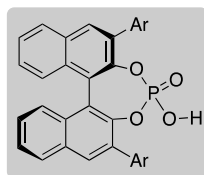


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

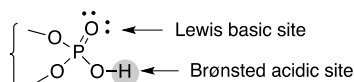
キラルプレステッド酸触媒の理論的システム設計

A01 班 秋山隆彦 (学習院大理)

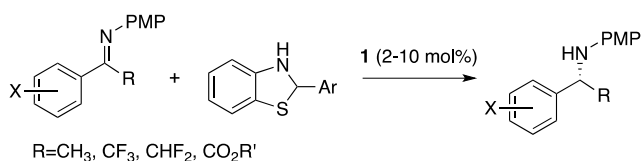
我々のグループは、(R)-BINOL 由来のキラル環状リン酸 **1** がキラルプレステッド酸触媒として優れた活性を示す事を、寺田らとほぼ同時期に見出し^{1,2)}、キラルリン酸を不斉触媒として用いた不斉合成反応の開発研究を進めている。キラルリン酸は、塩基性部位を有する多官能性のプレステッド酸触媒であり、非常に多くの不斉反応を触媒する事が明らかになっている³⁾。本研究では、キラルリン酸触媒が高い不斉触媒能を示す原理を明らかにすると共に、それにより、更に優れた触媒の開発、触媒反応の開発を目指している。



(R)-**1a**: Ar=2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂

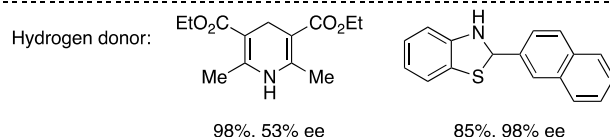
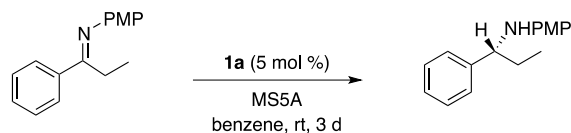


ケトイミンの不斉還元は、アミン類を光学純度良く得る優れた手法の一つである。近年、生体反応を模倣し、Hantzsch エステルを水素供与体として用いた、リン酸触媒による水素移動型の不斉還元反応が活発に研究されている。我々は、ベンゾチアゾリンがより優れた水素供与体として機能する事を見出している。すなわち、アセトフェノン由来のケトイミンに対して、ベンゾチアゾリン存在下、リン酸を作用させると水素移動型の不斉還元反応が効率良く進行し、対応するアミンが高い光学純度で得られる事を既に報告した⁴⁾。今回、ジフルオロメチル基の置換したケトイミンの不斉還元、還元的アミノ化、重水素還元等も効率良く進行し、対応するアミンが高い光学純度で得られる事を見出した⁵⁾。

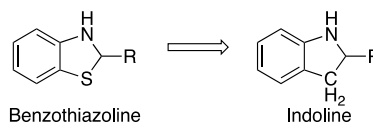


更に、比較的報告例の少ない、プロピオフェノン誘導体由来のケトイミンの還元反応を試みたところ、ベンゾチアゾリンを用いると、Hantzsch エステルを水素供与体として用いた場合に比べ、極めて高い光学純度で

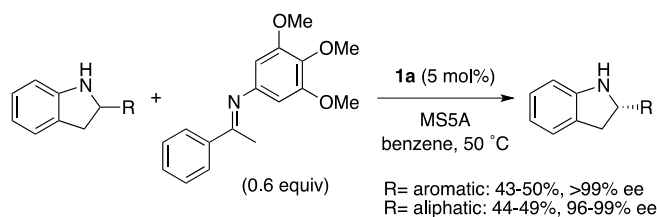
還元体が得られた⁶⁾。



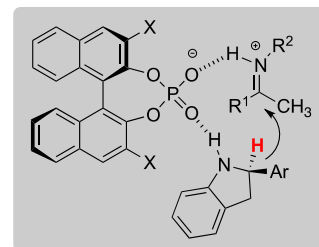
ベンゾチアゾリンは *N,S*-アセタール構造をしているため、酸性条件下、加水分解する可能性がある。そこで、より安定な水素供与体として、インドリンを水素供与体として用いた水素移動型還元反応を試みた。



その結果、インドリンも水素供与体として優れた活性を示す事がわかった。すなわち、リン酸触媒を用いる事により、ケトイミンの還元反応が効率良く進行し、対応するアミンが高い光学純度で得られた⁷⁾。その際、顕著な速度論的光学分割が起こっている事がわかった。リン酸触媒存在下、インドリンに対し 0.6 当量のケトイミンを作用させると、*R* 体のインドリンが優先的に反応し、*S* 体のインドリンが光学純度良く得られた。



