

## 論文の内容の要旨

論文題目 抗真菌剤および1,2-ジアミンの触媒的不斉合成に関する研究

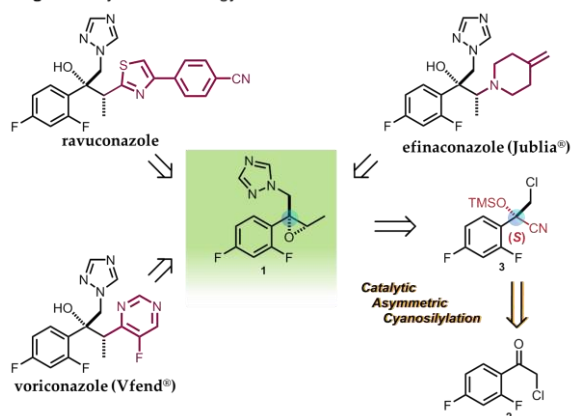
氏名 田村 圭司

### 1. 触媒的不斉シアノシリル化を活用したトリアゾール系抗真菌剤の合成

トリアゾール系抗真菌剤は、ハイリスクな急性アスペルギルス症だけではなく、爪白癬といった日常に潜む真菌症に対しても临床上広く用いられている重要な薬剤である。First-in-class のフルコナゾールは、アスペルギルス属に対する抗真菌活性が乏しいこと、及びフルコナゾール耐性カンジダ属が確認されたことから、次世代トリアゾール系抗真菌剤の研究開発が行われてきた。

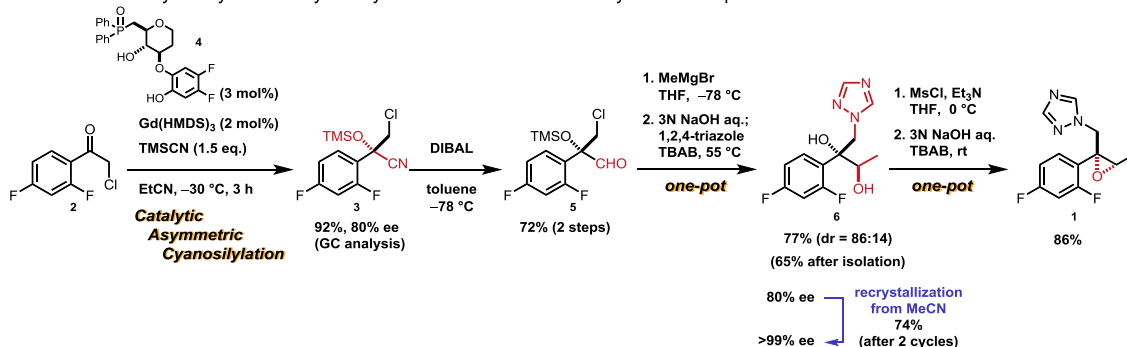
次世代抗真菌剤に共通している部分構造である、2,4-ジフルオロベンゼン、メチル基、1,2,4-トリアゾールを有するエポキシド **1** を鍵中間体に設定し、合成の終盤にて側鎖を導入することで、これら医薬品を短工程で大量合成の可能な戦略を立案した (Figure 1)。エポキシド **1** に存在する 4 置換不斉炭素は、東京大学柴崎研究室で開発された触媒的不斉シアノシリル化 <sup>1</sup> を用いて構築できると考えた。実際、エフィナコ

Figure 1. Synthetic Strategy



ナゾール及びラブコナゾールは、エポキシド **1** を経由して合成されており、エポキシド **1** の迅速合成が鍵となる。本研究に着手した当時、エポキシド **1** の合成研究のなかで、D-乳酸メチルエステルから 6 工程で合成するルートが効率的かつ最短であった<sup>2</sup>。しかし、保護、脱保護といった工程数の増加がこの手法の欠点であり、改良の余地が残されていると考えた。一方、ボリコナゾールの合成は、最終段階での光学分割が必須であることから、より効率的な不斉合成法が求められている<sup>3</sup>。そこで、分子の構築と立体化学の導入を一挙に行うことができる触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応を駆使すれば、次世代抗真菌剤の工程数削減を達成できると考え、研究に着手した。

