

# 論文の内容の要旨

## 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応： 応用展開と新反応の開発

松澤 彰信

### 【序論】

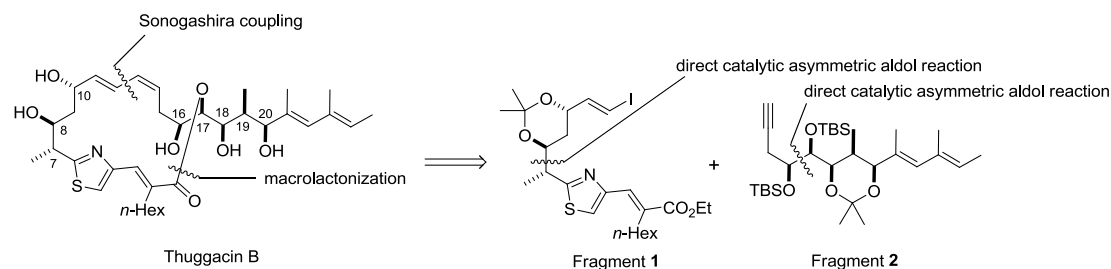
事前調製したエノラートを用いてアルドール反応を行う手法は、望まない副反応を抑制し、目的のアルドール生成体を選択性良く得ることができるため、現在広く用いられている。しかしながら本手法では化学量論量の塩基や活性化試薬が必要となり、多くの廃棄物を生成するという問題点を有する。この問題点を解決するため、柴崎研究室ではプロトン移動のみで進行する触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発を行ってきた。私は本論文の前半部でこの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いて生理活性天然物の全合成を行い、その有用性を実証した。また後半部では  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発を行い、本反応は銅触媒存在下高い立体選択性で進行することを見出した。

### 【本論】

#### 1. thuggacin B の触媒的不斉全合成

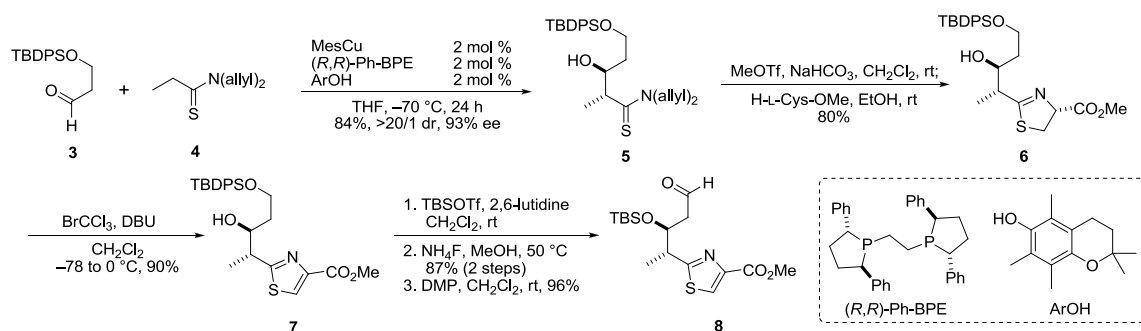
thuggacin B は *Sorangium cellulosum* So ce895 より単離された天然物であり、結核菌を含む種々の細菌に対して抗菌作用を示す。本天然物は 18 員環のマクロラクトンで、ジエンに隣接した 5 つの連続不斉炭素 (C16-20) 及びチアゾールに隣接した 3 つの不斉炭素 (C7,8,10) が存在し、これらの立体選択的構築が全合成の鍵となる。私は柴崎研究室で開発された触媒的不斉ダイレクトアルドール反応が本天然物の不斉炭素構築に効果的であると考え、thuggacin B の触媒的不斉全合成研究に着手した。

thuggacin B は菌頭カップリングとマクロラクトン化によりフラグメント **1**、**2** から合成することとし、それぞれのフラグメント合成に触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いる計画を立てた (Scheme 1)。



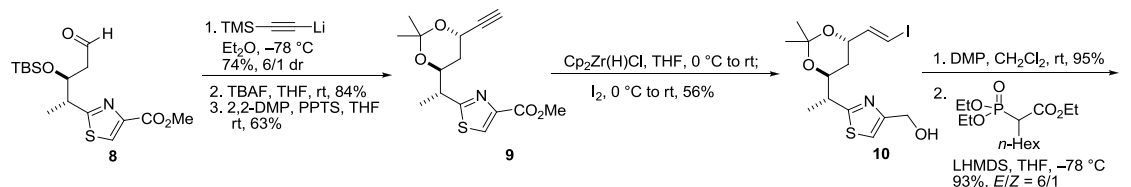
**Scheme 1.** Retrosynthetic analysis.

