

論文の内容の要旨

ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の 不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開

川戸 勇士

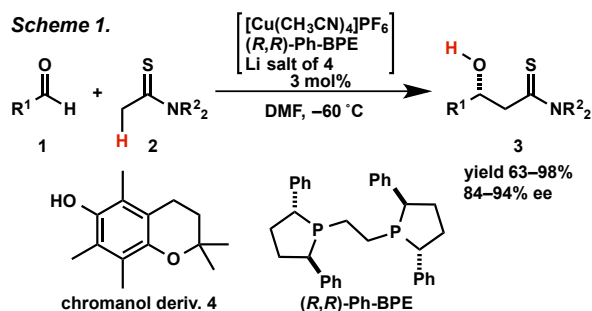
【序論】

触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、医薬品や生理活性天然物などの重要有機化合物の基本炭素骨格を効率的かつ立体選択的に構築する最も強力な手段となる。昨今の環境調和型有機合成の重要性を鑑みると、上記反応を基質間のプロトン移動のみによる完全原子効率の反応形式で達成し、多くの化学反応に付随する副生成物等による環境負荷を最小限に抑制することが望まれる。一方で、本反応形式は基質の脱プロトン化によるカルボアニオンを反応系中で触媒的に生成させることが鍵となり、それゆえ必然的に高い酸性度を有する基質に限定された反応開発が展開されてきた。これらの現状を踏まえ、私が所属する柴崎正勝研究室ではソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を駆使することで、従来、比較的低い酸性度を有するため基質としての適用が困難であったアルキン、チオアミド、あるいはニトリルのようなソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質群の特異的活性化を基盤とした、プロトン移動型触媒的不斉 C-C 結合形成反応の開発に取り組んでいる。