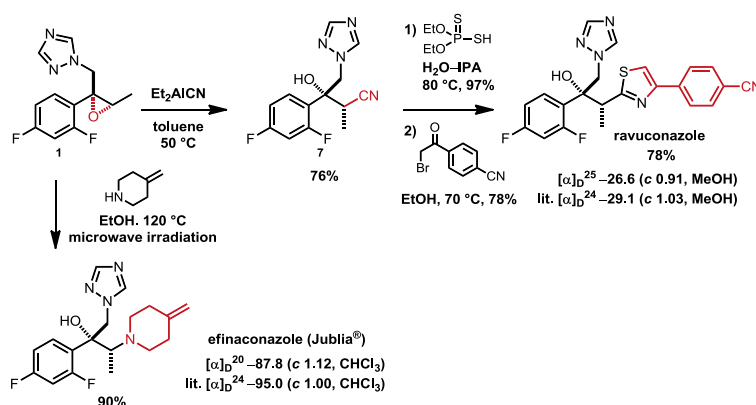
Scheme 1. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketone **2** & Short Synthesis of Epoxide **1**



$\alpha$ -クロロケトン **2** の触媒的不斉シアノシリル化は、3 mol%の不斉配位子 **4**、2 mol%の  $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$  存在下、プロピオニトリル中 $-30^\circ\text{C}$ にて TMS シアニドを作用させることで達成でき、望む立体化学を有するシアノヒドリン **3** を高収率、かつ 80% ee にて得た (Scheme 1)。粗生成物に対して DIBAL 還元を行い、アルデヒド **5** とした後、 $\text{MeMgBr}$  を作用させ、3N NaOH 水溶液で反応を停止し、順次 1,2,4-トリアゾールと TBAB を加え  $55^\circ\text{C}$  に加熱することでワンポットにてジオール **6** を合成した。ジアステレオマーをシリカゲルカラムで分離後、再結晶を 2 回繰り返すことで、光学的に純粋なジオール **6** を得た。得られたジオール **6** に対して、位置選択的なメシル化と分子内エポキシ化をワンポットにて行うことで鍵中間体のエポキシド **1** を入手容易な原料から 4 工程で合成した。

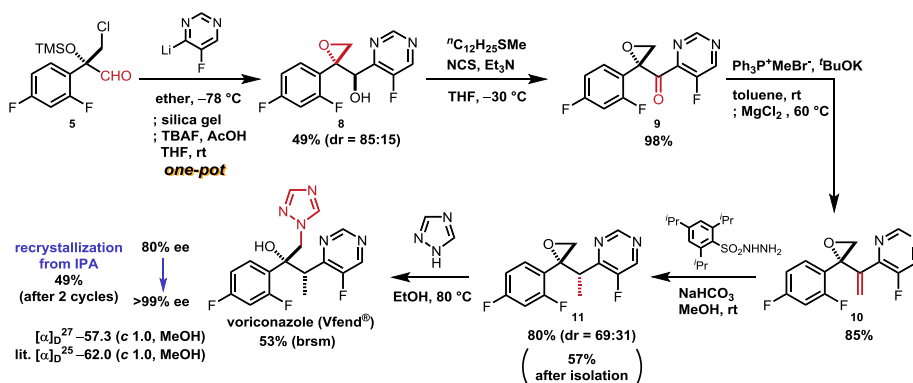
その後、エポキシド **1** を足  
がかりとして、シアノ基の導  
入、続く 2 工程でラブコナゾ  
ールを合成した (Scheme 2)。  
一方、エフィナコナゾールの  
合成は、4-メチレンピペリジ  
ンを加えマイクロウェーブ  
照射下  $120^\circ\text{C}$  で加熱するこ  
とで達成でき、90%の収率で  
目的物を得た<sup>4</sup>。ボリコナゾ  
ールの合成に向けて、エポキシド **1** に対する 5-フルオロピリミジンの導入を種々検討したが、目的物は得られなかった。

Scheme 2. Synthesis of Ravuconazole and Efinazonazole (Jublia)



そこでピリミジ  
ンの導入可能な化  
合物を探索したと  
ころ、アルデヒド  
**5** に対して可能で  
あることが判明し  
た (Scheme 3)。  
4-ブromo-5-フル  
オロピリミジンと

