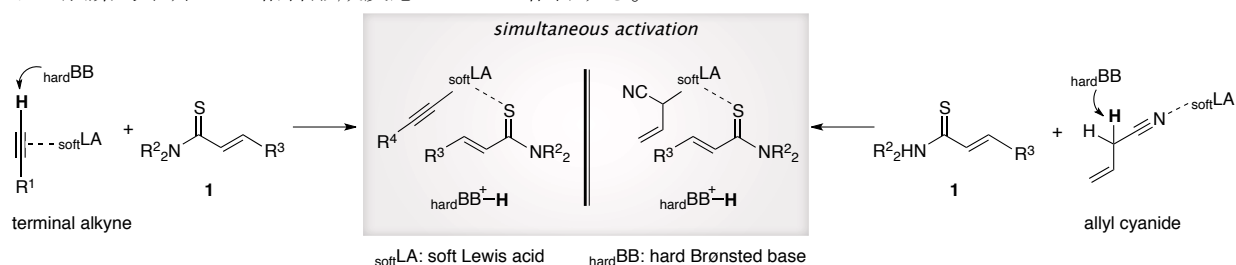


α,β -不飽和チオアミドを求電子剤とするプロトン移動型
触媒的不斉 C-C 結合形成反応

微化研¹、東大院薬² 矢崎亮^{1,2}、柳田祐佳^{1,2}、○熊谷直哉¹、柴崎正勝¹

触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、高度な立体制御下に有機分子の炭素骨格形成を可能にする効率的な分子骨格構築法である。我々は、基質間のプロトン移動による触媒的不斉 C-C 結合形成反応に注目し、完全原子効率の触媒的分子骨格形成による有機合成を目指している。本反応形式は、基質の脱プロトン化過程が反応のトリガーとなるため、必然的に酸性度の高い基質に限定された反応開発が展開されてきた。我々はその現状を打破すべく、ソフトな Lewis 塩基性官能基を有する求核剤前駆体・求電子剤に注目し、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒による同時活性化機構 (Scheme 1) を駆使することで、比較的低い酸性度を有するために従来適用例が極めて限られていた、ニトリル、アルキン、あるいはチオアミドを含有する基質のプロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発に着手した。本発表では、 α,β -不飽和チオアミドの求電子剤としての利用に特化し、本基質に対する Lewis 塩基性求核剤前駆体である末端アルキン・アリルシアニドの触媒的不斉 C-C 結合形成反応について報告する。



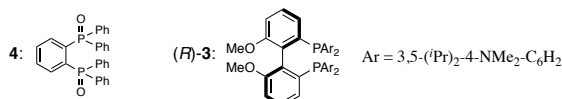
Scheme 1. Simultaneous activation of soft Lewis basic pronucleophile and electrophile with cooperative catalyst.

α,β -不飽和チオアミド **1** は、 α,β -不飽和カルボン酸と等酸化状態にあり C-C 二重結合の求電子性は低い、多様な官能基変換が可能であるため有機合成化学上有用な反応基質となり得る。電子不足オレフィンに対する

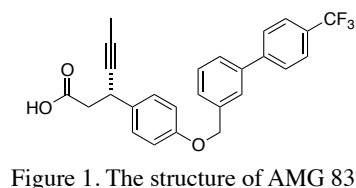
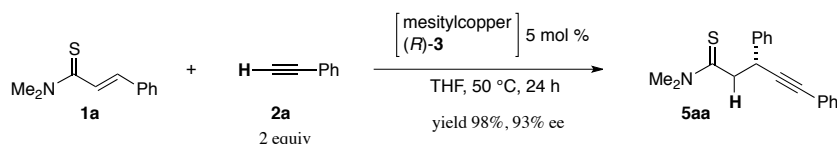
Table 1. Direct Catalytic Asymmetric Addition of Terminal Alkynes to α,β -Unsaturated Thioamides^a

entry	thioamide 1 R ¹	alkyne 2 R ²	x	temp (°C)	product	yield ^b (%)	ee (%)		
1 ^c	Ph	1a	Ph	2a	1	50	5aa	51	94
2	Ph	1a	Ph	2a	1	50	5aa	98	98
3	Ph	1a	Ph	2a	0.5	50	5aa	72	98
4 ^d	Ph	1e	Ph	2a	5	50	5ea	84	94
5	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	1f	Ph	2a	1	50	5fa	97	98
6	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	1g	Ph	2a	1	50	5ga	74	97
7 ^e	<i>m</i> -OMe-C ₆ H ₄	1h	Ph	2a	1	80	5ha	77	95
8 ^e	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	1i	Ph	2a	1	80	5ia	81	94
9	3,4-methylenedioxy	1j	Ph	2a	5	50	5ja	56	99
10	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	1k	Ph	2a	1	50	5ka	98	97
11	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	1k	Ph	2a	0.25	50	5ka	83	97
12	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	1l	Ph	2a	5	50	5la	51	94
13	Me	1m	Ph	2a	5	50	5ma	97	80
14	ⁱ Pr	1n	Ph	2a	5	50	5na	63	92
15	Ph	1a	1-cyclohexenyl	2b	1	50	5ab	58	96

^a1: 0.2 mmol, 2: 0.4 mmol. ^bIsolated yield. ^cTHF was used as solvent instead of *n*-hexane. ^dMorpholine thioamide was used instead of *N,N*-dimethylthioamide. ^e*n*-Heptane was used as the solvent instead of *n*-hexane.



