

# 酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いる aza-Morita-Baylis-Hillman反応

*Chiral Acid-Base Organocatalysts for aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions*

大阪大学 産業科学研究所 教授 笹井 宏明

Hiroaki Sasai (Professor)

助手 滝澤 忍

Shinobu Takizawa (Assistant Professor)

特任助手 松井 嘉津也

Katsuya Matsui (Specially Appointed Assistant Professor)

*The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University*

## 1. はじめに

aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とイミンとの付加反応である<sup>1)</sup>。図1に示すようにaza-MBH反応では、アミンやホスフィンのようなルイス塩基を触媒として用いると、触媒と $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とのMichael反応(1,4-付加反応)によって生じるエノラートIがイミンとMannich反応することにより炭素-炭素結合が生成する。この中間体IIから触媒が逆Michael反応により再生すると、高度に官能基化された生成物が得られる。

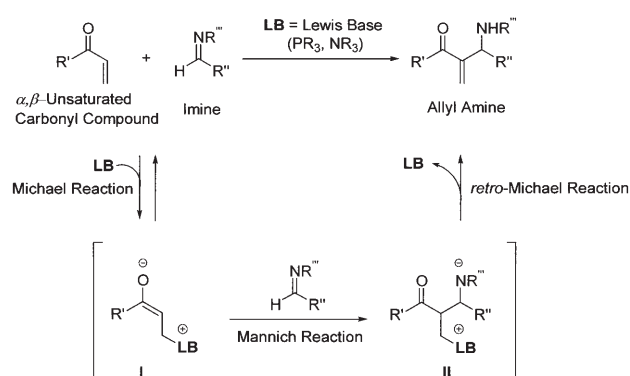


図1 aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応

aza-MBH反応では、生成物としてカルボニル基、アミノ基、オレフィン部位を有する化合物が得られるため、近年、不斉反応への展開が活発に検討されている。中でも、金属を含まない有機分子触媒は<sup>2)</sup>、安定で触媒活性を失いにくく生成物への金属の混入を回避できることからグリーンケミストリーの観点からも注目されており、多くの研究者がaza-MBH反応に有効な有機分子触媒の開発に取り組んでいる。

1999年、畑山らは、天然アルカロイド誘導体である $\beta$ -イソクプレジン( $\beta$ -isocupreidine,  $\beta$ -ICD)がMorita-Baylis-Hillman (MBH) 反応において高い触媒活性を示すことを初めて明らかにし<sup>3)</sup>、2003年には、 $\beta$ -ICDがaza-MBH反応においても有効であることを報告している(図2、式1)<sup>2a)</sup>。畑山らのMBH反応では、アクリル酸1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピル(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl acrylate, HFIPA)のような活性エステルが反応促進には必須である。しかしながら、イミンを反応基質とするaza-MBH反応では、メチルビニルケトンやアクリル酸メチルのような $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物でも高エナンチオ選択的に反応が進行することがShiらにより報告されている(式2)<sup>2b)-2c)</sup>。Adolfssonらは、ルイス酸であるTi(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>を2 mol%添加して、反応系内でアルデヒドからイミンを調製することで、目的付加体を化学収率良く得ているものの、そのエナンチオ選択性は中程度である(式3)<sup>2d)</sup>。

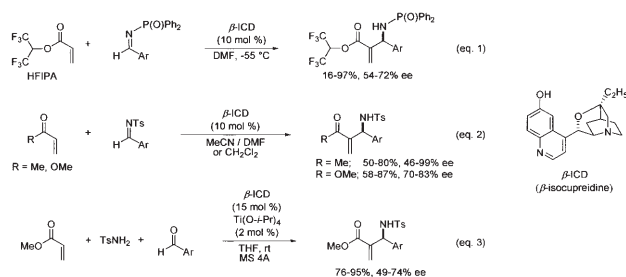


図2 酸-塩基型不斉有機分子触媒  $\beta$ -ICDによるaza-MBH反応

図3に示すように $\beta$ -ICDを触媒とするaza-MBH反応においては、ルイス塩基として第3級アミンが機能している。この際、 $\beta$ -ICDのプレnstेटド酸として機能するフェノール性ヒドロキシ基は、平衡状態にあるエノラートとイミンとの