Scheme 3. Synthesis of Voriconazole



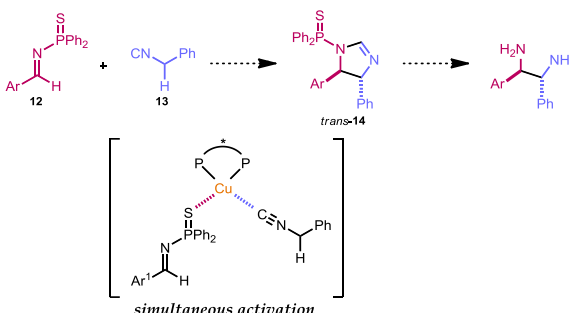
$n\text{BuLi}$  から調製したピリミジン Li 塩を作用させ、シリカゲルによって反応を停止し、順次、TBAF を作用させると、アルデヒドからワンポットにて 49%の収率、85:15 のジアステレオ選択性でエポキシド **8** を得た。エポキシド **8** に対して Corey–Kim 酸化、Wittig 反応によってオレフィン体 **10** を収率良く合成した。その後、スルホニルヒドラジドをジイミド源とした二重結合の還元を行い、80%の収率、約 2:1 のジアステレオ選択性で **11** を得た。最後

の1,2,4-トリアゾールの導入は、エタノール中 80 °C にて 1,2,4-トリアゾールを作用させることで達成でき、ポリコナゾールを 53%の収率 (Based on Recovered the Starting Material) で得た。イソプロピルアルコールから再結晶を 2 回繰り返すことで、49%の回収率で光学的に純粋なポリコナゾールを得ている<sup>5</sup>。

## 2. 触媒的不斉 Mannich 型反応の開発と 1,2-ジアミンの触媒的不斉合成への応用

1,2-ジアリールエチレンジアミンは種々の触媒的不斉反応の配位子として広く用いられているため、現在までにその立体選択的な合成法が数多く報告されている。しかしながら、高価または希少な原料を用いる必要であること、及び光学分割が必要な場合は工程数が多くなるという欠点が存在する。これに対し、

Figure 2. Soft Lewis Acid/Hard Brønsted Base Cooperative Catalyst



イミン **12** に対するイソシアニド **13** の触媒的不斉 Mannich 型反応であれば、一挙に炭素-炭素結合の形成と不斉点の導入を行うことができ、光学活性イミダゾリンを合成できる (Figure 2)。その後、脱保護、加水分解を経れば短工程で 1,2-ジアリールエチレンジアミンを合成できると考え研究に着手した。その際、イソシアニドのソフト Lewis 塩基性に着目し、微生物化学研究所柴崎研究室で開発されたソフト Lewis 酸・ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒を駆使することで、酸性度の低いベンジルイソシアニドでも脱プロトン化が進行し、同時活性化機構を経て対応する光学活性イミダゾリン **14** が得られると考えた。

ベンズアルデヒドから誘導されるイミン **12a** とベンジルイソシアニド **13** を用い検討を開始した (Table 1)。金属に MesCu を用い、種々の不斉配位子を検討した結果、(R,R<sub>p</sub>)-Ph-Taniaphos を用いたとき、56% ee で *trans*-**14a** を得た (Entry 1)。-40°Cの低温下でも反応は進

Table 1. Initial Screening<sup>a</sup>

Entry	Metal	Ligand	Base	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> )	ee (%) ( <i>trans</i> , <i>cis</i> )
1	MesCu	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos	none	rt	24	92	64:36	56, 58
2	MesCu	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos	none	-40	48	71	64:36	61, 62
3	MesCu	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos (5 mol%)	none	-40	48	82	67:33	67, 70
4 <sup>b</sup>	MesCu	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos (5 mol%)	none	-40	48	84	75:25	78, 77
5	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos	KO <sup>t</sup> Bu	rt	24	85	74:26	57, 56
6	[Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> ]PF <sub>6</sub>	(R,R <sub>p</sub> )-Ph-Taniaphos	KO <sup>t</sup> Bu	-40	48	No Reaction		
7	none	none	KO <sup>t</sup> Bu	rt	24	No Reaction		

a) Benzylisocyanide **13** was added to the mixture of Lewis acid and ligand, followed by the addition of imine **12a**.  
b) Inverse addition was applied. (imine **12a** was added prior to benzylisocyanide **13**)

