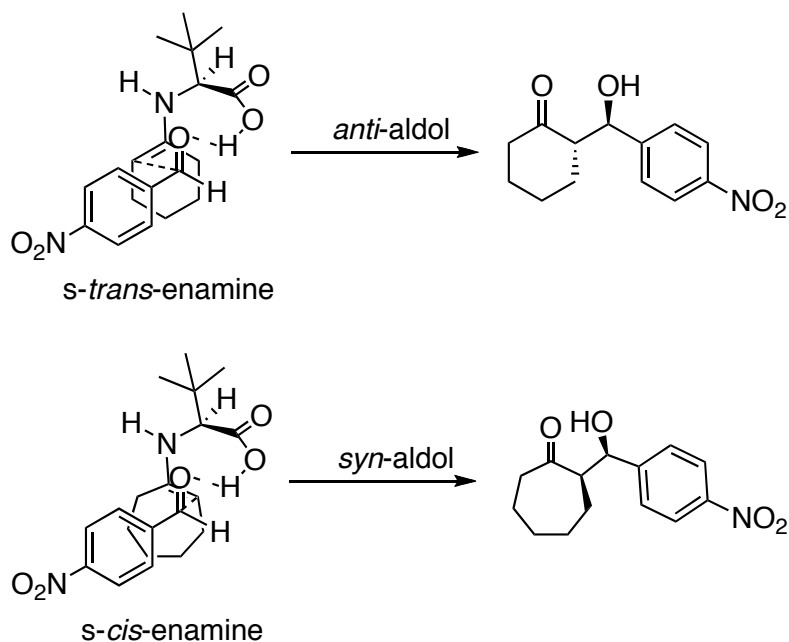
entry <sup>[a]</sup>	Ar	product	yield (%) <sup>[b]</sup>	dr (syn/anti) <sup>[c]</sup>	ee of anti (%) <sup>[d]</sup>
1 <sup>[e]</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49a</b>	94	1/12	97
2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49b</b>	93	1/8.1	98
3	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49c</b>	90	1/13	98
4	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49d</b>	89	1/7.3	97
5	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>49e</b>	94	1/5.3	96
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49f</b>	70	1/6.7	98
7	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>49g</b>	79	1/5.7	97
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>49h</b>	51	1/9.0	92
9	2-naphthyl	<b>49i</b>	58	1/9.0	97
10	4-pyridinyl	<b>49j</b>	91	1/6.1	97
11	3-quinolyl	<b>49k</b>	84	1/8.1	96

[a] Unless otherwise stated, the reaction was performed with *p*-nitrobenzaldehyde (1 equiv), cyclohexanone (1.5 equiv), and L-*t*-leucine (0.2 equiv) in DMSO in the presence of H<sub>2</sub>O (50 equiv) for 7 d. [b] The combined isolated yield of the diastereomers. [c] Determined by <sup>1</sup>H-NMR. [d] Determined by HPLC. [e] The reaction was performed in the presence of 0.1 equiv. of L-*t*-leucine.

**Table 5.** L-*t*-Leucine **46** catalyzed asymmetric aldol reaction of cycloheptanone and cyclooctanone

entry <sup>[a]</sup>	<i>n</i>	Ar	catalyst (mol%)	time (days)	product	yield (%) <sup>[b]</sup>	dr (syn/anti) <sup>[c]</sup>	ee of syn (%) <sup>[d]</sup>
1	2	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	7	<b>52a</b>	84	6.1/1	65
2	2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	7	<b>52b</b>	84	6.7/1	71
3	2	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	7	<b>52d</b>	89	5.7/1	62
4	2	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	20	7	<b>52e</b>	94	5.9/1	64
5	2	4-pyridinyl	20	7	<b>52j</b>	89	6.7/1	50
6	3	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	30	10	<b>53i</b>	82	4.0/1	58
7	3	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	<b>53a</b>	68	10/1	60
8	3	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	<b>53d</b>	51	10/1	51
9	3	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	30	10	<b>53e</b>	79	13/1	31
10	3	4-pyridinyl	30	10	<b>53j</b>	71	10/1	53

[a] The reaction was performed with aldehyde (1 equiv), cyclic ketone (10 equiv). [b] The combined isolated yield of the diastereomers. [c] Determined by <sup>1</sup>H-NMR. [d] Determined by HPLC.