本反応においては、(R)-リン酸-(R)-インドリン錯体のみが還元反応をおこし、(R)-リン酸-(S)-インドリン錯体は、ほとんど反応しない事が、理論化学計算の結果からも明らかとなった。すなわち、右に示す水素結合ネットワークが、リン酸の触媒作用において重要な役割を果たしている事がわかった。



本研究は、本新学術領域研究の班員である立教大学・山中教授との共同研究によりなされたものである。ここに記して感謝の意を表したい。

- (1) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566-1568.
- (2) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
- (3) For reviews: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (b) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, 1929-1982.
- (4) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183. Zhu, C.; Akiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1846-1850. Henseler, A.; Kato, M.; Mori, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8180-8183.
- (5) Saito, K.; Akiyama, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4573-4575. Sakamoto, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3312-3315. Sakamoto, T.; Horiguchi, K.; Saito, K.; Mori, K.; Akiyama, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 943-946.
- (6) Saito, K.; Horiguchi, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7616-7620.
- (7) Saito, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11740-11743.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

不活性な不飽和カルボン酸誘導体に使える 触媒的不斉ヘテロマイケル付加反応の開拓 A02 班 竹本佳司 (京大院薬)

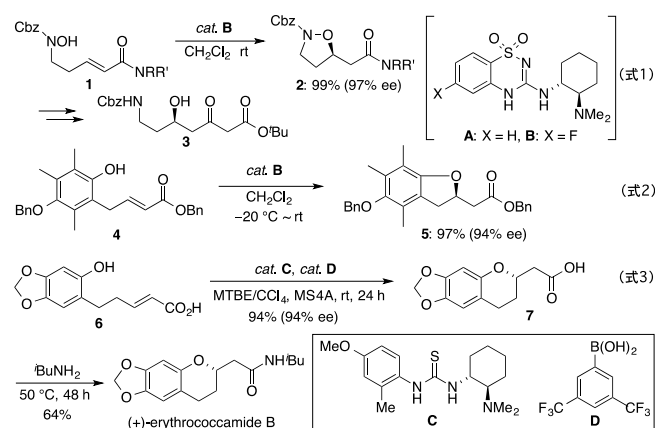
我々の研究グループでは、これまで不斉マイケル付加反応に焦点をあて研究を行ってきた。この反応の特徴は、用いるマイケル受容体と求核剤の組み合わせを自由自在に変えることで、多様な分子に炭素-炭素あるいは炭素-ヘテロ原子結合形成を行える点である。しかしながら、今なお効率的な触媒的不斉マイケル付加が達成されていないマイケル受容体が存在している。エステルやアミドはその代表例で報告はかなり限られており、さらにカルボン酸に至っては研究自体がなされていない。我々は、このように不活性な不飽和カルボン酸誘導体に有効な不斉触媒反応を新たに開発することは、「未来型分子変換」を目標とする本領域研究に相応しいチャレンジングな研究課題と考え研究に着手し、最近幾つかの成果を得たので紹介したい。

すでに我々は、ニトロアルケンや不飽和イミドに対する炭素求核剤のマイケル付加が、キラルなアミノチオ尿素触媒を用いることにより高エナンチオ選択的に進行することを報告している¹⁾。また、それ以外にも比較的反応性の高い α,β -不飽和ケトンやアルデヒドへの不斉マイケル付加反応は多くの報告例があるものの、前述の α,β -不飽和エステルやアミドを用いた反応は殆ど報告されていない。そこで、高脂血症治療薬であるアトルバスタチンの合成中間体 **3** の不斉合成を念頭において、 α,β -不飽和アミド **1** を反応基質として選択し、様々な有機触媒を用いて分子内オキサマイケル付加反応を検討した。