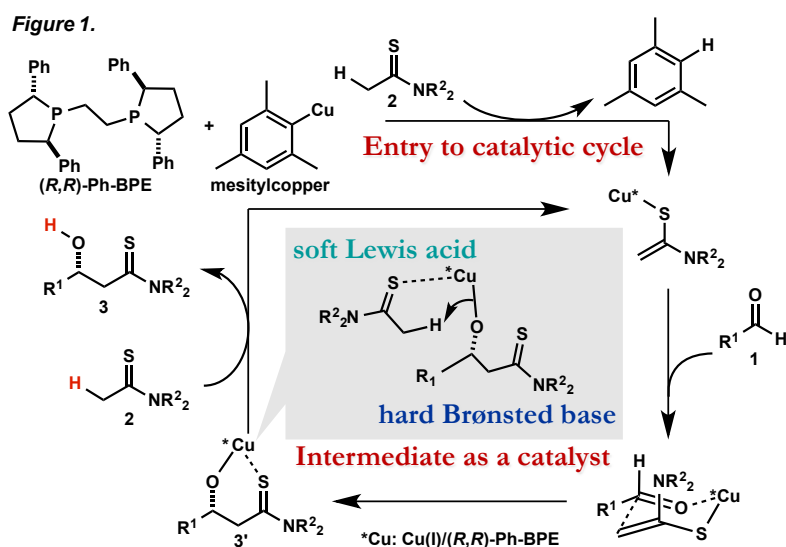
【本論】

チオアミドの触媒的不斉アルドール反応を利用するアトルバスタチンの不斉合成研究

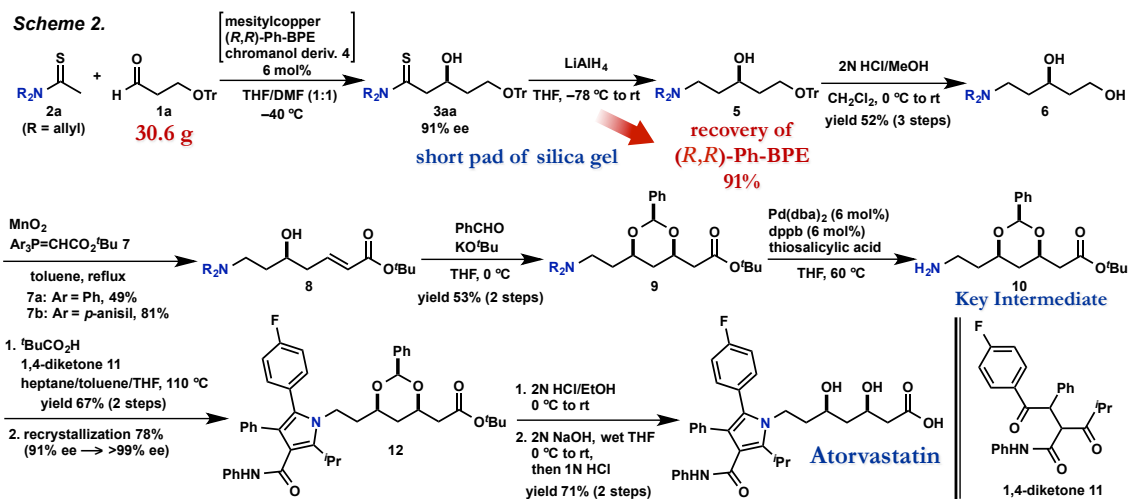
柴崎研究室では、チオアミドの特異なソフト Lewis 塩基性に着目し、1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子 $(R,R)\text{-Ph-BPE}$ 、クロマノール誘導体 **4** のリチウム塩 LiOAr から構成される、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を用いたチオアミドを求核種前駆体とするプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を報告している (Scheme 1)。本触媒系を用いることで、自己縮合が常に問題となる直鎖脂肪族アルデヒドに対する反応においてもチオアミドを選択的にエノラート化し、基質間のプロトン移動のみで高立体選択的に望みのアルドール体を与えることに成功し



ている。さらなる触媒条件の検討を進める中で、私はハード Brønsted 塩基 LiOAr の調製を必要としない、市販のメシチル銅と Ph-BPE の簡便な混合で調製可能な改良型触媒が本不斉アルドール反応に極めて有効であることを突き止めた。系中で生成する銅アルドラート中間体 **3'** がソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏



触媒として機能し、次の触媒サイクルにおいて基質の脱プロトン化を担う効率的なプロトン移動機構で反応が進行することを見出した (Figure 1)。続いて私は本反応の実用性を示すべく、本反応を鍵とする HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン (リピトール®) の不斉合成研究へ展開した (Scheme 2)。円滑な触媒回転を促すプロトン源として有効なクロマノール誘導体 **4** を添加し、アルデヒド **1a** とチオアミド **2a** との不斉アルドール反応の後、Cu/(R,R)-Ph-BPE 錯体を含む粗生成物 **3aa** を未精製のまま THF に溶解し、LiAlH₄ と反応させることで Cu(I) の Cu(0) への還元とチオアミドのアミンへの還元を同時に行い、ショートパッドシリカゲルカラムによる分離精製を行うことでアミノアルコール **5** へ導くとともに (R,R)-Ph-BPE を 91% 回収することに成功した。さらに粗精製物を塩酸処理することで Tr 基を脱保護し、アミノジオール **6** を 3 工程 52% 収率で合成した。続いて、オキシマイケル反応前駆体となる不飽和エステル **8** の合成を目指し、1 級アルコールの酸化と Wittig 反応を同時に行うタンデム反応に注目した。活性二酸化マンガン酸化は通常脂肪族アルコールの酸化はきわめて遅いがホスホラン型の安定イリド共存下では酸化が速やかに進行し、対応するオレフィンが効率的に合成できることが知られている。実際にアミノジオール **6** をイリド **7a** とトルエン還流下で反応させたところ、49% という低収率ながら目的の不飽和エステル **8** が得られた。副生成物の解析を行った結果、不安定な