Mannich反応において、生成する中間体の安定化に寄与し、結果として選択的にS体の生成物を与える。

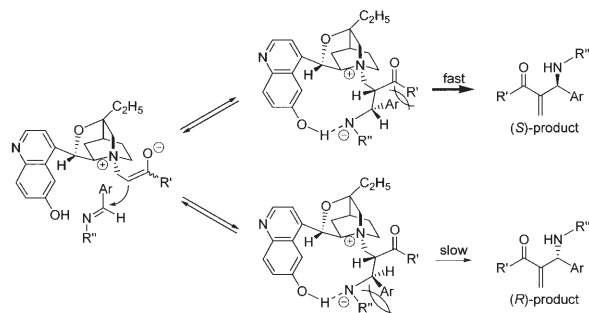


図3 酸-塩基型不斉有機分子触媒  $\beta$ -ICDによるaza-MBH反応

しかしながら、天然アルカロイドである(+)-キニジンを母格とする有機分子触媒では、触媒のデザインおよび両鏡像体の供給に制限がある。

2003年に、Shiらはホスフィノ基を有するルイス塩基触媒として、(*R*)-2'-ジフェニルホスフィノ[1,1']ビナフチル-2-オール((*R*)-2'-diphenylphosphino[1,1']binaphthyl-2-ol)を報告している(図4)<sup>2e)</sup>。非環状 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物を反応基質とした場合、ルイス塩基部位としてジフェニルホスフィノ基が有効であり(式4)<sup>2e)-2f)</sup>、環状 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物の際には、ジメチルホスフィノ基が有効である(式5)<sup>2f)-2g)</sup>。プレンステッド酸であるフェノール性ヒドロキシ基をメチル基で保護すると反応性が著しく低下することから(式6)、キラルなビナフチル骨格3,3'位のプレンステッド酸-ルイス塩基性部位の協調的活性化が触媒的不斉反応促進には重要であると考えられる。

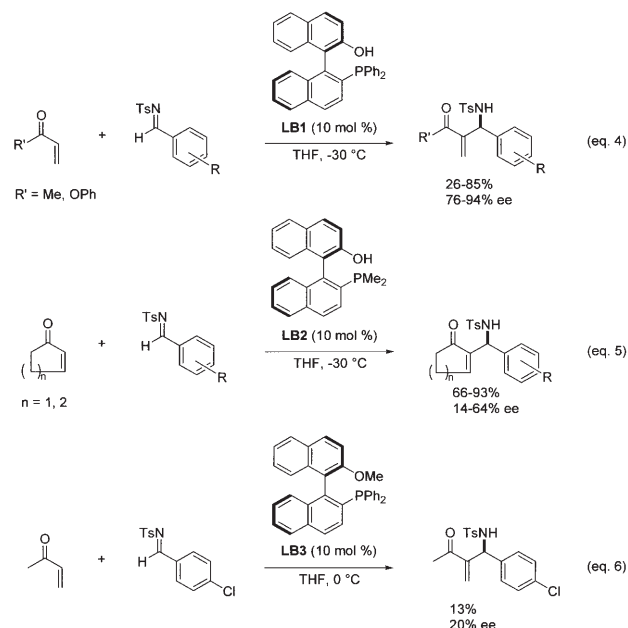


図4 ルイス塩基としてホスフィノ基を有する不斉有機分子触媒

さらにShiらは、2005年には長鎖ペルフルオロ基を6,6'位に導入したルイス塩基触媒LB4およびLB5を報告している(図5)<sup>2h)</sup>。触媒LB5は、LB1よりも高活性であり、高エナンチオ選択性を示す。Shiらは、触媒LB5の回収および再利用の試みとして、超臨界二酸化炭素、またはフッ素系溶媒中でのaza-MBH反応を行っている。しかしながら、超臨界二酸化炭素での反応基質の溶解性、フッ素系溶媒中での触媒LB5の安定性に問題があり、回収再利用は困難であった。

