

1. 課程・論文博士の別 課程博士
2. 申請者氏名 (ふりがな) 田軍 (でん ぐん)
3. 学位の種類 博士 (薬学)
4. 学位記番号 博薬 第 1048 号
5. 学位授与年月日 平成15年 9月30日
6. 論文題目 First Catalytic Asymmetric Cyanocarbo-
nation of Aldehydes: Application to
Synthesis of (+)-Patulolide C and Se-
quential Reaction (新規触媒的不斉シアノ
化反応: (+)-Patulolide Cの合成と多段階
促進型反応への応用)
7. 学位論文を独自にネット上で公開 希望しない。
8. 提出ファイルの仕様等
提出ファイル名 田軍論文要旨.doc 使用OS Office, Mac OSX,

論文の内容の要旨

論文題目 First Catalytic Asymmetric Cyanocarboxylation of Aldehydes:
Application to Synthesis of (+)-Patulolide C and Sequential Reaction
(新規触媒的不斉シアノ化反応:(+)-Patulolide C の合成と多段階促進型
反応への応用)

氏名 田 軍 (Jun Tian)

光学活性シアノヒドリンは汎用性の高いキラルビルディングブロックであり、 α -ヒドロキシカルボン酸、 β -ヒドロキシアミン、 α -ヒドロキシアルデヒド、 α -ヒドロキシケトン等に変換可能である。光学活性シアノヒドリンの最も効率の良い合成法は、カルボニル化合物へのシアノ化物の触媒的不斉付加反応である。これまで 20 年間、カルボニル化合物の触媒的不斉シアノ化反応の研究が盛んに行われてきたが、すべてのシアノ化反応において、毒性が高く、揮発性が高いために危険な HCN や TMS-CN が CN 基の供給源としてよく用いられてきた。そのため、高い化学収率とエナンチオ選択性にも関わらず、シアノ化反応の応用がある程度制限されてしまっていた。そこで、HCN や TMS-CN を用いず、より安全で操作が容易な試薬を用いてシアノ化反応を行う方法の開発を研究テーマとして設定した。エチルシアノホルメート (Mander's reagent) は空気中や少量の水存在下でも安定であり、理想的なシアノ化剤として利用できると考え検討を行った。

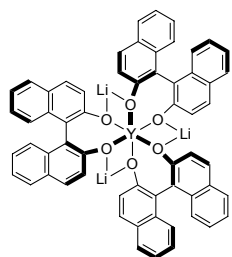


Figure. (S)-YLi₃tris(binaphthoxide)
[(S)-YLB (4)]

種々検討の結果、私は、柴崎研究室にて既に開発されていたヘテロバイメタリック錯体がアルデヒドとエチルシアノホルメートの反応を触媒することを見出した。ランタノイドとアルカリ金属との組み合わせに関してスクリーニングを行った結果、YLi₃tris(binaphthoxide)₃ (YLB)錯体が最も高い反応性とエナンチオ選択性を示すことがわかった。反応性と選択性の改善のために、種々の添加剤の検討を行った (Table 1)。H₂O、ホスフィンオキシド、*n*-BuLi の添加が反応性と選択性の向上に大きく寄与していることが分かった。様々なルイス塩基を添加剤として検討した結果、triarylphosphine oxide、特に立体的にかさ高い [2,6-(CH₃O)₂C₆H₃]₃P(O) の添加によりエナンチオ選択性の向上に成功した (Table 1, entry 8)。最適反応条件は 10 mol % (S)-YLB 錯体、30 mol % H₂O、10 mol % *n*-BuLi、10 mol % [2,6-(CH₃O)₂C₆H₃]₃P(O) であった。Table 2 に示すように本最適反応条件は芳香族アルデヒド (entry 1-2)、 α 、 β -不飽和アルデヒド (entry 3-4)、直鎖および分岐脂肪族アルデヒド (entry 5-10) のすべてにおいて良好な化学収率と不斉収率にて生成物を与えた。これは今まで報告

されてきた反応系の中で、最も広い基質適用範囲をもつ触媒系の一つである。また、触媒量に関しても 5 mol % (entry 7) および 1 mol % (entry 8) に減じて高い立体選択性と反応性が維持された³。