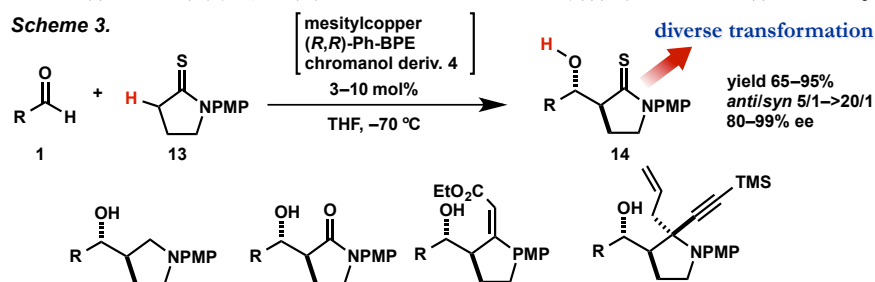


β -ヒドロキシアルデヒド中間体が容易に脱水してしまうことが中程度の収率に留まる主たる原因であることが判明した。そこで、 β -ヒドロキシアルデヒド中間体との速やかな反応が期待される求核性を向上させたリンイリド **7b** を用いて反応を行ったところ、収率が 81%まで改善された。続いてベンズアルデヒドと KO^tBu を用いる分子内オキシマイケル反応により目的の *syn*-1,3-ジオールの構築及び保護を一段階で行い、先のタンデム反応から 2 工程 53%収率でベンジリデンアセタール **9** とした。Pd 触媒を用いて **9** の 3 級アミン部位を脱アリル化し、鍵中間体である 1 級アミン **10** を 6 工程にて合成した。**10** は単離することなくジケトン **11** との Paal-Knorr 反応を行うことができ、再結晶を行うことで光学的に純粋なピロール **12** に導くことができた。酸・及び塩基による加水分解を行いアトルバスタチンの不斉合成を達成した。なお、回収 Ph-BPE を用いて調製した触媒は本アルドール反応において同等の反応成績を示した。Ph-BPE と強固に錯形成している 1 価銅を LiAlH₄ により 0 価に還元することが Ph-BPE 回収に必須であるが、本工程をチオアミドのアミンへの変換工程に組み込むことで別途の回収プロセスを経ない効率的再利用を実現した。

チオラクタムの *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

柴崎研究室ではチオアミドを用いるプロトン移動型触媒的不斉アルドール反応を *syn* 選択的反応に拡張している。一般に *anti* 選択的不斉アルドール反応は、報告例は多いものの余剰のエノラート調製工程・付随する廃棄物の副生を経るなど、環境調和性の低さや試薬調製に困難を伴うことが多く、依然として反応の汎用性及び立体選択性に問題を残し実用的反応はほとんど知られていない。通常アルドール体の *syn/anti* の作り分けはエノラートの *E/Z* 制御により行うが、チオアミドはその立体障害から *E*-エノラート生成が不利とされている。そこで、チオラクタムを求核種前駆体として用いることで *E*-エノラートのみを生成させ、有利な環状遷移状態を経る *anti* アルドール体合成を模索した。*anti* アルドール体を用いる有用分子群合成上の利便性に着目し、改良型触媒による反応の検討を行った。酸化的処理により容易に脱保護可能な *p*-メトキシフェニル基を保護基としたチオラクタム **13** を用いることで、種々の脂肪族アルデヒドに対して望みの *anti* アルドール体 **14** を高収率・高エナンチオ選択的に合成することに成功した。