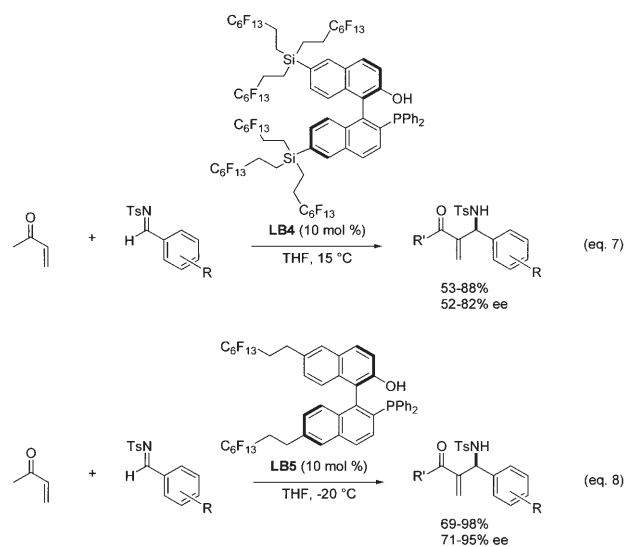


図5 長鎖ペルフルオロ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒

2005年、Jacobsenらはプレンステッド酸としてチオ尿素触媒もaza-MBH反応において、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物の活性化に有効であることを報告している<sup>2i)</sup>。

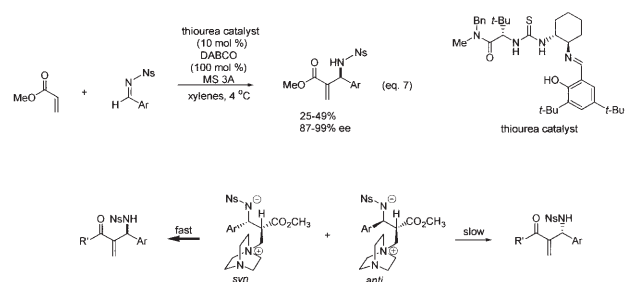


図6 チオ尿素触媒とDABCO触媒によるaza-MBH反応

ルイス塩基である1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, DABCO)を添加物として化学量論量用いることで、高エナンチオ選択的に生成物を得ることに成功しているものの、その化学収率は最高で49%と低かった。速度論解析およびアイソトープ実験から、図6に示すanti-Mannich付加体が安定なため、DABCOの逆

Michael反応が極めて遅く、その結果として生じる速度論的光学分割が高不斉収率および低化学収率の原因と考えられている。またJacobsenらは、aza-MBH反応生成物からの様々な誘導体合成を検討しており、aza-MBH反応生成物のキラル合成素子としての有用性を示している(図7)。

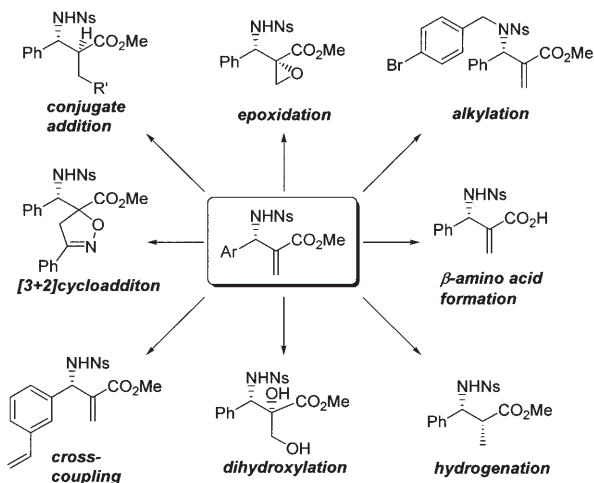


図7 aza-MBH反応付加体から誘導可能なキラル合成素子

## 2. 二重活性化能を有する有機分子触媒の開発

我々は、これまで求核種と求電子種のそれぞれの活性化を異なる二種の金属が行う複合金属不斉触媒を創製している(4a)-(4b)。また、2-ナフトール誘導体の酸化的不斉ホモカップリング反応のように、同一種の二つの基質の活性化に有効な二核バナジウム触媒の開発に成功している(4c)。二重活性化能を有する触媒研究の新展開として、aza-MBH反応に有効な二重活性化能を有する不斉有機分子触媒の開発研究に取り組んだ。本反応に有効な不斉有機分子触媒を構築するには、基質である $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物を活性化する酸性および塩基性部位の不斉骨格への適切な位置への導入が重要と考えられる。そこで図8に示すように、光学活性1,1'-2-ナフトール(1,1'-bi-2-naphthol, BINOL)の3位にスペーサーを介してルイス塩基部位を導入した不斉有機分子触媒をデザインした。BINOLは、様々な不斉反応において高い汎用性を示し、両鏡像体が入手容易な市販化合物である。また、BINOLの3位は、化学修飾が容易であり、様々な官能基を導入することが可能である。本触媒を用いれば、触媒の酸性部位が基質のカルボニル基を活性化することで、ルイス塩基性部位のMichael付加反応と、

