

論文の内容の要旨

論文題目 触媒的不斉シアノ化反応を用いるキラルアミン類合成法の開発

氏名 鈴木 理人

近年、医薬品の開発において光学的に純粋な化合物を供給できる化学合成の確立が必須となっている。一方で、環境負荷の少ないより原子効率性の優れた反応開発が望まれている。従って、少量の不斉源から大量のキラル化合物を合成できる高効率な触媒的不斉合成はもっとも魅力のある、優れた合成方法論であると考えられる。そこで著者は Lewis 酸 Lewis 塩基多点認識複合不斉触媒を基盤として、2 種類の含窒素求電子剤（ピリジンおよびケトイミン）に対する新規触媒的不斉シアノ化反応の開発を行ったのでここに報告する。

(1) ピリジン誘導体の触媒的不斉 Reissert 反応の開発

医薬品や生物活性天然物にはピペリジン骨格を有するものが多数存在する。キラルピペリジン化合物の合成方法論が数多く報告されているなかで、*N*-アシルピリジニウム中間体等の活性化されたピリジン環に対する不斉求核反応はチャレンジングかつ魅力的な反応である。しかしながら、*N*-アシルピリジニウムの反応性が低くかつ反応点が複数存在する等の理由から、従来は当量のキラル源を用いた Grignard 試薬や有機銅試薬などを求核剤として用いる反応に限られていた。そこで著者は、これらの問題点を克服しかつ高いエナンチオ選択性を発現できる前例のない不斉触媒の創製を目的として研究に着手した。

当研究室では Lewis 酸 Lewis 塩基複合不斉触媒(1 + Et₂AlCl: 1-Al)を用いたキノリンおよびイソキノリン誘導体に対する触媒的不斉 Reissert 反応を開発し、さらに生物活性物質の触媒的不斉全合成への適用を達成している。今

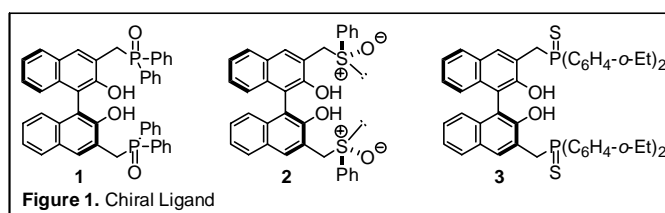


Figure 1. Chiral Ligand

回新たに開発した Lewis 酸 Lewis 塩基複合不斉触媒を用いることにより、ピリジン誘導体に対する初の触媒的不斉 Reissert 反応の開発に成功することができた¹。キノリンおよびイソキノリン誘導体に対する反応の際に良い結果を与えたホスフィンオキシドをルイス塩基として有する従来の触媒(1-Al)では、ピリジン誘導体 4 に対して満足できる結果は得られなかった (Table 1; entry 1)。

種々検討した結果、Lewis 塩基としてキラルスルホキシドを持つ (*S*)-BINOL を母核にした新規不斉配位子 2 と Et₂AlCl の 2 : 1 の混合比から調製した触媒(2-Al)を用いることで、98% 収率、91% ee にて成績体を得ることができた (Table 1; entry 2)。さらに、基質のアミド部位としてジイソプロピルアミド、アシル化剤として FmocCl を用いることで、98% 収率、レジオ選択性 50 : 1、96% ee という非常に高い選択性を得ることができた (Table 1; entry 3)。

Table 1. Catalytic Enantioselective Reissert Reaction of Pyridine Derivatives

entry	substrate	ligand	R' (R'OCOCI)	yield (%)	ee (%)	5/6
1 ^a	R = NMe ₂ , X = H	1	Et	91	9	2.3/1
2 ^a	R = NMe ₂ , X = H	2	Me	98	91	50/1
3 ^a	R = N ⁱ Pr ₂ , X = H	2	fluorenylmethyl	98	96	50/1
4 ^b	R = N ⁱ Pr ₂ , X = Cl	3	neopentyl	92	91	12/1
5 ^b	R = N ⁱ Pr ₂ , X = Br	3	neopentyl	89	86	8/1

^a 5 mol % Et₂AlCl was used. ^b 10 mol % Et₂AlCl was used.

