

論文の内容の要旨

論文題目 α,β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応および *anti*-選択的なニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬 Anacetrapib の触媒的不斉合成に関する研究

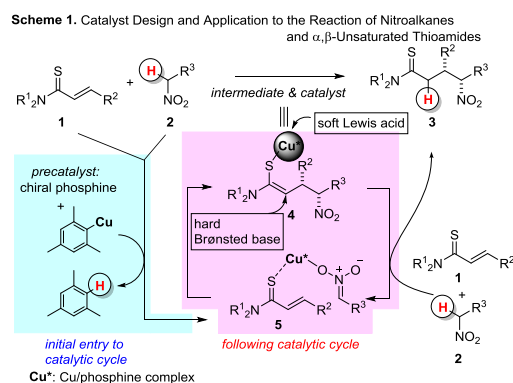
氏名 小川貴徳

1. ニトロアルカンの α,β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応¹

ニトロアルカン **2** の α,β -不飽和カルボニル化合物への触媒的不斉共役付加反応は、その報告例の多くが求電子性の高い α,β -不飽和ケトンあるいはアルデヒドを求電子剤として用いている。合成化学的により有用な生成物を与える α,β -不飽和カルボン酸誘導体を求電子剤に用いた例は、その求電子性の低さから報告例は非常に限られている²。

当研究室では、カルボン酸と等価な酸化状態の求電子剤である α,β -不飽和チオアミドに焦点を当て、ソフトな Lewis 酸触媒による化学選択的な活性化によりその低い反応性を克服した触媒的不斉反応を開発している³。ソフトな Lewis 塩基性を有する α,β -不飽和チオアミド **1** をカルボン酸と等酸化状態にある求電子剤として利用し、ソフトな Lewis 酸による β 位の求電子性上昇を期待し、ニトロアルカンの触媒的不斉共役付加反応を検討した。

想定される触媒サイクルを Scheme 1 に示す。キラルなホスフィン配位子/メシチル銅からなる触媒前駆体がニトロアルカン **2** を脱プロトン化し、続いてチオアミドに配位後、**5** のエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成が進行しチオアミドエノラート中間体 **4** が生成する。**4** とニトロアルカン **2** とのプロトン交換により **5** が再生し、共役付加体 **3** が生成する。反応中間体 **4** は、銅部分がソフトな



Lewis 酸、チオアミドエノラート部分がハードな Brønsted 塩基として働く協奏触媒となる。

ニトロメタン **2a** の α,β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応の基質一般性を Table 1 にまとめた。5mol% の触媒量で 1 時間後に反応が完結し、**3aa** が収率 95%、99% ee のエナンチオ選択性で得られた(entry1)。チオアミドの β 位置換基の電子的性質によらず、99% ee と高いエナンチオ選択性を与えた(entry2-4)。 β メチル基を有する基質へも適用可能であった(entry5)。また、*N,N*-ジベンジルチオアミド **1f** も有効な基質となり、対応する付加体 **3fa** を高い選択性で与えた(entry6)。

次に、ジアステレオ選択的な反応における基質一般性を検討した(Table 2)。チオアミド **1a** およびニトロエタン **2b** を用いた反応において、高い収率およびエナンチオ選択性および中程度の *syn* 選択性が得られた。1-ニトロプロパン **2c** や 4-ニトロ-1-ブテン **2d** はより高いジアステレオ選択性を示した(entry 2,3)。4-ニトロ-1-ブテン **2d** は 2.0 当量まで低減可能であったが(entry 6)、触媒量を 2 mol %とした場合、反応性は著しく低下した(entry7)。ヘテロ芳香環を有するチオアミドではジアステレオ選択性が低下したが、高いエナンチオ選択性は保持した(entry9,10)。ジエン共役型のチオアミドでは 1,4-付加体のみが得られた(entry11)。 β メチル置換された α,β -不飽和チオアミドでは、円滑に反応が進行し、 β アリール置換のチオアミドと同等の立体選択性が得られた(entry12)。チオアミドの窒素上の置換基は反応性および立体選択性ともに影響を与えず、*N,N*-ジベンジルチオアミドにおいても同様に反応が進行した(entry13-15)。