**Scheme 6.** Proposed transition states of *anti*- and *syn*-aldol reactions.

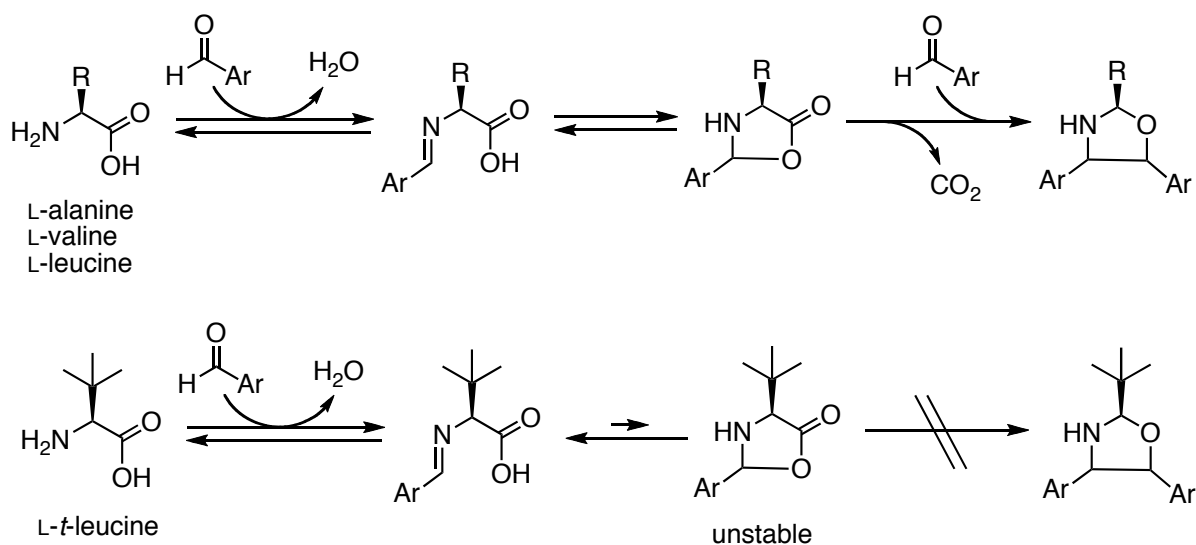
らは、*N*-置換アミノ酸が4-ニトロベンズアルデヒドと反応し、イミニウム形成と脱炭酸を経て、安定な1,3-オキサゾリジン生成することを報告している<sup>24)</sup>。著者らの実験においても同様な反応が進行し、*t*-ロイシン**46**以外の一級アミノ酸の場合、1,3-オキサゾリジンが生成していると考えられる(Scheme 7)。

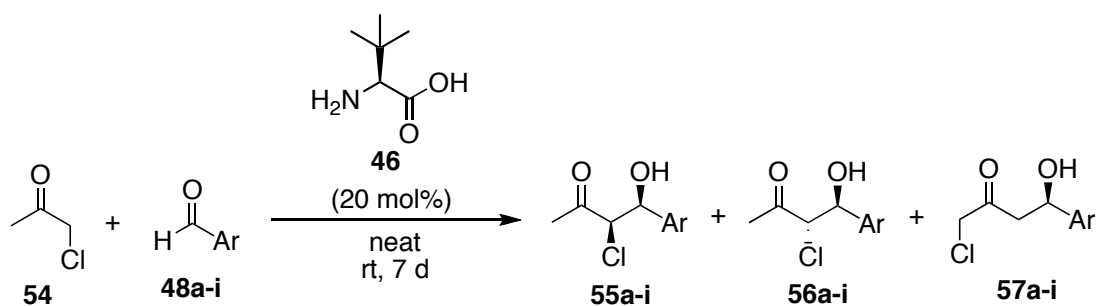
環状ケトンの構造に依存したジアステレオ選択性の逆転現象は、これまで報告例が無く、本反応は有機分子触媒を用いる環状ケトンのアルドール反応において、シン付加体を高い選択性で得た初めての報告例である。さらに、*t*-ロイシン**46**は他の第一級アミノ酸やプロリンより安定であり、触媒活性が失われにくいことが示唆された。また、立体的に大きく、プロリン触媒とは反応性の低いケトンであっても触媒として反応し、プロリン触媒にはない特徴を持つことが見出された。

次に著者らは、この一級アミノ酸である*t*-ロイシン**46**の特徴をさらに引き出すため、プロリン触媒では困難な反応への応用を検討することとした。Banerjeeらはアミノ基と塩素が分子内水素結合を形成することを報告している<sup>25)</sup>。これは一級アミンとクロロアセトン**54**から生成するエ