これに引き続くMannich反応が促進して、対応する付加体が効率よく得られると考えた。

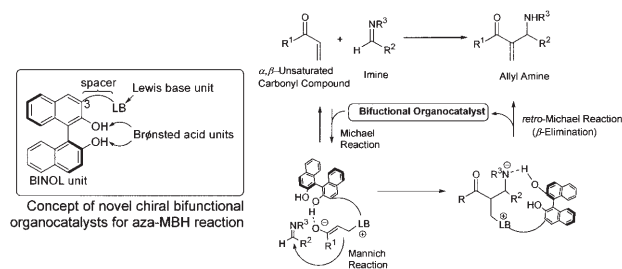


図8 aza-MBH反応において二重活性化能を示す不斉有機分子触媒の開発

### 2-1. アミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発(5a)-(5b)

分子内にルイス塩基部位として、ジメチルアミノピリジル基を有する有機分子触媒の合成を計画し、メチルビニルケトンとイミン誘導体とのaza-MBH反応に適用することで、触媒活性を評価した(表1)。

表1 アミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒によるaza-MBH反応

Entry	Organocatalyst	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	None	48	NR	-
2	(S)-BINOL	48	NR	-
3	2-DMAP <sup>c</sup>	48	NR	-
4 <sup>d</sup>	3-DMAP	48	27	-
5 <sup>d</sup>	4-DMAP	7.5	55	-
6 <sup>d</sup>	(S)-BINOL + 3-DMAP	168	48	3
7 <sup>d</sup>	(S)-BINOL + 4-DMAP	8	60	2
8	<b>1a</b>	168	trace	33
9	<b>1b</b>	168	21	2
10	<b>1c</b>	168	56	2
11	<b>2a</b>	168	41	73
12	<b>2b</b>	168	NR	-
13	<b>2c</b>	168	NR	-

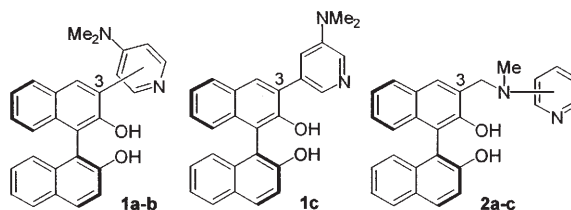
<sup>a</sup>Isolated yield.

<sup>b</sup>Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

<sup>c</sup>10 mol% of (S)-BINOL and 10 mol% of 3- or 4-DMAP were used.

<sup>d</sup>Decomposition of **4a** was observed.

<sup>e</sup>DMAP:Dimethylaminopyridine



**1a**: (S)-3-[4-(dimethylamino)pyridin-2-yl]BINOL

**1b**: (S)-3-[4-(dimethylamino)pyridin-3-yl]BINOL

**1c**: (S)-3-[3-(dimethylamino)pyridin-5-yl]BINOL

**2a**: (S)-3-(N-methyl-N-3-pyridinylaminomethyl)BINOL

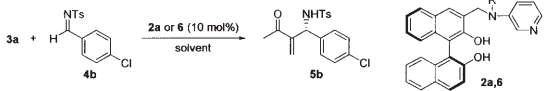
**2b**: (S)-3-(N-methyl-N-2-pyridinylaminomethyl)BINOL

**2c**: (S)-3-(N-methyl-N-4-pyridinylaminomethyl)BINOL

ルイス塩基触媒である2-ジメチルアミノピリジン (2-dimethylaminopyridine, 2-DMAP)、3-ジメチルアミノピリジン (3-dimethylaminopyridine, 3-DMAP)あるいは4-ジメチルアミノピリジン (4-dimethylaminopyridine, 4-DMAP)を用い、反応を検討したところ、3-DMAPと4-DMAPに触媒活性が見られた (entries 3-5)。そこでBINOLの3位に直接ジメチルアミノピリジル基を導入した有機分子**1a-1c**を合成した。しかしながら、**1a-1c**の触媒活性は低かった (Entries 8-10)。次にピリジニルアミノ基をメチレンSpacerを介してBINOLの3位に導入した有機分子**2a-2c**を合成した。有機分子**2a**にのみ触媒活性が見られ、収率41%、73% eeで**5a**を与えた (Entry 11)。有機分子**1a-1c**、**2b**および**2c**に触媒活性が見られないのは、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物を活性化するブレンステッド酸部位およびルイス塩基部位の配置が適切でなく、二重活性化が期待できないためと考えられる。尚、(S)-BINOLと3-DMAPあるいは、(S)-BINOLと4-DMAPの共存下に**3a**と**4a**のaza-MBH反応を行った場合、得られる**5a**はラセミ体であることを確認している (Entries 6-7)。