Table 1. Catalyst tuning with additives (H₂O, Ar₃P(O) and *n*-BuLi)

entry	additives			time (h)	temp (°C)	yield (%)	ee (%)
	H ₂ O (mol %)	Ar ₃ P(O) (mol %)	<i>n</i> -BuLi (mol %)				
1	0	—	0	7.5	-60	0	—
2	10	—	0	9	-60	84	58
3	0	a (10)	0	8.5	-60	93	64
4	10	a (10)	0	2.5	-60	88	83
5	20	a (10)	0	2.5	-60	74	88
6	30	a (10)	0	2.5	-60	54	89
7	30	b (10)	0	1.5	-60	97	92
8	30	b (10)	10	2	-78	96	94

Ar₃P(O): a. Ar = Ph; b. Ar = 2,6-dimethoxyphenyl

Table 2. Catalytic asymmetric cyanocarboxylation of aldehydes

entry	aldehyde (R)	cat. (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	10	2	96	94
2	1-naphthyl	10	2	97	90
3	(<i>E</i>)-CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH	10	3	100	92
4	(<i>E</i>)-PhCH=CH	10	3	100	91
5	CH ₃ (CH ₂) ₄	10	3	93	94
6	CH ₃ CH ₂	10	2	79	92
7	(CH ₃) ₂ CH	10	2	88	98
8	(CH ₃) ₂ CH	5	2	82	96
9	(CH ₃) ₂ CH	1	9	96	90
10	<i>c</i> -hexyl	10	2	97	96
11	<i>t</i> -Bu	10	3	93	87

次に新規に開発したシアノ化反応の応用研究に着手した。 α,β -不飽和アルデヒドの触媒的不斉シアノカーボネート化反応と続く[3,3]シグマトロピー転位反応による不斉転写は、天然物や薬物を合成するための有効なキラル合成素子 γ -オキシ- α,β -不飽和ニトリルを与える。まずルイス酸による[3,3]シグマトロピー転位反応による不斉転写に関して検討を行った。5 mol % PdCl₂(PhCN)₂により反応は円滑に進行し、不斉収率がある程度減少したものの、*trans/cis* =>49/1 という高い選択性にて生成物が得られた。トルエン中にて量論量の TMSOTf を使用することで、反応性は低い(48 h, 82% yield)が不斉収率を維持したまま、*trans/cis* = 89/11 にて転位体が得られた。一方、加熱条件下での[3,3]シグマトロピー転位反応も円滑に進行し、*trans/cis* 混合物として定量的に熱力学的に有利な α,β -不飽和ニトリルを与えた。ただし、*Trans/cis* 比は反応温度と溶媒極性により変化した。

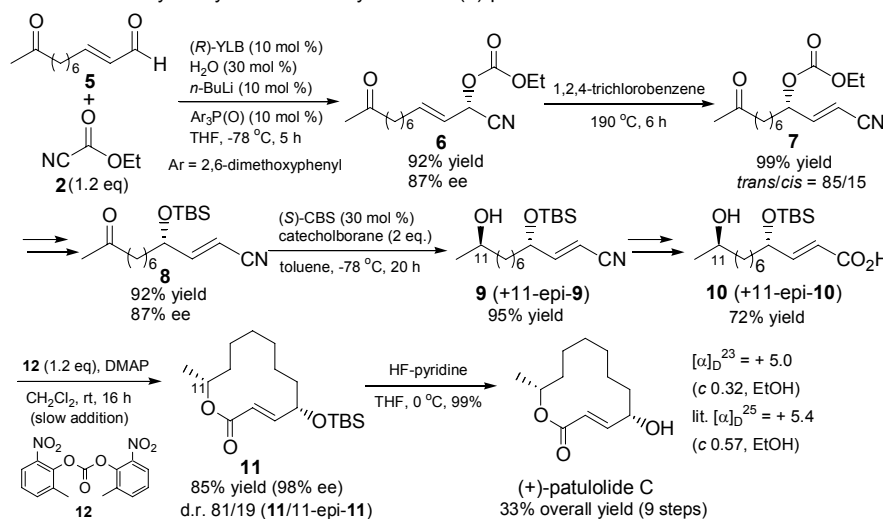
1,2,4-trichlorobenzene を溶媒とした場合に反応性、収率、および *trans/cis* 比という点で最も良い結果が得られた。本条件を適用することで Table 3 に示すように、2段階の原子効率の高い γ -オキシ- α,β -不飽和ニトリルの合成法が確立できた⁴。