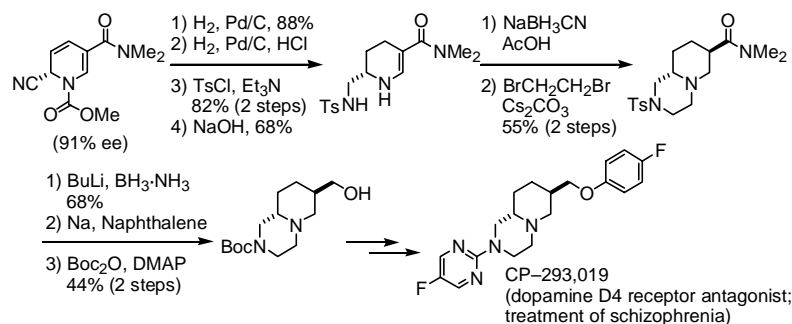
この反応を他の基質に適用したところ、ピリジン環上の4位の位置にClまたはBrを有する基質に対しては、ルイス塩基としてホスフィンスルフィドを有する3とEt₂AlClの1:1の混合比から調製した触媒(3-Al)を用いることで、高い収率、レジオおよびエナンチオ選択性にて目的とする成績体を得ることができた(Table 1; entries 4 and 5)。さらに、この反応の有用性を実証すべく、ドパミンレセ

プターサブタイプ選択的アンタゴニストCP-293,019の形式全合成を行った(Scheme 1)。また、本反応におけるESI-MSを用いたpreliminaryな触媒構造研究を行った。その結果、Alとリガンドの2:3 complexが高いレジオおよびエナンチオ選択性を与える本反応の触媒活性種であると推定された。

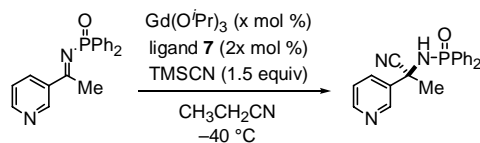
(2) ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応

天然および非天然 α -アミノ酸は各種工業品の間体ならびに医薬品、食品添加物などの重要な物質であり、現在までに様々な合成法が報告されている。そのなかでも触媒的不斉Strecker反応による α -アミノ酸の合成はイミンよりキラルな α -アミノ酸をわずか2段階で合成できる強力な方法である。数多くの触媒的不斉Strecker反応が開発されているが、それら多くの適用範囲はアルドイミンに止まり、より低選択性、低反応性が問題となるケトイミンに適用できる例はごくわずかであり、基質一般性も十分ではない。ケトイミンの触媒的不斉Strecker反応生成物から誘導されるキラル α -2置換アミノ酸は様々な生物活性物質(酵素阻害剤等)や機能性材料(配座固定型ポリペプチド等)のキラルビルディングブロックとして有機合成化学上極めて重要な位置を占めており、広範囲のケトイミンに適用できる触媒的不斉Strecker反応の開発は有機合成化学上極めてチャレンジングなテーマである。当研究室では、既にD-グルコースから誘導されるキラルリガンド7と、Gd(OⁱPr)₃の2:1の混合比から調製される不斉触媒を用いたケトイミンに対する触媒的不斉Strecker反応を報告している²。基質適用範囲の拡張を図るため複素環を含むケトイミンに従来の反応条件(触媒量1

Scheme 1. Catalytic Enantioselective Synthesis of Intermediate for CP-293,019



Scheme 2. Improvement Using Heterocyclic Ketoimines



entry	cat. (x)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	10	14	100	33
2	20	1	92	78
3	30	0.5	89	88
4 ^a	5	0.3	81	99

^a + 1 equiv 2,6-dimethylphenol

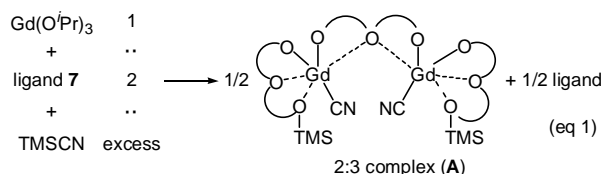
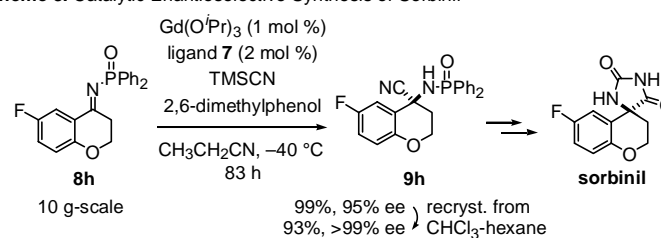