α,β -不飽和チオアミド **1a** に加え、 α,β -不飽和アミド **7**、エステル **8**、ケトン **9** を共存させ競争実験を行った(Scheme 2)。その結果、 α,β -不飽和チオアミド **1a** のみが選択的に反応した。求電子性がより高いと考えられる α,β -不飽和ケトン **9** でも反応が進行しなかった。銅触媒がチオアミド部位と相互作用することで、 α,β -不飽和チオアミドの求電子性を高め、同時にニトロアルカンとも相互作用し、両者を空間的に近づけることで反応の進行を促進していると考えられ、本反応におけるチオアミド部位の重要性が示された。

チオアミド部位は種々の官能基に変換可能である(Scheme 3)。付加体 **3fd** は含水ジクロロメタン中、無水トリフルオロ酢酸処理することでアミド **10** に変換できた。また、メチルトリフラートによる *S*-メチル化、それに続く酸性条件下でのヒドリド還元によりジベンジルアミン **11** が得られた。ま

Table 1. The Generality of the α,β -unsaturated Thioamide Using Nitromethane

| entry | R ¹ | R ² | thioamide | product | yield ^a (%) | ee (%) |
|-------|----------------|------------------------------------|-----------|------------|------------------------|--------|
| 1 | Me | Ph | 1a | 3aa | 95 | 99 |
| 2 | Me | 4-MeC ₆ H ₄ | 1b | 3ba | 93 | 99 |
| 3 | Me | 4-ClC ₆ H ₄ | 1c | 3ca | 92 | 99 |
| 4 | Me | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1d | 3da | 82 | 99 |
| 5 | Me | Me | 1e | 3ea | 75 | 98 |
| 6 | Bn | Ph | 1f | 3fa | 97 | 99 |

^aIsolated yield.

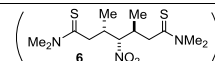
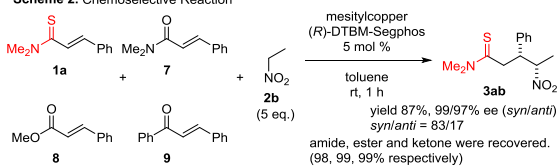


Table 2. The Generality of the α,β -unsaturated Thioamide Using Nitroethane Derivatives

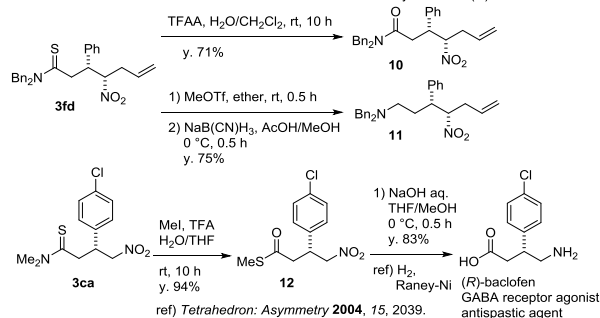
| entry | thioamide 1 | nitroalkane 2 | product | time (h) | yield ^a (%) | <i>syn/anti</i> ^b ee (%) |
|----------------|---------------------------------------|-----------------|------------|----------|------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Me Ph | Me 2b | 3ab | 1 | 95 | 81/19 99 |
| 2 | Me Ph | Et 2c | 3c | 1 | 96 | 93/7 99 |
| 3 | Me Ph | allyl 2d | 3ad | 2 | 95 | 89/11 99 |
| 4 | Me 4-MeC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3bd | 2 | 94 | 88/12 99 |
| 5 | Me 4-ClC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3cd | 2 | 90 | 88/12 99 |
| 6 ^c | Me 4-ClC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3cd | 6 | 81 | 84/16 99 |
| 7 ^d | Me 4-ClC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3cd | 20 | 45 | 86/14 99 |
| 8 | Me 4-MeOC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3dd | 6 | 63 | 84/16 99 |
| 9 | Me 2-furyl | allyl 2d | 3gd | 2 | 91 | 75/25 99 |
| 10 | Me 2-thienyl | allyl 2d | 3hd | 2 | 72 | 72/28 99 |
| 11 | Me (E)-CH=CHCH ₃ | allyl 2d | 3id | 2 | 89 | 80/20 99 |
| 12 | Me Me | allyl 2d | 3ed | 1 | 91 | 81/19 99 |
| 13 | Bn Ph | allyl 2d | 3fd | 1 | 90 | 79/21 99 |
| 14 | Bn 4-ClC ₆ H ₄ | allyl 2d | 3jd | 1 | 86 | 80/20 99 |
| 15 | Bn Me | allyl 2d | 3kd | 1 | 90 | 77/23 99 |