ナミンが分子内水素結合を形成する可能性を示唆している。筆者等は、これらの知見を一級アミノ酸触媒である*t*-ロイシン**46**に応用できれば、クロロアセトン**54**を用いるアルドール反応において立体選択的にキラルな $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の合成が可能であると予想した。キラル $\alpha$ -クロロカルボニル化合物は医薬、農薬等の合成中間体として用いられ、これを原料とした天然物の合成例が数多く報告されている。

*t*-ロイシン**46**存在下、クロロアセトン**54**と4-ニトロベンズアルデヒド**48a**を反応させたところ、高い収率かつ高い位置選択性、立体選択性を与え、プロリン触媒とは逆のジアステレオマーであるシン付加体が主生成物として得られた。アルデヒドの一般性を検討したところ、いずれのアルデヒドにおいても位置選択性、立体選択性高くシン付加体を得ることができた。しかし、ベンズアルデヒド**48h**や1-ナフチルアルデヒド**48i**のような電子求引基を有さないものでは収率は低い値となった(Table 6)<sup>26)</sup>。この反応の立体選択性は、分子内水素結合を形成することができる*Z*-エナミンが*E*-エナミンよりも安定であるため、アルデヒドと優先的に反応することでシン付加体が得


**Scheme 7.** Reactions between amino acids and aryl aldehyde

**Table 6.** L-*t*-Leucine **46** catalyzed asymmetric aldol reaction of chloroacetone (**54**)


entry <sup>a</sup>	Ar	product (syn)	yield (%) <sup>b</sup>	( <b>55</b> + <b>56</b> )/ <b>57</b> <sup>c</sup>	<b>55</b> / <b>56</b> <sup>c</sup>	ee of <b>55</b> (%) <sup>d</sup>
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55a</b>	89	>99/1	7/1	83
2	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55b</b>	87	>99/1	6/1	87
3	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55c</b>	99	>99/1	8/1	95
4	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55d</b>	81	>99/1	5/1	80
5	4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55e</b>	72	>99/1	7/1	83
6	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55f</b>	84	>99/1	10/1	89
7	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55g</b>	80	>99/1	7/1	94
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>55h</b>	33	94/6	5/1	87
9	1-naphthyl	<b>55i</b>	29	>99/1	16/1	90

<sup>a</sup> The reaction was performed with arylaldehyde **48** (1 equiv), chloroacetone **54** (10 equiv), and L-*t*-leucine (0.2 equiv) at rt for 7 d. <sup>b</sup> The combined isolated yield of the diastereomers. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H-NMR. <sup>d</sup> Determined by HPLC.

られたと考えて説明できる. プロリンの場合では, これが二級アミンであるため*Z*-エナミンを経由することができず, シン付加体の選択的合成は困難である (Scheme 8).

以上の結果より, *t*-ロイシン **46** を触媒とするクロロアセトン **54** の不斉アルドール反応において, これまで例にないシン付加体の合成に成功し, プロリン触媒とは異なった触媒活性を示すことができた.

## 5. おわりに

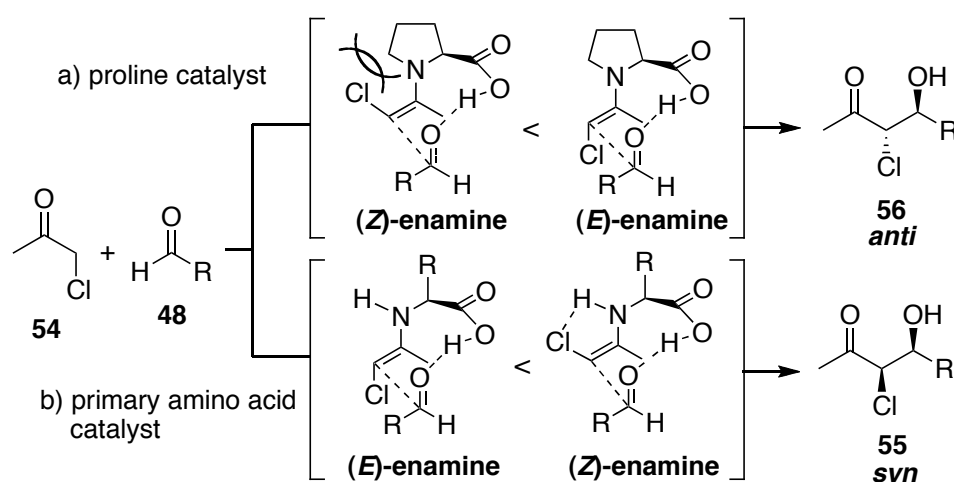
生理活性物質を光学純度良く合成する不斉反応の開発は, 有機合成化学に与えられた最も重要な課題の一つである. 著者らが研究している不斉有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的な反応は, 触媒量の不斉源を用いて一方の鏡像異性体を光学純度良くかつ高収率で合成することを目的とし, 光学活性化合物の優れた合成手法となることが予想される. また, 有機分子触媒は多様な化学構造を持つことが可能なため, 多くの不斉反応への活用が考えられる. 今後, さらに新しい機能を有する有機分子触媒の開発がなされ, 医薬品をはじめとする多くの有用化合物の合成へ展開されることが期待される.