最初に、柴崎研究室で開発されたチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵反応として用い、2つの不斉炭素を含むアルドール体 **5** を合成した (Scheme 2)。本反応では用いたアルデヒドの自己縮合や $\beta$ -脱離が危惧されるものの、銅触媒がチオアミド官能基を選択的に活性化するためにチオアミド **4** が選択的にエノラート化され、望むアルドール体 **5** が高収率・高立体選択的に得られた。続いて *S* 選択的メチル化とシステインメチルエステルとの環化、さらに生じたチアゾリンの酸化によりチオアミド基をチアゾールに変換することに成功した。得られたチアゾール体 **7** から3工程の変換を経てアルデヒド **8** を合成した。



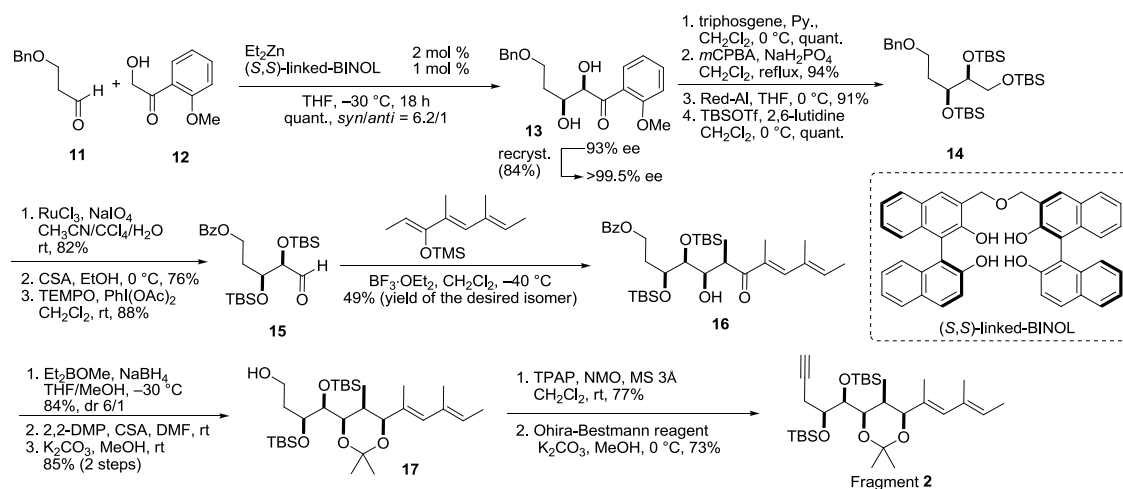
**Scheme 2.** Synthesis of aldehyde **8**.

アルデヒド **8** に対するアセチリドの付加反応のジアステレオ選択性は溶媒依存的で、ジエチルエーテルが最良の選択性で対応する2級アルコールを与えた (Scheme 3)。得られたアルコールからさらに5工程の変換を経てフラグメント **1** の合成を完了した。



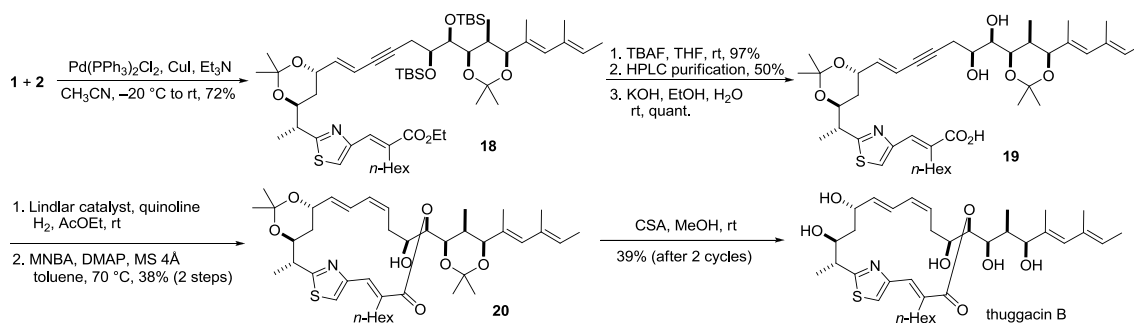
**Scheme 3.** Synthesis of fragment **1**.

フラグメント **2** の合成ではヒドロキシケトン **12** の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵反応とし、*syn*-1,2-ジオール部位を立体選択的に構築した (Scheme 4)。種々の変換を行ってアルデヒド **15** とした後、ジアステレオ選択的向山アルドール反応及び立体選択的なケトンの還元を経て5連続不斉中心を有する炭素骨格を構築し、フラグメント **2** へと導いた。



**Scheme 4.** Synthesis of fragment 2.

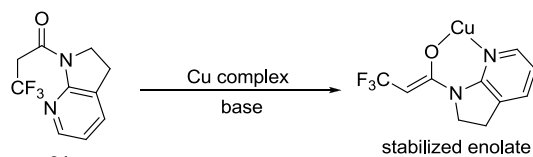
得られたフラグメント **1** と **2** の菌頭カップリングは良好な収率で進行し、1,3-エンイン **18** が 72% 収率で得られた (Scheme 5)。 **18** の TBS 基の除去とエチルエステルの加水分解により **19** とした後、Lindlar 触媒による還元と椎名試薬を用いたマクロラクトン化を順次施すことによりマクロラクトン **20** が 38% 収率で得られた。最後に酸性条件でアセトニドを除去して thuggacin B の全合成を達成した<sup>1</sup>。