^aIsolated yield. ^bDetermined by ¹H NMR of the crude mixture. ^c2 equiv of nitroalkane was used. ^d2 mol % of catalyst was used.

Scheme 2. Chemoselective Reaction



Scheme 3. Transformation of the Product and Enantioselective Synthesis of (*R*)-Baclofen



た、付加生成物 **3a** のチオアミド部位を含水 THF 中 MeI およびトリフルオロ酢酸で処理することによりチオエステル **12** へと変換した。チオエステル **12** を加水分解することで対応するカルボン酸が得られ、さらに 1 工程で抗痙縮薬である GABA_B 受容体アゴニスト(*R*)-baclofen へと変換可能である。

2. チオール類の α,β -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応と 1,5-benzothiazepine 骨格を有する化合物の合成⁴

当研究室では、基質間のプロトン移動による触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応を開発しており、これまでに末端アルキン、アリルシアニド、ニトロアルカンを求核剤前駆体として用いた α,β -不飽和チオアミドへの不斉共役付加反応を既に報告している^{1,3}。求核種の適用拡大を目指しチオール**2**の α,β -不飽和チオアミド**1**への不斉共役付加反応の検討を行った。

Table 3. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Thiol to α,β -Unsaturated Thioamide

| entry | thioamide 1 R ¹ | thiol 2 X | product | temp (°C) | time (h) | yield ^b (%) | ee (%) |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------|-------------|---------------------------|-----------|
| 1 | Ph | 1a H | 2a 3aa | 0 | 24 | 93 | 94 |
| 2 | Ph | 1a NH ₂ | 2b 3ab | 0 | 6 | 88 | 98 |
| 3 | Ph | 1a OH | 2c 3ac | 0 | 20 | 92 | 93 |
| 4 | Ph | 1a Me | 2d 3ad | 0 | 72 | 83 | 93 |
| 5 | Ph | 1a OMe | 2e 3ae | 0 | 96 | 64 | 97 |
| 6 | Ph | 1a Cl | 2f 3af | 0 | 96 | 47 | 95 |
| 7 | 4-MeC ₆ H ₄ | 1b NH ₂ | 2b 3bb | 0 | 24 | 85 | 98 |
| 8 | 4-ClC ₆ H ₄ | 1c NH ₂ | 2b 3cb | 0 | 6 | 86 | 98 |
| 9 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1d NH ₂ | 2b 3db | 0 | 20 | 90 | 98 |
| 10 ^c | 2-furyl | 1e NH ₂ | 2b 3eb | 0 | 24 | 81 | 97 |
| 11 | thienyl | 1f NH ₂ | 2b 3fb | 0 | 24 | 78 | 97 |
| 12 | (<i>E</i>)-CH=CHCH ₃ | 1g NH ₂ | 2b 3gb | 0 | 24 | 71 | 95 |
| 13 | Me | 1h NH ₂ | 2b 3hb | 0 | 1 | 85 | 88 |
| 14 | Me | 1h NH ₂ | 2b 3hb | -40 | 2 | 90 | 97 |
| 15 | <i>i</i> Pr | 1i NH ₂ | 2b 3ib | -40 | 6 | 93 | 99 |

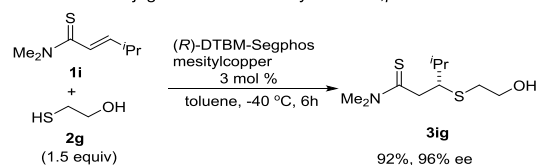
^a1: 0.4 mmol; **2**: 0.6 mmol. ^bYield of the isolated product. ^c1e: 1.0 mmol; **2b**: 1.5 mmol.