次に反応溶媒の効果について検討を行った (表2)。

表2 酸-塩基型不斉有機分子触媒の溶媒効果と触媒ベンジル位窒素の置換基効果

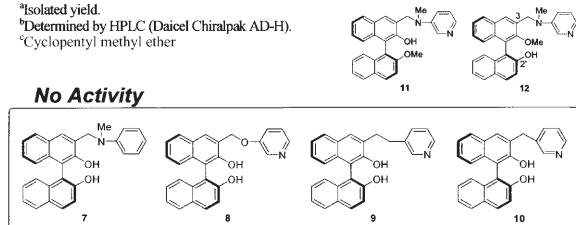


Entry	Organocatalyst	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	R = Me ( <b>2a</b> )	Et <sub>2</sub> O	rt	108	74	72
2	R = Me ( <b>2a</b> )	<i>t</i> -BuOMe	rt	72	92	73
3	R = Me ( <b>2a</b> )	CPME <sup>c</sup>	rt	72	97	78
4	R = Me ( <b>2a</b> )	DME	rt	60	73	68
5	R = Me ( <b>2a</b> )	THF	rt	48	71	59
6	R = Me ( <b>2a</b> )	toluene	rt	24	81	72
7	R = Me ( <b>2a</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	24	quant.	59
8	R = Me ( <b>2a</b> )	CPME:toluene (9/1)	rt	72	93	83
9	R = Me ( <b>2a</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	144	97	90
10	R = <i>i</i> -Pr ( <b>6a</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	60	96	95
11	R = H ( <b>6b</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	240	62	87
12	R = Et ( <b>6c</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	132	90	91
13	R = <i>t</i> -Bu ( <b>6d</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	240	72	83
14	R = Bn ( <b>6e</b> )	CPME:toluene (9/1)	-15	72	quant.	93

<sup>a</sup>Isolated yield.

<sup>b</sup>Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

<sup>c</sup>Cyclopentyl methyl ether



エーテル系溶媒 (Entries 1-5) および toluene (Entry 6) を用いた際に、高エナンチオ選択的に反応が進行し、特に、toluene-CPME (1:9) 混合溶媒を用いた場合に、83% eeで**5b**が得られた (Entry 8)。反応温度を-15°Cにすると**5b**の不斉収率は90% eeまで向上した (Entry 9)。また、

触媒のアミノ基上の置換基を検討したところ、*i*-Pr基を有する**6a**を用いた場合に、**5b**を95% eeで得た (Entry 10)。尚、ピリジル基やアミノ基の役割を解明するために合成した有機分子**7-10**では、活性は全く見られず反応は進行しなかった。また、有機分子**11**と**12**のようにフェノール性ヒドロキシ基を保護すると、2'位保護体**11**において触媒活性の低下が顕著に見られ、反応10日間で**5a**を収率5%、24% eeで与えるにすぎなかった。2位保護体**12**を用いた場合、若干の反応性の低下 (**5a**: 85% yield, 79% ee, 10 days) が確認された。これらの結果は、触媒**6a**の二つのフェノール性ヒドロキシ基のうち、2'位のヒドロキシ基、ならびにアミノ基とピリジル基の両方が反応の促進とエナンチオ選択性の発現に必須であることを示唆している。2位のヒドロキシ基と触媒のベンジル位窒素は、水素結合により触媒コンホメーションの固定に重要と考えられ、実際、本水素結合による触媒コンホメーションの固定は、分子軌道計算からも支持されている (図9)。