アミド **1** (R = Ph, R' = Me) に対する分子内オキサマ

イケル付加反応を従来のチオ尿素触媒で行うと、まずまずのエナンチオ選択性で所望のイソオキサゾリジン **2** が得られるものの、反応の進行は非常に遅く原料消失に長時間を要した (120 h, 88%, 81% ee)。一方、当研究室で新たに開発したベンゾチアジアジン触媒 **A**²⁾ を用いた場合、24 時間で反応は完結し、閉環体 **2** を収率 92%、95% ee で与えることがわかった (式 1)。さらに 6 位にフッ素原子を導入した触媒 **B** を用いると、収率と選択性ともに向上した³⁾。これらの結果はベンゾチアジアジン触媒の優位性と更なる可能性を示唆している。また、アミド **1** (R = Bn, R' = H) に対しても本反応を適用し、アトルバスタチン合成中間体 **3** への変換にも成功した。さらに、本触媒 **B** はフェノール性水酸基を有するエステル **4** に対しても有効であり、環化体 **5** が収率 97%、94% ee で得られた³⁾ (式 2)。

このように、不飽和アミドに対する初めての不斉オキサマイケル付加に成功したが、エナンチオ選択性がアミドの置換基により左右されるため、合成途中で最終化合物に必要な置換基に変換しなければならない。そこで我々は、カルボン酸自体を反応基質に用いる不斉マイケル付加反応の開発に着手した (式 3)。これを実現すれば、保護基の脱着を必要としない極めて融通性に富んだ複素環含有カルボン酸あるいはカルボン酸誘導体の直接的且つ触媒的不斉合成が可能となる。そこでカルボン酸 **6** に対して種々検討した結果、アミノチオ尿素触媒 **C** とボロン酸触媒 **D** からなる二元触媒を使用することにより、目的のマイケル付加体 **7** を高収率、高立体選択的に合成することに成功した。本反応は片方の触媒だけでは進行しないことから、2つの触媒が基質と求核剤を同時かつ個別に活性化していると考えている。さらに、本反応で得られたカルボン酸を適切なアミンとワンポットでアミド化することにより、(+)-erythroccamide **B** の不斉合成を達成した。



- (1) (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; (b) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413-9419; (c) Inokuma, T.; Sakamoto, S.; Takemoto, Y. *Synlett* **2009**, 1627-1630.
- (2) Inokuma, T.; Furukawa, M.; Uno, T.; Suzuki, Y.; Yoshida, K.; Yano, Y.; Matsuzaki, K.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10470-10477.

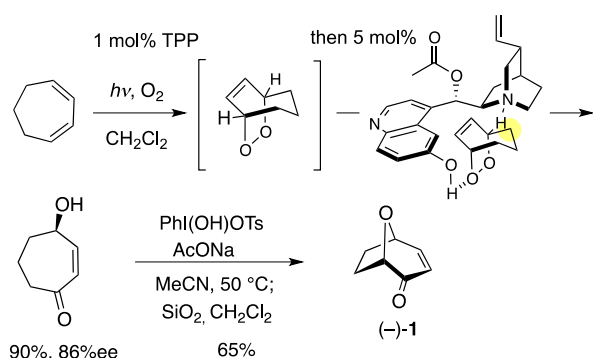
(3) Kobayashi, Y.; Taniguchi, Y.; Hayama, N.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11114-11118.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機分子触媒による高機能キラル合成素子の環境調和合成 A03 班 岩淵好治 (東北大院薬)

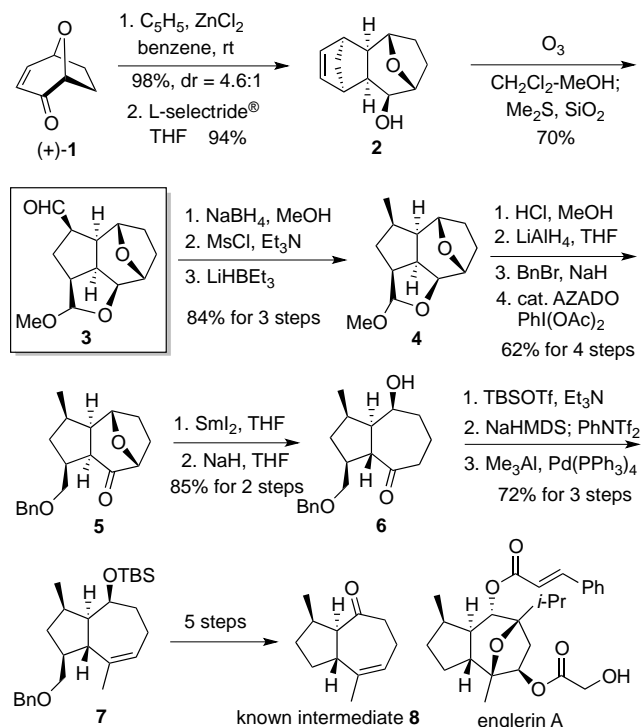
「実践的有用物質合成」のスタイルを「有機分子触媒」の力で「未来型分子変換」に革新する。当研究室では、医薬品やファインケミカル合成の現場で回避される傾向にある「酸化反応」を実践的に使えるプロセスにするチャレンジを通じて、本領域 A03 班のミッション遂行に貢献したいと考えている。¹ 本稿では、「有機色素増感光一酸素付加環化」、「キラルアミン触媒によるエンドペルオキシドのエナンチオ非対称化 (Toste-Kornblum-DeLaMare 反応)」、そして「超原子価ヨウ素試薬」の連続適用を鍵として開発したキラル合成素子 **1** の有用性の一端を紹介する。^{2,3}