Table 3. Atom-economical synthesis of γ -oxy- α,β -unsaturated nitriles

entry	cyanocarboxylation				rearrangement				
	substituent (R)	time (h)	yield (%)	ee (%)	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ratio (<i>trans/cis</i>)	ee (%) (<i>trans/cis</i>)
1	CH ₃ (CH ₂) ₂	3	100	92	200	12	99	86/14	92/92
2	Ph(CH ₃) ₂	2	96	92	200	12	93	76/24	91/91
3	<i>c</i> -hexyl	3	98	93	200	12	95	77/23	93/93
4	Ph	3	100	91	200	12	99	75/25	91/90
5	CH ₃ CO(CH ₂) ₆	3	92	87	190	6	99	85/15	87/n.d.

本変換反応の有効性を示すために、(+)-patulolide C の触媒的不斉全合成を行った。(+)patulolide C は *Penicillium urticae* mutant S11R59 の培地から単離され、抗菌性と抗細菌性を示す。いくつかの不斉合成例が報告されているが、それらはすべて光学活性 γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和エステルユニットの合成において多段階を要しており、効率性に問題を残していた。

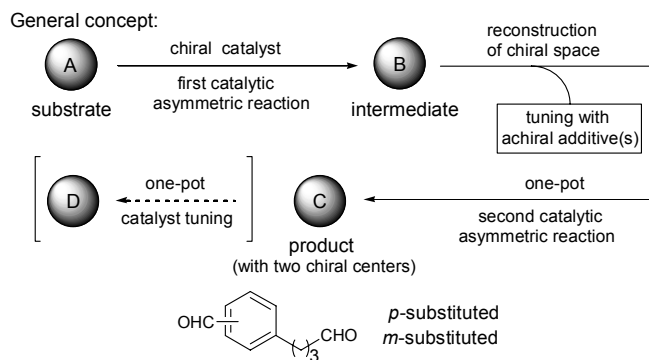
Scheme 1. Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-patulolide C



不斉収率 87%で中間体 7 に導くことができた。保護基の変換によって、鍵中間体 8 を二段階で収率 92%にて得た。Corey らの (S)-CBS 触媒 (30 mol %) と 2 当量の catecholborane を用いた触媒的不斉還元反応により 9 をジアステレオマーの混合物として得た。官能基変換の後、化合物 10 のマクロラクトン化は縮合剤 12 によって効率良く進行し、収率 85%、ジアステレオマー比 81/19 にて 11 が得られた。望みの立体を有する化合物 11 はこの段階で、シリカゲルクロマトグラフィーにより容易に単離することができた。キラル HPLC 分析によって、11 の不斉収率は 98% ee と決定された。二つの触媒的不斉反応を用いて、統計上の不斉増幅が実現されたと考えられる。TBS 基を除去することで、9 段階、総収率 33% で (+)-patulolide C が得られた(Scheme 1)⁴。スペクトルデータは天然物とよい一致を示した。

一般に不斉触媒は特定の一つの反応のみを効率よく促進するために設計、最適化されている。そのため複雑な構造を有する光学活性化合物の合成には多段階にわたる合成が必要不可欠であり、各ステップにおける後処理、精製等に膨大な時間とエネルギーが必要となる。真に効率的な合成法の開発を考えた時、

Scheme 2. Chiral catalyst tuning strategy with achiral additive(s) for sequential asymmetric catalysis



(+)patulolide C の全合成は化合物 5 を出発物質として行った。化合物 5 に対し、(R)-YLB 錯体を用いて触媒的不斉シアノ化を行い、続く [3,3]シグマトロピー転位によって、収率 92%、

単一の不斉触媒により全くメカニズムの異なる複数の反応を促進する、“多段階促進型不斉触媒系”は有用性の高い合成戦略となる可能性を秘めている(Scheme 2)。私はキラル触媒をアキラル添加剤により触媒チューニングすることにより各反応における最適な不斉環境の構築を行うことで“多段階促進型不斉触媒系”の構築を目指すこととした。モデル基質として反応性の異なる2つのアルデヒドを有する基質を設定し、先に述べた触媒的不斉シアノ化反応と既に柴崎研究室にて開発されていたニトロアルドール反応を YLB 錯体を用いて連続的に行うことを計画した。反応の順番としてはまず、反応性の高い脂肪族アルデヒドへのシアノ化反応を行い、つぎに芳香族アルデヒドへのニトロアルドール反応を行った。

