第三級カルボカチオンの立体制御による エナンチオ収束型触媒的 S_N1 反応

佐古 真

Enantioconvergent Catalytic S_N1 Reaction by Stereocontrol over Tertiary Carbocations

Makoto Sako

Carbocation chemistry is one of the most fundamental fields in organic chemistry. However, the use of carbocations as intermediates in asymmetric synthesis has remained an underdeveloped area due to the difficulty of controlling the enantiofacial selectivity of the carbocation. This article overviews recent synthetic strategies for enantiocontrol over tertiary carbocations.

カルボカチオンは、1901年に Norris と Kehrman, Wentzel らの両グループによって独立して発見された¹⁾。S_N1 反応に代表されるように、有機合成においてもカルボカチオンを経る反応は頻繁に見受けられるものの²⁾、不斉合成における中間体としてのカルボカチオンの利用はいまだ発展途上である。カルボカチオンに対する立体選択性の発現機構の代表的な例として、キラルアニオンとのイオン対の形成が挙げられる(図 1A, B)³⁾。しかしながら、これらのアプローチの大部分は第二級カルボカチオンを経由する反応において報告されており⁴⁾、第三級カルボカチオンに対するエナンチオ選択性の制御を達成している例はわずかである⁵⁾。最近、Jacobsen は不斉有機分子触媒とカウンターアニオンの相互作用を利用し(図 1B)、また Carreira は、反応基質のカルボカチオン種がキラルイリジウム触媒へ配位した中間体を活用し(図 1C)、第三級カルボカチオンの立体制御を達成したので、本稿で紹介したい。

Fig. 1 Stereocontrol over carbocations.

1. 酢酸プロパルギルの不斉アリル化反応

2018年に Jacobsen らは、キラルな水素結合ドナー触媒と強いルイス酸の相乗効果によるエナンチオ収束型の触媒的 S_N1 反応を見出し、第四級立体中心の構築に成功した(スキーム 1)⁶⁾。スクアラミド 1a を不斉触媒とし TMSOTf の共存下、ラセミ体の酢酸プロパルギル 2a とアリルトリメチルシランを反応させると、不斉四級炭素を有する 3a が高収率かつ高エナンチオ選択的に得ら

れ、副生成物 4a はほとんど観測されなかった。また、触媒非存在下では 3a と 4a の化学選択性は発現せず、水素結合ドナー性をもたない触媒 1b を用いた場合には、3a はラセミ体として得られた。

Scheme 1 Asymmetric allylation of propargyl acetates.

本反応では、1a と TMSOTf から発生する有機イオン対 A が 2 を活性化し、第三級カルボカチオン中間体 B が形成する(スキーム 2)。このカルボカチオン B の対ア

Scheme 2 Proposed mechanism for the asymmetric allylation.

ニオン (^-OTf) と **1a** が水素結合を介して不斉環境を構築し、続くアリルトリメチルシランの求核攻撃において不斉誘起される。本エナンチオ収束型 S_N1 反応は、新たな不斉四級炭素の構築法として注目に値する。

2. 第三級アルコールの不斉還元的脱酸素反応

2019年にCarreiraらは、キラルイリジウム触媒に対する反応基質の配位^{7a)}を活用し、第三級カルボカチオン上での立体制御を達成した^{7b)}。本反応では、ラセミ体のアレニルアルコール**5a**を出発物質とし、キラルイリジウム触媒とカルボカチオン発生促進剤として $Bi(OTf)_3$ の存在下、ヒドリド還元剤**6**と反応させることにより対応する**8a**を得た(スキーム3)。位置異性体**9a**や副生成物**10a**の生成はほとんど確認されず、また $Bi(OTf)_3$ の非存在下では全く反応は進行しない。

Scheme 3 Asymmetric Ir-catalyzed reductive deoxygenation of tertiary alcohols.

本触媒反応の不斉誘起の鍵は、アレン末端部位がイリジウムに配位した η^2 -Ir(I)種**D**の形成であり(スキーム4)、本錯体の形成はX線結晶構造解析などにより支持されている^{7a)}。中間体**D**から $Bi(OTf)_3$ あるいは**6**・HOTfの作用により S_N1 型のイオン化過程が進行し、カルボカチオン中間体**E**が発生する。続くヒドリドの求核攻撃がエナンチオ決定段階である。反応機構研究からヒドリドの付加は不可逆であり、速度論的光学分割も観測されていないことから生成物のキラリティーは触媒に

Scheme 4 Proposed mechanism for the asymmetric Ir-catalyzed reductive deoxygenation.

より制御されている。本反応は、触媒的かつエナンチオ選択的な第三級アルコールの還元的脱酸素反応の初めての例である。

おわりに

本稿では、最近報告されたエナンチオ収束型触媒的 S_N1 反応について紹介した。いずれの手法も触媒と活性化剤との相乗効果を巧みに扱っている。今後、第三級カルボカチオンの面選択性の制御法としてさらに発展し、これまでに困難であった複雑な不斉四級炭素の構築などへの展開が期待される。

文 献

- (a) J. Norris, *Am. Chem. J.*, **25**, 117(1901); (b) F. Kehrman, F. Wentzel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **34**, 3815(1901)
- R. R. Naredla, D. A. Klumpp, *Chem. Rev.*, **113**, 6905(2013)
- Selected reviews: (a) K. Bark, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 534(2013); (b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.*, **114**, 9047(2014)
- Selected reports: (a) M. Terada, Y. Ota, F. Li, Y. Toda, A. Kondoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 11038(2016); (b) M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiressei, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 3732(2011); (c) Y. Ota, A. Kondoh, M. Terada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 13917(2018)
- (a) M. Braun, W. Kotter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 514(2004); (b) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1910(2015); (c) L. A. Leth, L. Næsberg, G. J. Reyes-Rodríguez, H. N. Tobiesen, M. V. Iversen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 12687(2018)
- A. E. Wendlandt, P. Vangal, E. N. Jacobsen, *Nature*, **556**, 447(2018)
- (a) D. A. Petrone, M. Isomura, I. Franzoni, S. L. Rössler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 4697(2018); (b) M. Isomura, D. A. Petrone, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 4738(2019)

(2019年9月20日受理)

佐古 真 大阪大学産業科学研究所・助教 博士(理学)

〔研究室主宰者〕 笹井宏明教授

〔経歴〕 2017年大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了(指導教官: 笹井宏明), 同年4月より現職。〔研究テーマ〕 有機合成, 触媒的不斉合成。

〔連絡先〕 e-mail: sako43@sanken.osaka-u.ac.jp