先に我々は、光学活性なシクロヘプタン誘導体の迅速合成を可能とするシクロヘプタン型キラル合成素子 **1** の両対掌体の合成法を開発した。本素子 (> 86% ee) は、シクロヘプタジエンから 3 工程 2 ポットで、10 グラムスケールで合成できる (News Letter No. 4)。²

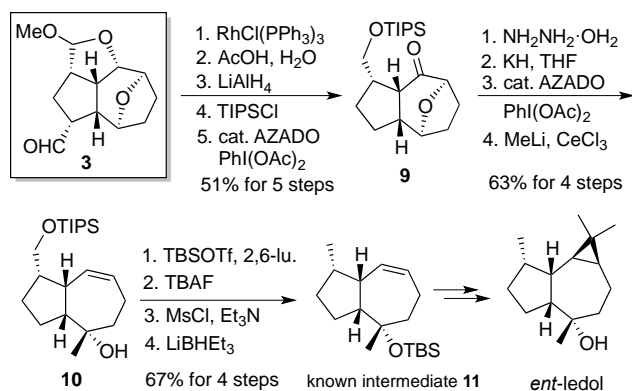


このシクロヘプタノイド素子 **1** に潜在する有用性を開発するべく、シクロペンタン環の増築によるヒドロアズレノイド型キラル合成素子の合成を目指した。ヒドロアズレン骨格 (bicyclo[5.3.0]decane skeleton) は興味深い生物活性を発現する天然物にしばしば見いだされ、創薬化学的に魅力的な構造単位として着目されている。本合成研究においては、増築するシクロペンタン環上に 2 箇所の官能基化の拠点を導入することとして、シクロヘプタノイド素子 **8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one** とシクロペンタジエンとの Diels-Alder 環化付加を鍵とするヒドロアズレノイド骨格の合成を検討した。 $ZnCl_2$ の作用下、**1** の convex 面から endo 付加した生成物を主生成物として得た。そして、ケトン部の還元続くオゾン分解とアセタール化により、2つのホルミル基を首尾良く区別化することに成功し、これによりシクロヘプタン環とシクロペンタン環上に官能基修飾の拠点を有するヒドロアズレノイド型化合物 **3** を得た。**3** から抗腎腫瘍剤リード天然物

engrelin A への変換を目指して検討を行った結果、ヒドロアズレン核上に密集した酸素官能基が織りなすユニークな競合反応に遭遇しつつも、これらを制御する変換手順を見出し、既知合成中間体 **8** に到達することができた。



また、**3** から鎮咳・去痰作用を示すセスキテルペン ledol の既知合成中間体への変換を実現し、ヒドロアズレノイド素子としての有用性を示した。



ところで、素子 **1** の合成の鍵工程である「有機色素増感光一酸素付加環化反応」においては、反応の進行に伴い蓄積するエンドペルオキシド生成物が潜在的に爆発性を有するため、さらなる大量合成に展開する上での課題となっていた。その抜本的解決を目指して検討を行った結果、光フロー反応の優れた適用性を確認した。有機色素増感光一酸素付加をフロー系で実施するためには、反応液と酸素の効率的混合が課題となるが、スラグ流といわれる気液混合状態を持続的に作り出すフローセルを使用することによって、高効率な光一酸素付加反応が実現できた。⁴ エンドペルオキシド生成物は、フロー出口で直ちにアミン触媒と混合させることで速やかに望むヒドロキシエンノン体へと異性化

できる。

今後も有機触媒の活用を機軸として酸化的有機合成プロセスの有用性を追究して行きたい。

- (1) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236-3240.
- (2) Kawasumi, M.; Kanoh, N, Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3620-3623.
- (3) Kawasumi, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1788-1790.
- (4) 久我哲也、笹野裕介、岩渕好治、日本プロセス化学会2014サマーシンポジウム、2P-45.