ニトロアルドール反応のモデル実験の結果を Table 4 に示す。YLB 錯体によりベンズアルデヒドのニトロアルドール反応は 62% ee にて生成物を与えた(entry 1)。しかしながら、entry 2 に示すようにホスフィンオキシド存在下ではニトロアルドール反応の選択性が大きく低下してしまい、生成物はわずか 11% ee の選択性で得られた。アキラル添加剤を加えることで

Table 4. Catalytic tuning for second asymmetric nitroaldol reaction

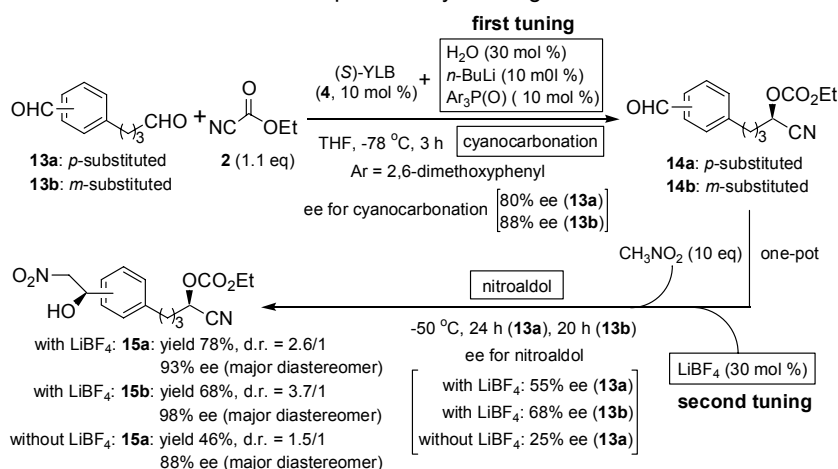
entry	aldehyde (R)	additives (mol %)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	—	82	62
2	Ph	Ar ₃ P(O) (10)	68	11
3	Ph	Ar ₃ P(O) (10) + LiBr (30)	93	54
4	Ph	Ar ₃ P(O) (10) + LiClO ₄ (30)	88	52
5	Ph	Ar ₃ P(O) (10) + LiBF ₄ (30)	85	59
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Ar ₃ P(O) (10)	51	11
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Ar ₃ P(O) (10) + LiBF ₄ (30)	84	62

Ar = 2,6-dimethoxyphenyl

錯体構造の最適化が可能であるとの仮説に基づき種々検討を重ねた結果、entries 3-5 に示すように Li 塩の添加が有効であり特に LiBF₄ がもっともよい結果を与えた。同様の傾向は他の基質でも観測された(entry 6 vs entry 7)。現在のところ Li カチオンとホスフィンオキシドの強い相互作用により、LiBF₄ 存在下ではホスフィンオキシドが YLB 錯体から解離することで最適な不斉空間が得られたと想定している。以上の予備実験をもとに連続的触媒的不斉シアノ化-ニトロアルドール反応を行った結果を Scheme 3 に示す。試薬の当量を調整することでシアノ化反応は芳香族アルデヒドに対して選択的に進行し、中間体 14 を与えた (80% ee, 88% ee)。さらに、

LiBF₄ を添加後にニトロアルドール反応を行うことで、望みの生成物 15 を 93% ee (パラ体)、98% ee (メタ体) にて得ることに成功した。LiBF₄ を添加せずにニトロアルドール反応を行った場合には生成物は

Scheme 3. Sequential catalytic asymmetric cyanocarbonation-nitroaldol reaction with or without adequate catalyst tuning



収率 46%、不斉収率 88% ee、ジアステレオマー比 1.5/1 でしか得られなかった。生成物の不斉収率とジアステレオマー比をもとにニトロアルドール反応の選択性について計算すると、それぞれ 55% ee (**13a** with LiBF₄), 68% ee (**13b** with LiBF₄)、25% ee (**13a** without LiBF₄), となる。この結果はアキラル添加剤による触媒チューニングという戦略の有用性を示している³。

【文献】

- 1) Review: North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147.
- 2) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236.
- 3) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636.
- 4) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett. ASAP article*.