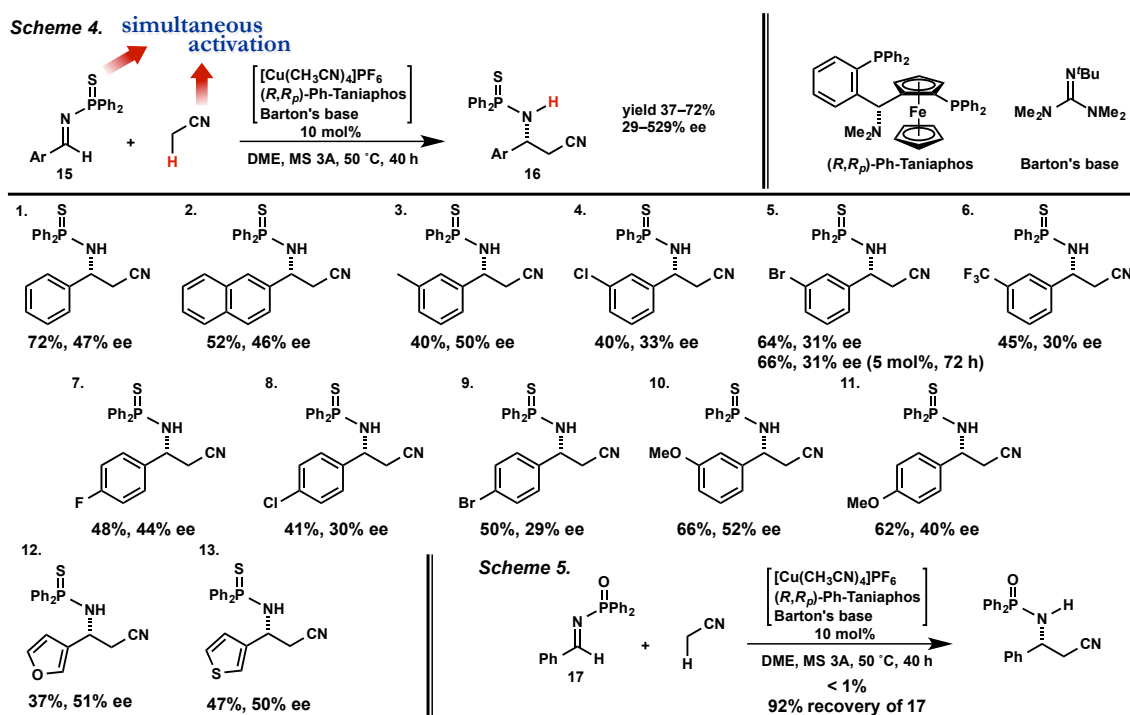
反応生成物 **14** はチオアミドの簡便な官能基変換により種々の有用分子群へ誘導可能である (Scheme 3)。



同時活性化機構によるアルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応の開発

イミン類への α -シアノカルボアニオンの不斉付加反応による光学活性 β -アミノニトリル合成は、生成物のニトリル基が対応するカルボン酸、アミド、アミン等へ容易に変換可能であることから、医薬品をはじめとする含窒素有機化合物群の基本炭素骨格を構築する際の有用な不斉増炭反応である。これまでに、反応系中で触媒的に α -シアノカルボアニオンを生成させる上記反応は数例報告されているが、その多くは穏和な条件下にて求核的活性化が容易な β -シアノカルボニル類及び α -アリールニトリル類に限られていた。通常、溶媒として汎用されるアセトニトリ

ルやプロピオニトリルのような単純アルキルニトリルは、その低い酸性度 (CH_3CN ; $\text{pK}_a = 31.3$ in DMSO) ゆえに、プロトン移動による直接的付加反応への適用は困難でありラセミ反応を含めても報告例は非常に限られている。そこで私はニトリルの持つソフトな Lewis 塩基性に着目し、ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能触媒を駆使することで穏和な条件下にてアセトニトリルの脱プロトン化が進行し、未だ報告例のないアルジミンへのアセトニトリルのプロトン移動型触媒的不斉付加反応が可能となると考えた。種々の反応条件を検討したところ、1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子 (R,R_p)-Ph-Taniaphos、Barton 塩基から構成される触媒を 10 mol% 用いることで、*N*-チオホスフィノイルイミン **15** へのアセトニトリルの不斉付加反応が DME 中 50 °C にて円滑に進行することを見出した。得られた最適条件をもとに種々の芳香族イミンを用いた反応の基質一般性の検討を行った (Scheme 4)。オルト位に置換基を有する基質は極めて低い反応性を示したものの、種々の電子吸引性・電子供与性置換基を有する芳香族イミン、ならびにヘテロ芳香族イミンに対し、中程度の収率、エナンチオ選択性ながら対応する目的生成物 **16** が得られた。本反応は、ソフト Lewis 塩基性官能基を有するイミン **15** を利用することが効果的な反応促進に必須であり、対応する *N*-ホスフィノイルイミン **17** を用いた場合には反応が進行しない (Scheme 5)。活性求核剤である Cu-アセトニトリル種の近傍において求電子剤 **15** の同時活性化がなされ、効率的かつ立体選択的な C-C 結合形成反応が進行していると示唆される。触媒量の低減、収率・エナンチオ選択性の改善が今後の課題となる。



【参考文献】

- Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244.
- Kawato, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6539.
- Kawato, Y.; Chaudhary, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3802.
- Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5554.
- Sureshkumar, D.; Kawato, Y.; Iwata, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3018.
- Kawato, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11227.