メシチル銅、(*R*)-DTBM-Segphosからなる触媒系により2位に種々の置換基をもつチオフェノールにおいて付加体**3**が高収率、高エナンチオ選択性で得られた(Table 3, entry 1-6)。β位にアリール基やヘテロアリール基を有するチオアミドの場合、高いエナンチオ選択性が得られ(entry 7-11)、β位がアルキル置換基の場合、反応性の向上とともにエナンチオ選択性が低下したが、より低温での反応によりその選択性が向上した(entry 13-15)。1 gスケールでも同様に反応は進行した。反応終了後に*n*-ヘキサンを加え生成物を晶析させることで、分液を伴う後処理をすることなくろ過に

より簡便に単離することができた。生成物の光学純度は>99% eeまで向上した。

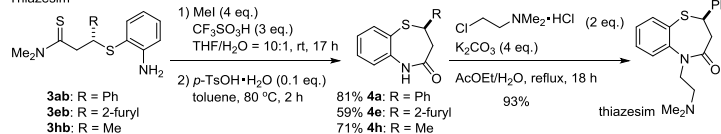
また、ヒドロキシ基を有するアルキルチオールにおいても高い収率、エナンチオ選択性が得られた(Scheme 4)。

Scheme 4. Conjugate Addition of Alkylthiol to α,β -Unsaturated Thioamide



また、生成物**3**は2工程で1,5-ベンゾチアゼピ-4-ノン骨格へ簡便に誘導可能であり、本反応を用いて抗うつ剤である thiazesim を合成した(Scheme 5)。本方法は、2位に不斉炭素を有する1,5-benzothiazepine類の一般性の高い合成方法である。

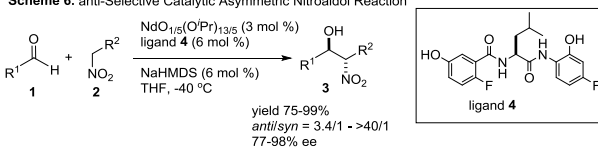
Scheme 5. Transformation of the Product into 1,5-Benzothiazepin-4-ones and the Enantioselective Synthesis of Thiazesim



3. *anti*-選択的なニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬 Anacetrapib の触媒的不斉合成⁵

当研究室で開発された、ヘテロバイメタリックな Nd/Na 不均一系触媒(触媒 A)による *anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応は、高い *anti*-選択性およびエナンチオ選択性でニトロアルド

Scheme 6. *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction



ール付加体を与える(Scheme 6)⁶。

本触媒を多層カーボンナノチューブ(MWNT)中に封じ込めた新規な不斉触媒(触媒 B)を新たに開発した。従来の触媒 A (MWNT なし)を用いた場合、3mol%の触媒量で-60°C下1時間以内に反応が完結し、対応する生成物 **3aa** が 98%の収率および高い立体選択性で得られた(Table 4, entry 1)。触媒量を 1 mol %に低減した場合、高い立体選択性は保持されたが、収率が極端に低下し 20時間後でも 24%であった(entry 2, 3)。一方、触媒 B(MWNT 触媒)はより高い触媒効率を示し、1 mol %の触媒量でも

反応が完結した(entry 4)。触媒 B (MWNT 触媒)の触媒的な能力はより多量の MWNT(配位子に対して 200 wt%)で加速され、0.5 mol%の触媒量においても反応が完結した(entry 6,7)。また本触媒は、反応後に単純なる過操作のみで触媒が回収できる。6回の再利用をした場合もその触媒活性を保持し、1回目と同等の *anti*-選択性、エナンチオ選択性を与えた。

触媒 B (MWNT 触媒)の電子顕微鏡による分析の結果、カーボンナノチューブの繊維状の網目構造の中に、触媒 A よりも小さなクラスターが生成していることが明らかとなった(Figure 1)。その結果、触媒 B 内の活性部位の表面積が増加し高い触媒活性が発現したと考えられる。