Table 2. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines

entry	substrate	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	R = H (8a)	30	94	92 (S)
2	R = Cl (8b)	13	93	95
3	R = Me (8c)	38	89	87 (S)
4	8d	43	73	90
5	8e	38	93	96 (S)
6	8f	16	90	95
7	8g	22	92	92 (S)

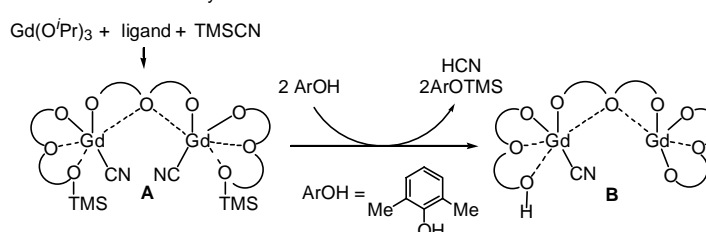
0 mol %)を適用したところ、33% eeの生成物が得られたにとどまった (Scheme 2; entry 1)。検討の結果、触媒量を増加させることによりエナンチオ選択性が劇的に向上することを見出した (Scheme 2; entries 2 and 3)。この原因を以下のように考察した (Scheme 2; eq 1)。すなわち触媒調製はGd(OⁱPr)₃と7の1:2の混合比で行うが、実際の触媒活性種はGdと7の2:3 complexであることがESI-MSを用いた構造論的実験から示唆されている。従って反応系内には常に過剰の7 (Gdに対して0.5当量)が存在しており、触媒量の増加に伴って、この遊離の7の濃度が上昇しプロトン源として働いてエナンチオ選択性が劇的に向上するものと考えた。この考察から、2,6-ジメチルフェノールをプロトン源として添加したところ、期待通り反応性、不斉収率、基質一般性が飛躍的に向上することを見出した (Scheme 2; entry 4)³。この最適条件下、わずか1 mol %という低触媒量で芳香族、複素環、脂肪族、環状、 α,β -不飽和ケイミンを α -アミノニトリルへと高収率かつ高エナンチオ選択性で変換できた (Table 2)。本反応は、複素環および環状ケイミンに対して高収率かつ高エナンチオ選択性を実現した初めての触媒的不斉Strecker反応である。さらに、ほとんどのアミノニトリル9の結晶性は良く、再結晶により99% ee以上の光学純度にすることができた。アミノニトリル9は酸加水分解によりアミノ酸および各種誘導体への変換が容易に可能であり、本法により様々な非天然2置換 α -アミノ酸の合成が可能である。また、本反応の有用性を実証する為、アルドース還元酵素阻害剤sorbiniilの合成を行った (Scheme 3)。

Scheme 3. Catalytic Enantioselective Synthesis of Sorbiniil

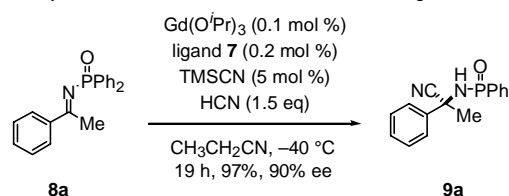


1 mol %の触媒量、10 gスケールでも容易に実施可能で、高収率、高エナンチオ選択性で目的の9hを与えた。得られた9hは再結晶により光学的に純粋となり、その後数段階でsorbiniilへと変換できた。なお共同研究者の加藤により2,6-ジメチルフェノールは、Gd(OⁱPr)₃、不斉配位子とTMSCNから生じた2つのシリルエーテルをもつ2:3 complex Aを、より活性が高く、より高いエナンチオ選択性を与えるプロトン含有触媒Bへと構造を変化させていることがESI-MSを用いた実験から示された (Scheme 4)。

Scheme 4. Active Catalyst Generation



Scheme 5. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction Using HCN



本知見をもとに、安価なHCNを当量のシアニド源およびプロトン源としTMSCNを触媒量用いるアトムエコノミーに優れた反応が構築されている (Scheme 5)⁴。本反応系では、触媒活性が劇的に向上し、触媒量を0.1 mol %まで下げることが可能であった。

References

- 1) Ichikawa, E.; Suzuki, M.; Yabu, K.; Albert, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808.
- 2) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634.
- 3) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147.
- 4) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153.