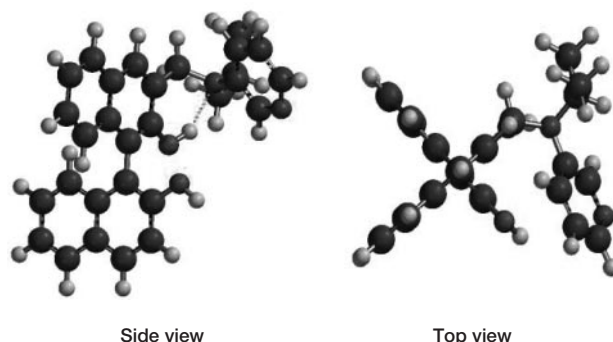


図9 酸-塩基型不斉有機分子触媒6aの分子軌道計算: HF/6-31G\*\*. N-H atomic distance: 2.004 Å; angle between N-H-O bonds: 144.72°.

## 2-2. ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発<sup>5c</sup>

先のアミノピリジル基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒の開発研究から、ルイス塩基部位をビナフチル骨格の3位に固定する際、Spacerのデザインが触媒活性に大きな影響を与えることが明らかとなった。そこで、触媒コンホメーションの固定化を期待し、比較的分子配座の自由度が制限される芳香環をSpacerに、ルイス塩基であるホスフィノ基の導入を計画した。

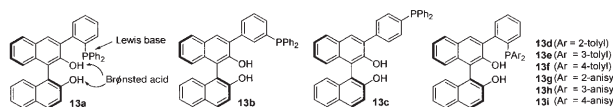
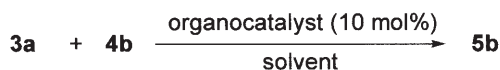


図10 ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒

表3 ホスフィノ基を有する酸-塩基型不斉有機分子触媒によるaza-MBH反応



Entry	Organocatalyst	Solvent <sup>d</sup>	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>13a</b>	THF	0	20	62	70
2	<b>13b</b>	THF	0	18	93	5
3 <sup>d</sup>	<b>13c</b>	THF	0	12	88	1
4	<b>13a</b>	Et <sub>2</sub> O	0	20	44	79
5	<b>13a</b>	DME	0	20	36	67
6	<b>13a</b>	<i>t</i> -BuOMe	0	20	72	82
7 <sup>e</sup>	<b>13a</b>	<i>t</i> -BuOMe	-20	144	90	92
8	None	THF	0	24	NR	-
9	( <i>S</i> )-BINOL	THF	0	24	NR	-
10 <sup>d</sup>	PPh <sub>3</sub>	THF	0	3	70	-
11 <sup>d,f</sup>	( <i>S</i> )-BINOL + PPh <sub>3</sub>	THF	0	4	75	1

<sup>a</sup> 0.5M (substrate concentration of **3a**).

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

<sup>d</sup> Decomposition of **3a** was observed.

<sup>e</sup> Performed in 0.05M (concentration of **3a**).

<sup>f</sup> 10 mol% of (*S*)-BINOL and 10 mol% of PPh<sub>3</sub> were used.

まず、二重活性化能が十分期待できるオルトホスフィノ体**13a**を合成したところ、予想通り高い触媒活性とエナンチオ選択性が確認できた(表3, Entry 1)。比較のために、メタホスフィノ体**13b**ならびにパラホスフィノ体**13c**を合成した。トリフェニルホスフィンのみを用いた場合でも(Entry 10)、反応は効率良く進行することから、**13b**および**13c**では、塩基性部位が酸性部位との協調的活性化に不適切な位置であるため、塩基性部位のみが触媒として機能し、その結果、エナンチオ選択性が低下すると考えられる。反応条件を精査した結果、*t*-BuOMe溶媒中反応温度-20°C、かつ高希釈条件0.05 Mにて反応を行うと**5b**が収率90%、92% eeで得られた(Entry 7)。さらなる触媒活性の向上を期待して様々なオルトホスフィノ体**13d-13i**を合成したものの、触媒活性が低下するのみで(化学収率<80%, 不斉収率<88% ee)、合成した中では、**13a**が最も高い触媒活性を示した(図10, 表3)。

反応基質の一般性について、先のアミノピリジル基を有する触媒**6a**の結果と共に表4に示す。我々の開発した酸-塩基不斉有機分子触媒**13a**および**6a**は、電子吸引性、電子供与性いずれの置換基を有するイミン誘導体**4**においても、高化学収率、高不斉収率で目的生成物**5**を与える。一方、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物としては、メチル、エチル、フェニルビニルケトンおよびアクロレインが適応可能である。興味深いことに、**13a**と**6a**は、共に(*S*)-BINOL骨格を持つ有機分子触媒であるものの、生成物**5**の絶対配置は、**13a**からはS体が、**6a**からはR体が得られる。我々の触媒反応では、生成物の逆aza-MBH反応はおきていないことを確認している。したがって、生成物の不斉