行し (Entry 2)、興味深いことに、(R,R<sub>p</sub>)-Ph-Taniaphos を 5 mol%に減量したところ、収率、及び立体選択性が向上した (Entry 3)。本反応は、Cu(I)と不斉配位子の混合物に対してイソシアニド **13** を添加後、イミン **12a** を加えるという手順を踏んでいる。Entry 4においてイミン **12a** の後にイソシアニド **13** を添加した結果、収率及び立体選択性の向上が確認された。[Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>を Cu(I)ソースとして、<sup>t</sup>BuOK を塩基として用い、室温にて反

応させたところ、Entry 1 とほぼ同等の結果を与えた (Entry 5)。立体選択性向上を目的として  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて反応を行ったが、原料回収となった (Entry 6)。金属及びリガンド非存在下、 $t\text{-BuOK}$  のみを作用させたところ、反応は進行しなかった (Entry 7)。この結果より、 $\text{Cu(I)}$  がイソシアニドに配位することで、 $\alpha$  位の酸性度が向上し、脱プロトン化が進行していると示唆される。

次に基質一般性の検討を行った (Table 2)。電子供与性基を有する基質において、おおむね **14a** と同等の結果を与えた (Entries 1–3)。一方、電子吸引性基を有する基質では、対応するイミンが系中で加水分解を受けやすいため、中程度の収率にとどまっている (Entries 4–6)。本反応条件は複素環を有する

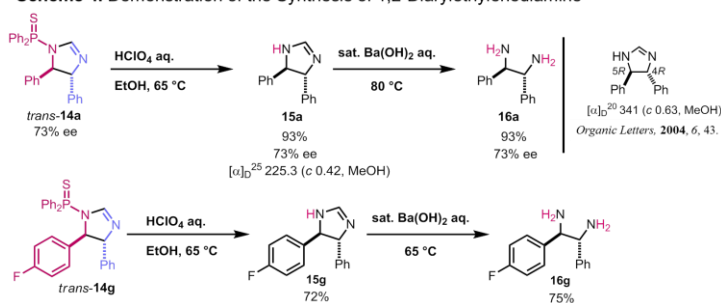
Table 2. Substrate Scope

Entry 1.	 <b>14b</b> : 65% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 66:34 71% ee for <i>trans</i> 77% ee for <i>cis</i>
2.	 <b>14c</b> : 74% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 63:37 79% ee for <i>trans</i> 76% ee for <i>cis</i>
3.	 <b>14d</b> : 79% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 77:23 80% ee for <i>trans</i> 74% ee for <i>cis</i>
4.	 <b>14e</b> : 48% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 67:33 62% ee for <i>trans</i> 71% ee for <i>cis</i>
5.	 <b>14f</b> : 52% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 67:33 67% ee for <i>trans</i> 72% ee for <i>cis</i>
6.	 <b>14g</b> : 67% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 71:29 69% ee for <i>trans</i> 76% ee for <i>cis</i>
7.	 <b>14h</b> : 76% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 77:23 77% ee for <i>trans</i> 68% ee for <i>cis</i>
8.	 <b>14i</b> : 76% dr ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) = 77:23 74% ee for <i>trans</i> 68% ee for <i>cis</i>

基質にも適用可能であり、良好な結果で対応するイミダゾリンを与えた (Entries 7, 8)。

*trans*-**14a** に存在するチオホスフィニル基は酸性条件下、容易に脱保護可能であり、イミダゾリン **15a** を高収率で得た (Scheme 4)。この時点で、文献既知化合物とスペクトルデータを比較することにより、絶対立体化学を決定している。その後、塩基性条件下

Scheme 4. Demonstration of the Synthesis of 1,2-Diarylethylenediamine



にて加水分解を行い、1,2-ジフェニルエチレンジアミン **16a** へと誘導した。なお、酸性および塩基性条件下にてラセミ化は確認されていない。さらに *p*-F 置換の *trans*-**14g** に対しても同様の条件に附すことで、非対称な新規の 1,2-ジアリールエチレンジアミン **16g** へと導くことができる<sup>6</sup>。

#### [参考文献]

- Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7412.
- Wei, C. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 716.
- Pettman, A. J. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 28.
- Tamura, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3272.
- Tamura, K.; Furutachi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11396.
- Tamura, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 14, 3026.