## 6. 謝 辞

以上の研究は, 昭和大学創薬分子薬学講座薬化学部門において行われ, 永田和弘准教授, 宮崎倫子助教には多大な御指導と御助言を賜りました. 感謝申し上げます. また, これまで研究に協力していただきました大学院生と学部生の皆様に深く感謝いたします.

## 7. 文 献

- 1) For recent reviews, see: a) Yu, X. H., Wang, W.: Hydrogen-bond-mediated asymmetric catalysis., *Chem. Asian J.*, 3, 516-532 (2008); b) MacMillan, D. W. C.: The advent and development of organocatalysis., *Nature*, 455, 304-308 (2008); c) Caprio, V., Williams, J. M. J.: *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2nd ed: John Wiley and Sons, Ltd.: Chichester, 2009; d) Liu, X., Lin, L., Feng, X.: Amide-based bifunctional organocatalysts in asymmetric reactions., *Chem. Commun.*, 6145-6158 (2009)
- 2) a) Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C.: New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective or-



**Scheme 8.** A proposed mechanism for the organocatalyzed asymmetric aldol reaction of chloroacetone (**54**)

- ganocatalytic Diels-Alder reaction., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4243-4244 (2000) ; b) Jen, W. S., Wiener, J. J. M., MacMillan, D. W. C.: New strategies for organic catalysis: the first enantioselective organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 9874-9875 (2000)
- 3) List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F., III.: Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2395-2396 (2000)
- 4) For selected reviews, see: a) de Figueiredo, R. M., Christmann, M.: Organocatalytic synthesis of drugs and bioactive natural products., *Eur. J. Org. Chem.* 2575-2600 (2007); b) Dondoni, A., Massi, A.: Asymmetric organocatalysis: from infancy to adolescence., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 4638-4660 (2008) ; c) Grondal, C., Jeanty, M., Enders, D.: Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis., *Nature Chem.*, 2, 167-178 (2010); d) Pellissier, H.: Recent developments in asymmetric organocatalytic domino reactions., *Adv. Synth. Catal.*, 354, 237-294 (2012)
- 5) a) Itoh, T., Miyazaki, M., Fukuoka, H., et al.: Formal total synthesis of (-)-emetine using catalytic asymmetric allylation of cyclic imines as a key step., *Org. Lett.*, 8, 1295-1297 (2006) ; b) Miyazaki, M., Ando, N., Sugai, K., et al.: Catalytic asymmetric allylation of 3,4-dihydroisoquinolines and its application to the synthesis of isoquinoline alkaloids., *J. Org. Chem.*, 76, 534-542 (2011)
- 6) a) Thull, U., Kneubüler, S., Gaillard, P., et al.: Inhibition of monoamine oxidase by isoquinoline derivatives. Qualitative and 3D-quantitative structure-activity relationships., *Biochem. Pharmacol.*, 50, 869-877 (1995) ; b) Nagatsu, T.: Isoquinoline neurotoxins in the brain and Parkinson's disease., *Neurosci. Res.* 29, 99-111 (1997) ; c) Yamakawa, T., Ohta, S.: Isolation of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-synthesizing enzyme from rat brain: a possible Parkinson's disease-preventing enzyme., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236, 676-681 (1997); d) McNaught, K. S., Carrupt, P. A., Altomare, C., et al.: Isoquinoline derivatives as endogenous neurotoxins in the aetiology of Parkinson's disease., *Biochem. Pharmacol.* 56, 921-933 (1998)
- 7) a) Taylor, M. S., Jacobsen, E. N.: Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 1520-1543 (2006); b) Doyle, A. G., Jacobsen, E. N.: Small-molecule H-bond donors in asymmetric catalysis., *Chem. Rev.* 107, 5713-5743 (2007); c) Takemoto, Y.: Development of chiral thiourea catalysts and its application to asymmetric catalytic reactions., *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 593-601 (2010)
- 8) a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N.: Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries., *J. Am. Chem. Soc.* 120, 4901-4902 (1998); b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N.: Structure-based analysis and optimization of a highly enantioselective catalyst for the Strecker reaction., *J. Am. Chem. Soc.* 124, 10012-10014 (2002)
- 9) Kanemitsu, T., Yamashita, Y., Nagata, K., et al.: Catalytic asymmetric synthesis of (R)-(-)-calycotomine., (S)-(-)-salsolidine and (S)-(-)-carnegine., *Synlett*, 1595-1597 (2006)
- 10) Kanemitsu, T., Yamashita, Y., Nagata, K., et al.: Synthesis of (-)-trolline, (-)-crispine A and (-)-crispine E., *Heterocycles*, 74, 199-203 (2007)
- 11) a) Pan, S. C., Zhou, J., List, B.: Catalytic asymmetric acylcyanation of imines., *An-*