発現は、エノラートとイミンとのMannich反応における触媒活性部位の不斉環境に起因すると考えられる。現在、本選択性の詳細を解析している。

表4 酸-塩基型不斉有機分子触媒の基質一般性

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	6a <sup>a</sup>			6a <sup>b</sup>		
			Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup> of <b>5</b>	ee (%) <sup>c</sup> of <b>5</b>	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup> of <b>5</b>	ee (%) <sup>c</sup> of <b>5</b>
1	Me ( <b>3a</b> )	Ph ( <b>4a</b> )	216	97	87	168	93	87
2	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4b</b> )	144	90	92	60	96	95
3	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4c</b> )	168	quant	89	72	95	93
4	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4d</b> )	96	87	92	36	93	94
5	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4e</b> )	144	91	78	60	quant	91
6	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4f</b> )	240	82	89	192	90	90
8	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4g</b> )	192	quant	93	120	97	93
10	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4h</b> )	216	90	95	132	93	94
12	Me ( <b>3a</b> )	<i>o</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4i</b> )	144	96	92	84	92	62
13	Me ( <b>3a</b> )	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4j</b> )	144 <sup>d</sup>	92	73	24	94	86
14	Me ( <b>3a</b> )	<i>m</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4k</b> )	168	87	77	72	93	93
15	Me ( <b>3a</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	96 <sup>d</sup>	93	88	12	91	91
16	H ( <b>3b</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	72 <sup>d</sup>	95	83	36	95	94
17	Et ( <b>3c</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	144 <sup>d</sup>	87	89	96	88	88
18	Ph ( <b>3d</b> )	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>4l</b> )	192 <sup>d</sup>	85	84	192	91	58
19	Me ( <b>3a</b> )	2-furyl ( <b>4m</b> )	72	93	94	48	quant	88
20	Me ( <b>3a</b> )	1-naphthyl ( <b>4n</b> )	360	85	90	288	88	88
21	Me ( <b>3a</b> )	2-naphthyl ( <b>4o</b> )	192	91	89	108	94	70

<sup>a</sup> Reaction time, isolated yield and ee were obtained by using **6a**, **13a** under optimal conditions.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H or OD-H).

<sup>d</sup> Performed at -40°C.

<sup>31</sup>P NMRより**13a**は、(*S,S*)-**13a**と(*S,R*)-**13a**の平衡状態((*S,S*)-**13a** : (*S,R*)-**13a** = 1 : 2)にあることを確認している。尚、(*S,S*)-**13a**と(*S,R*)-**13a**の帰属は、別途合成した単離可能なナフチル-ピナフチル骨格を持つ(*S,S*)-**14a**および(*S,R*)-**14a**との比較により決定した。有機分子触媒**13a**のナフチル-フェニル骨格の軸回転の役割を明らかにするために、(*S,S*)-**14a**および(*S,R*)-**14a**を**3a**と**4b**とのaza-MBH反応に適用し、比較検討を行った。その結果、反応は、(*S,S*)-**14a** > **13a** > (*S,R*)-**14a**の順に速く、エナンチオ選択性は、**13a** > (*S,R*)-**14a** > (*S,S*)-**14a**の順に高かった(表5)。反応速度の差は、2位の酸性部位である

表5 酸-塩基型不斉有機分子触媒**13a**, **14a**, **15a-15c**を用いるaza-MBH反応

Entry	Organocatalyst	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	( <i>S,S</i> )- <b>14a</b>	108	88	41 ( <i>S</i> )
2	<b>13a</b>	144	90	92 ( <i>S</i> )
3	( <i>S,R</i> )- <b>14a</b>	216	75	65 ( <i>S</i> )
4 <sup>c</sup>	<b>15a</b>	144	NR	-
5 <sup>c</sup>	<b>15b</b>	86	5	63 ( <i>S</i> )
6 <sup>c</sup>	<b>15c</b>	48	95	61 ( <i>R</i> )