本反応の生成物 **3aa** のニトロ基を還元しオキサゾリジノンへと変換後、CF₃ 基を導入し合成中間体 **7** を得た。本中間体と既知ビアリールユニット **8** を縮合し、Merck 社により開発中の高脂血症治療候補薬 Anacetrapib⁷を合成した(Scheme 9)。

Table 4. *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Catalytic Nitroaldol Reaction Promoted by Self-assembled Heterobimetallic Catalyst A-C

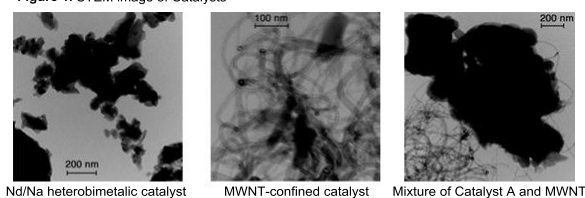
| entry | R | 1 | catalyst | product | mol % | time (h) | yield ^a (%) | ee ^b (%) (<i>anti</i>) | <i>anti/syn</i> ^b |
|-------|-----------------|----|----------------|---------|-------|----------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| 1 | I | 1a | A | 3aa | 3 | 1 | 98 | 99 | 98/2 |
| 2 | I | 1a | A | 3aa | 1 | 4 | 8 | 98 | 97/3 |
| 3 | I | 1a | A | 3aa | 1 | 20 | 24 | 98 | 98/2 |
| 4 | I | 1a | B | 3aa | 1 | 20 | 99 | 99 | 98/2 |
| 5 | I | 1a | C | 3aa | 1 | 22 | 32 | 92 | 94/6 |
| 6 | I | 1a | B | 3aa | 0.5 | 64 | 87 | 95 | 96/4 |
| 7 | I | 1a | B ^c | 3aa | 0.5 | 64 | 98 | 95 | 96/4 |
| 8 | I | 1a | B ^d | 3aa | 0.5 | 64 | 40 | 95 | 96/4 |
| 9 | CF ₃ | 1b | B | 3ba | 10 | 20 | 94 | 58 | 74/26 |

^a Isolated yield. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

^c 200 wt% of MWNT relative to ligand **4** was used for catalyst preparation.

^d 50 wt% of MWNT relative to ligand **4** was used for catalyst preparation.

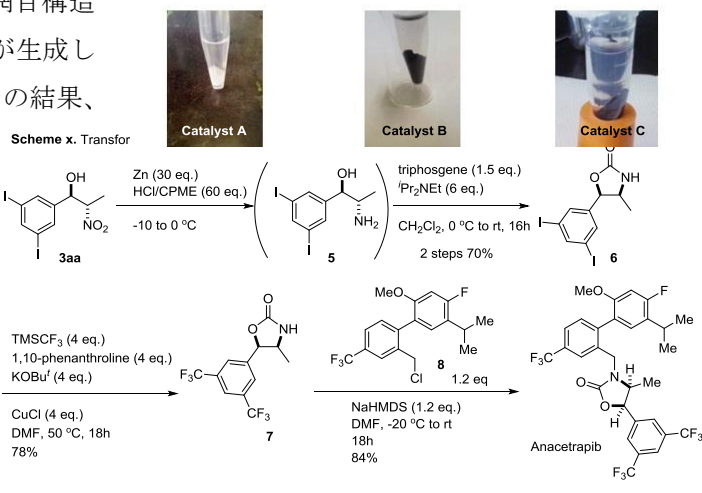
Figure 1. STEM image of Catalysts



Nd/Na heterobimetallic catalyst

MWNT-confined catalyst

Mixture of Catalyst A and MWNT



[参考文献]

- Ogawa, T.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 110.
- Itoh, K.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13394.
- (a) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10275. (b) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 1778. (c) Yanagida, Y.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7910.
- Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8551.
- Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6196.
- Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.
- Smith, C. J. *et al. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4880.