- gew. Chem. Int. Ed., 46, 612-614 (2007);  
 b) Pan, S. C., List, B.: Catalytic asymmetric three-component acyl-Strecker reaction., Org. Lett., 9, 1149-1151 (2007); c) Pan, S. C., List, B.: The catalytic acylcyanation of imines., Chem. Asian J., 3, 430-437 (2008)
- 12) Kanemitsu, T., Toyoshima, E., Miyazaki, M., et al.: Asymmetric acyl-Strecker reaction promoted by novel thiourea organocatalyst., Heterocycles, 81, 2781-2792 (2010)
- 13) a) Zhuang, W., Poulsen, T. B., Jørgensen, K. A.: A versatile catalyst for asymmetric reactions of carbonyl groups working purely by activation through hydrogen bonding: Mukaiyama-aldol, hetero Diels-Alder and Friedel-Crafts reactions., Org. Biomol. Chem., 3, 3284-3289 (2005); b) Tanoi, T., Mikami, K.: Chiral bis-trifluoromethanesulfonylamide as a chiral Brønsted acid catalyst for the asymmetric hetero Diels-Alder reaction with Danishefsky's diene., Tetrahedron Lett., 46, 6355-6358 (2005); c) McGarraugh, P. G., Brenner, S. E.: Novel bifunctional sulfonamides catalyze an enantioselective conjugate addition., Tetrahedron, 65, 449-455 (2009)
- 14) Kanemitsu, T., Asajima, Y., Shibata, T., et al.: Novel sulfonamide catalyzed asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of ethyl glyoxylate with Danishefsky's diene., Heterocycles, 83, 2525-2534 (2011)
- 15) For selected reviews, see: a) Ooi, T., Maruoka, K.: Recent advances in asymmetric phase-transfer catalysis., Angew. Chem. Int. Ed., 46, 4222-4266 (2007); b) Hashimoto, T., Maruoka, K.: Recent development and application of chiral phase-transfer catalysts., Chem. Rev., 107, 5656-5682 (2007)
- 16) Nagata, K., Sano, D., Shimizu, Y., et al.: Catalytic asymmetric alkylation of  $\alpha$ -cyanocarboxylates and acetoacetates using a phase-transfer catalyst., Tetrahedron: Asymmetry, 20, 2530-2536 (2009)
- 17) Kanemitsu, T., Koga, S., Nagano, D., et al.: Asymmetric alkylation of malonic diester under phase-transfer conditions., ACS Catal., 1, 1331-1335 (2011)
- 18) For selected reviews, see: a) Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S., et al.: Asymmetric enamine catalysis., Chem. Rev., 107, 5471-5569 (2007); b) Guillena, G., Najera, C., Ramn, D. J.: Enantioselective direct aldol reaction: the blossoming of modern organocatalysis., Tetrahedron: Asymmetry, 18, 2249-2293 (2007)
- 19) a) Jarvo, E. R., Miller, S. J.: Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts., Tetrahedron, 58, 2481-2495 (2002); b) Ting, A., Schaus, S. E.: Organocatalytic asymmetric Mannich reactions: new methodology, catalyst design, and synthetic applications., Eur. J. Org. Chem., 5797-5815 (2007); c) Yu, X., Wang, W.: Organocatalysis: asymmetric cascade reactions catalysed by chiral secondary amines., Org. Biomol. Chem., 6, 2037-2046 (2008)
- 20) a) Zhang, H., Mifsud, M., Tanaka, F., et al.: 3-Pyrrolidinecarboxylic acid for direct catalytic asymmetric anti-Mannich-type reactions of unmodified ketones., J. Am. Chem. Soc., 128, 9630-9631 (2006); b) Zhang, H., Mitsumori, S., Utsumi, N., et al.: Catalysis of 3-pyrrolidinecarboxylic acid and related pyrrolidine derivatives in enantioselective anti-Mannich-type reactions: importance of the 3-acid group on pyrrolidine for Stereocontrol., J. Am. Chem. Soc., 130, 875-886 (2008)
- 21) Xu, L.-W., Luo, J., Lu, Y.: Asymmetric catalysis with chiral primary amine-based organocatalysts., Chem. Commun., 1807-1821 (2009)