**Scheme 5.** Completion of a total synthesis of thuggacin B.

## 2. $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

含フッ素化合物は特異な物理化学的性質（溶解性、疎水性、水素結合能等）と優れた体内動態を示すことから医薬化学分野で近年非常に注目されているにもかかわらず、その合成手法は未だ発展途上である。 $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 基を有するカルボニル化合物のアルドール反応はキラルな含 CF<sub>3</sub> 化合物を提供する有用な反応であると考えられるが、対応するエノラートの求核性が低いこと、またフッ化物イオンが  $\beta$ -脱離しやすいことが原因でその報告例は極めて少ない。柴崎研究室では 7-アザインドリニルアミド **21** (Scheme 6) がそのキレート効果により対応するエノラートを安定化し、フッ素原

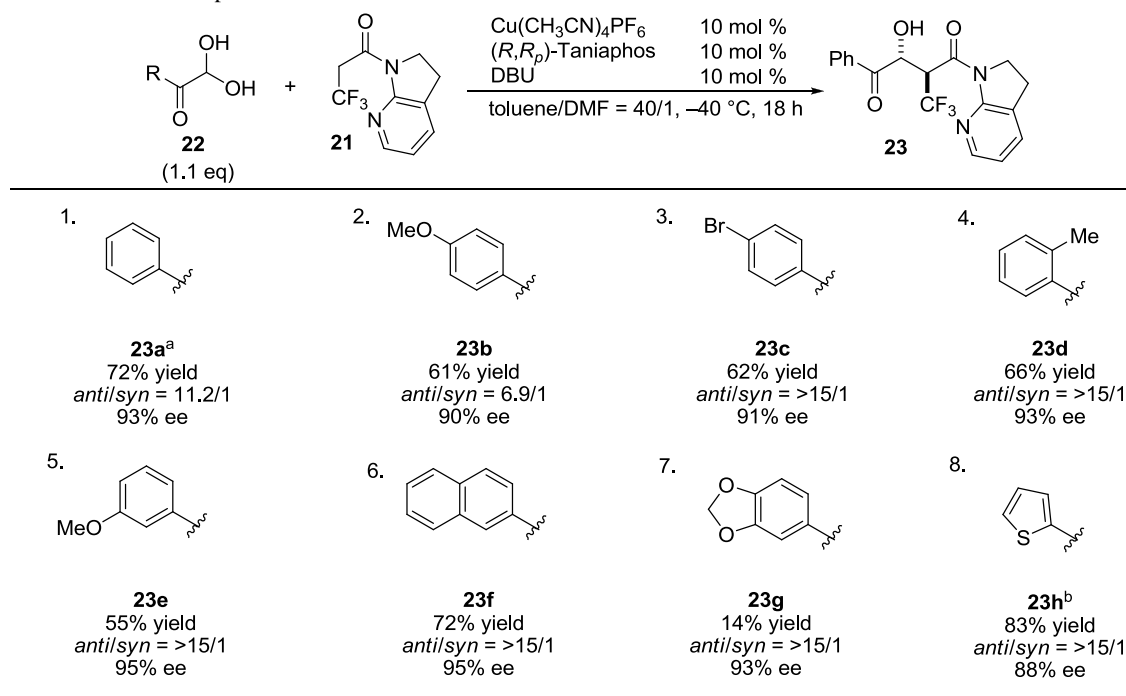


**Scheme 6.** Working hypothesis.

子の  $\beta$ -脱離を効果的に抑制すると考え、検討を行った結果、**21** を求核剤とした触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功した。そこで私は **21** を求核剤、アルデヒドを求電子剤とした触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発を行うこととした。

$\alpha$ -ケトアルデヒド **22** を求電子剤として用いて反応条件を種々検討したところ、Table 1 に示すように  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 、(*R,R*)-Taniaphos、DBU から調製される触媒が最も良い結果を与え、アルドール成績体が高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性で得られた。フェニルグリオキサール水和物 **22a** を用いた場合にはトルエンが最適な溶媒であったが、他の誘導体を用いた場合には DMF を溶媒に少量加えることにより基質の溶解性を向上させ、収率を改善することができた。本反応はベンゼン環上に電子求引基や電子供与基がある基質においても問題なく進行した (entries 2-6)。また、立体障害の影響が考えられるオルト位置置換基を有する基質を用いた場合も反応は円滑に進行した (entry 4)。メチレンジオキシ基を有する基質を用いた場合には基質の溶解度が低く、収率が大幅に低下した (entry 7)。チオフエン環を有するアルデヒドは水和物に変換することができなかつたが、アルデヒドのまま反応に用いることができ、良好な収率及び立体選択性で生成物が得られた (entry 8)。

**Table 1.** Substrate scope.



<sup>a</sup>Toluene was used as a solvent.

<sup>b</sup>Aldehyde was used instead of aldehyde hydrate as an electrophile.

本研究は  $\alpha$ - $\text{CF}_3$  基を有するカルボニル化合物のアルドール反応では初めて反応を触媒化することに成功しており、今後の含フッ素化合物の合成研究において重要な知見になると期待される。

**【参考文献】**

(1) A. Matsuzawa, C. R. Opie, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 68.