する末端アルキンのプロトン移動型触媒的不斉共役付加反応は、メルドラム酸共役オレフィン、エノン、エナール、ニトロオレフィンといった比較的求電子性の高い基質に限定されていた。我々は、チオアミドのソフトなLewis塩基性に着目し、ソフトLewis酸/ハードBrønsted塩基協奏触媒を用いる事により、同様にソフトなLewis塩基性を有する末端アルキン**2**の同時活性化・脱プロトン化が進行し、低い求電子性を有する α,β -不飽和チオアミド**1**においても共役付加反応が進行すると予測した。ソフトなLewis酸として[Cu(CH₃CN)₄]PF₆/(R)-3、ハードなBrønsted塩基としてLi(OC₆H₄-*p*-OMe)に対し、さらにハードなLewis塩基であるフォスフィンオキシド**4**を添加したソフトLewis酸/ハードBrønsted塩基/ハードLewis塩基協奏触媒が高い触媒活性を示すことを見だし、種々の α,β -不飽和チオアミド**1**と末端アルキン**2**のプロトン移動型触媒的不斉共役付加反応が*n*-hexane中50°Cにて円滑に進行した (Table 1)¹。本反応において、中間体であるCu-



チオアミドエノラートが続く触媒サイクルにおいて Brønsted 塩基として働くことが明らかとなり、mesitylcopper/(*R*)-**3** からなる簡略化した触媒系においても、基質間のプロトン移動により高いエナンチオ選択性で反応が進行する事を見いだした (Scheme 2)。生成物中のチオアミド官能基は、対応するチオエステル、アミド、ケトン、アミン、β-ケトエステルへと容易に変換可能で、G タンパク共役型受容体アゴニストである AMG 837 の不斉合成にも応用可能である (Figure 1)^{2,3}。

α,β-不飽和チオアミド求電子剤 **1** を軸とする同時活性化機構による不斉共役付加反応として、同様にソフト Lewis 塩基性を有するアリルシアニド **6** に注目した。比較的低い酸性度を有する求核剤前駆体である **6** の効率的脱プロトン化は、同様のソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏触媒による特異的活性化により容易に進行し、反応系中で生成する活性求核剤である Cu-アリルシアニド種の近傍において、**1** の同時活性化による効率的な C-C 結合形成が期待できる。種々検討を行ったところ、[Cu(CH₃CN)₄]PF₆/(*R*)-**7**/Li(OC₆H₄-*p*-OMe) に Ph₃P=O を添加した触媒が高い活性を示し、様々なα,β-不飽和チオアミド **1** との反応において **6** のγ-位選択的に不斉共役付加反応が酢酸エチル中 0 °C にて進行し、生成物 **8** におけるオレフィンの幾何異性は *Z* 体が優先した (Table 2)。本反応において、極わずかながらイソチアゾール体 **9** の副生が確認された。本触媒系を元に、**9** の生成条件の最適化を行ったところ、Cu 当量の低減には酸化剤が必須であることが判明し (Table 3)、生成物 **8** からの Cu-チオアミドエノラート形成とニトリルへの分子内付加反応に続き、Cu の酸化還元機構による S-N 結合形成の進行が示唆され、種々の基質においてイソチアゾール体の生成が確認された。α,β-不飽和チオアミド **1o** とアリルシアニド **6** より、one-pot での **9o** の不斉合成も可能であり、Cu のソフトな Lewis 酸性と酸化還元機構を利用した 3 つの結合形成がなされている (Scheme 3)。

Table 2. Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to α,β-Unsaturated Thioamides^a

entry	thioamide 1 R	product	temp (°C)	time (h)	yield ^b (%)	ee (%)
1	Ph 1o	8o	0	2	81	97
2 ^c	Ph 1o	8o	0	3	87	97
3	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ 1p	8p	0	9	77	87
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ 1q	8q	0	3.5	85	97
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ 1r	8r	0	1.5	81	98
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ 1s	8s	0	3	82	97
7	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ 1t	8t	0	3	82	97
8	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ 1u	8u	40	24	63	89
9 ^d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ 1v	8v	40	24	43	99
10 ^e	3-pyridyl 1w	8w	0	3	40	93
11	Me 1x	8x	0	21	83	99
12 ^d	^t Pr 1y	8y	40	20	80	99
13 ^d	ⁱ Hex 1z	8z	40	21	64	98

^a**1a**: 0.2 mmol, **2**: 0.2y mmol. ^bDetermined by ¹H NMR analysis with 2-methoxynaphthalene as an internal standard. ^cThe reaction without [Cu(CH₃CN)₄]PF₆/(*R*)-**7**. ^dThe reaction without Li(OC₆H₄-*p*-OMe).

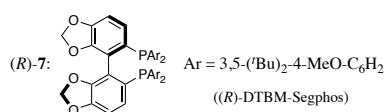
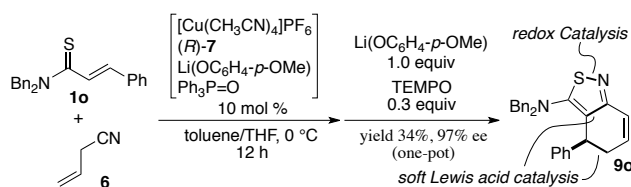


Table 3. Intramolecular Cyclization of **8o** to Isothiazole **9o**^a

entry	CuOTf (x mol %)	oxidant	time (h)	yield ^b (%)
1	50	—	16	98
2	10	—	16	16
3	30	O ₂ atmosphere 1 atm	16	6
4	10	TEMPO 1.1 equiv	24	73 ^c
5	10	NMO 1.1 equiv	24	36
6	10	pyridine <i>N</i> -oxide 1.1 equiv	24	33
7	10	TEMPO 0.1 equiv	24	69 ^c
8	0	TEMPO 1.1 equiv	24	0

^a**3a**: 0.2 mmol ^bDetermined by ¹H NMR analysis with 2-methoxynaphthalene as an internal standard. ^cIsolated yield.



References:

- 1) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275. 2) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 952.
- 3) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* In press.