- 22) Li, J., Fu, N., Li, X., et al.: Chiral primary-tertiary diamine-Brønsted acid salt catalyzed syn-selective cross-aldol reaction of aldehydes., *J. Org. Chem.*, 75, 4501-4507 (2010)
- 23) Kanemitsu, T., Umehara, A., Miyazaki, M., et al.: *L-t*-Leucine catalyzed direct asymmetric aldol reaction of cyclic ketones., *Eur. J. Org. Chem.*, 993-997 (2011)
- 24) Orsini, F., Pelizzoni, F., Forte, M., et al.: 1,3 Dipolar cycloadditions of azomethine ylides with aromatic aldehydes. Syntheses of 1-oxapyrrolizines and 1,3-oxazolidines., *Tetrahedron*, 44, 519-541 (1988)
- 25) Banerjee, R., Desiraju, G. R., Mondal, R., et al.: Organic chlorine as a hydrogen-bridge acceptor: evidence for the existence of intramolecular O-H $\cdots$ Cl-C interactions in some gem-alkynols., *Chem. Eur. J.*, 10, 3373-3383 (2004)
- 26) Umehara, A., Kanemitsu, T., Nagata, K., et al.: Stereoselective synthesis of vic-halohydrins via *L-tert*-leucine-catalyzed syn-selective aldol reaction., *Synlett*, 453-457 (2012)

# Development of organocatalytic asymmetric reactions and their application to the syntheses of synthetically useful compounds

Takuya Kanemitsu and Takashi Itoh

School of Pharmacy, Showa University

## Abstract

Metal-free organocatalysts have been recently developed for various enantioselective reactions. Organocatalysts have several advantages over conventional metal catalysts, such as nontoxicity, stability, easy manipulation, and recyclability. These important merits have led to the development of organocatalytic asymmetric reactions as a major field in organic chemistry. Organocatalytic reactions are becoming powerful tools for the construction of complex molecular skeletons. We are interested in the application of organocatalysts to the construction of C-C bond and have developed several new organocatalysts and organocatalytic reactions.

Thiourea- and sulfonamide-containing molecules were studied as Brønsted organocatalysts. Jacobsen's thiourea-containing organocatalyst was found to be efficient for the asymmetric Strecker reaction of 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline. The Strecker reaction was accomplished in high yield and high enantiomeric excess to give the corresponding 1-cyanoisoquinoline. The 1-cyanoisoquinoline thus obtained was readily transformed to several natural products. Sulfonamide-containing organocatalyst exhibited activity in asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of ethyl glyoxylate with Danishefsky's diene.

In addition, an enantioselective phase-transfer catalytic alkylation of  $\alpha$ -monosubstituted malonic diester has been developed. The alkylation of  $\alpha$ -monosubstituted *t*-butyl methyl malonate in the presence of cinchona catalyst afforded  $\alpha,\alpha$ -disubstituted products in high yields and with high enantioselectivities. To demonstrate the utility of this reaction, the product with a quaternary chiral carbon was converted to both (*R*)- and (*S*)- $\alpha,\alpha$ -dialkylated amino acids through alternative chemoselective transformation of the two ester groups.

Moreover, *L*-*t*-leucine-catalyzed direct asymmetric aldol reactions has been developed. In the aldol reaction of 4-nitrobenzaldehyde with a cyclic ketone at room temperature, *L*-*t*-leucine exhibits catalytic activity resulting in moderate to high diastereo- and enantioselectivity. Use of cycloheptanone or cyclooctanone as a substrate resulted in production of the *syn* selective product. In the asymmetric aldol reaction of chloroacetone, *vic*-halohydrins was obtained with high *syn* selectivity and enantioselectivity.

Key words : organocatalysis, asymmetric synthesis, Strecker reaction, phase-transfer catalysis, aldol reaction

Received 22 October 2012 ; accepted 22 November 2012