(*S,S*)-**14a** -11.54 ppm (<sup>31</sup>P NMR)  
(*S,R*)-**14a** -9.76 ppm (<sup>31</sup>P NMR)  
**15a**: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me  
**15b**: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
**15c**: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me

フェノール性ヒドロキシ基と塩基性部位であるホスフィノ基の水素結合による安定化が原因と考えられる。以上の結

果から我々は、図11に示すような触媒反応機構を提唱している。すなわち、より高い不斉収率でMannich反応を促進する(S,R)-form中間体IIからMannich反応により生じたIIIが、よりルイス塩基部位が逆Michael反応しやすい(S,S)-form中間体IVを経ることにより、生成物を与える機構である。尚、プレnstेटド酸部位である2,2'位フェノール性ヒドロキシ基の効果については、2位保護体15bには、活性がほとんど見られず、2'位保護体15cでは逆配置の生成物が得られることから、高エナンチオ選択性発現には、2つのプレnstेटド酸部位が必要であることが明らかとなっている。

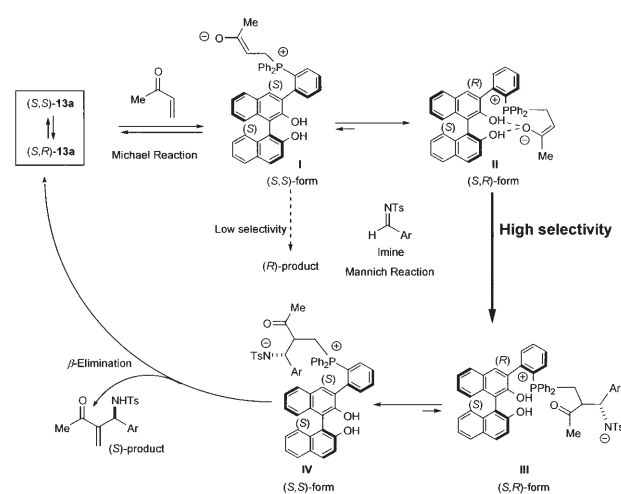


図11 酸-塩基型不斉有機分子触媒13aを用いるaza-MBH反応の推定反応機構

#### 4. まとめ

以上のように、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とイミンとの炭素-炭素結合形成反応であるaza-MBH反応に有効な酸-塩基型不斉有機分子触媒について、我々の二重活性化能を有する有機分子触媒の開発研究を中心に紹介した。二重活性化能を有する有機分子触媒は、適切な位置への酸-塩基性部位の固定化が重要であり、スペースのデザインや触媒分子内の水素結合によるコンホメーションの固定化により、触媒活性は飛躍的に高まる。本酸-塩基型不斉有機分子触媒の酸性部位、塩基性部位は、目的とする反応に合わせて選択可能であることからaza-MBH反応だけでなく、他の分子変換反応に応用可能な触媒も開発できると考えられる。触媒活性と分子構造の相関データを基に、より一般性の高い触媒の創製を目指して検討を進めている。

#### 参考文献

- 1) a) P. Perlmutter, C.-C. Teo, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5951-5952; b) D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8001-8062; c) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4653-4670; d) E. Ciganek, *Org. React.*, **1997**, 51, 201-350; e) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 811-892; f) Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *J. Synth. Org. Chem. Jap.*, **2002**, 60, 2-14; g) P. Langer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3049-3052; h) R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3689-3692; i) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16762-16763.
- 2) a) S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3103-3105; b) M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 4507-4510; c) M. Shi, Y.-M. Xu, Y.-L. Shi, *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 1794-1802; d) D. Balan, H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2521-2524; e) M. Shi, L.-H. Chen, *Chem. Commun.*, **2003**, 1310-1311; f) M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3790-3800; g) M. Shi, C.-Q. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1385-1391; h) M. Shi, L.-H. Chen, W.-D. Teng, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1781-1789; i) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1701-1708; j) M. Shi, G.-L. Zhao, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1205-1219; k) M. Shi, L.-H. Chen, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, 77, 2105-2110; l) Y.-H. Liu, L.-H. Chen, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 973-979.
- 3) Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10219-10220.
- 4) a) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1236-1256; b) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1943-1946; c) H. Somei, Y. Asano, T. Yoshida, S. Takizawa, H. Yamataka, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1841-1844.
- 5) a) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3680-3681; b) K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 578-583; c) K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, *Synlett*, **2006**, 761-765.