

論文の内容の要旨

論文題目 数種の不斉触媒反応に関する研究

氏名 野上 弘之

柴崎研究室では酵素が持つ多点制御という機能を人工低分子触媒中に実現させたルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒 **1** および **2** を開発し、数種の触媒的不斉シアノシリル化反応へ適用している (Figure 1)。筆者は本触媒の一般性・実用性を実証し、効率的・実用的な光学活性生理活性物質合成へと展開させることを目的として研究に着手した。

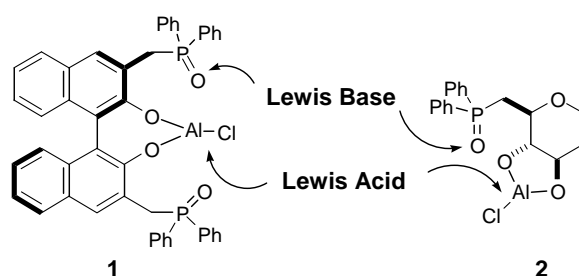


Figure 1. Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalysts.

アルデヒドの不斉シアノシリル化反応のスケールアップ検討

柴崎研究室では触媒 **1** を使用したアルデヒドの不斉シアノ化反応が、高いエナンチオ選択性・基質一般性を与えることを報告している。しかしながら今回、この反応をスケールアップさせると反応速度が低下することが判明した。そこで筆者は、本問題の解決のために種々検討したところ、 Et_2AlCl とリガンドの混合比を変化させて調製した触媒を用いて反応させると、リガンドの存在比が増加するにつれて小スケール時の結果を再現できることが判明した。この際、 Et_2AlCl に対してリガンドを過剰量使用しても選択性・反応性に変化がなく、またリガンドの代わりに汎用的なプロトン性添加剤を触媒量用いても同等な効果

を得られることが明らかとなった。

さらに、反応系内では TMSCN とプロトン性添加剤が作用することにより HCN の発生が予想されるため、TMSCN と HCN を求核剤として用いて検討した結果、収率は TMSCN 使用量に依存していたため、触媒 1 は TMSCN を選択的に活性化していると考えられる。そして $^1\text{H-NMR}$ を用いた速度論的検討により、触媒量のプロトン性添加剤を加えた系で

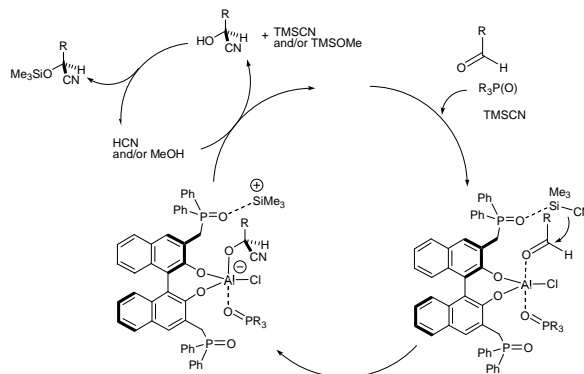


Figure 2. Proposed Working Hypothesis of the Catalytic Cycle.

は非添加の系よりも約 1.4 倍初期反応速度が向上していることが明らかとなった。以上の結果より、プロトン性添加剤は生成物シアノヒドリン - 触媒複合体から、生成物の解離および触媒再生を促進させる際にプロトン源として作用していると考えられる (Figure 2)。

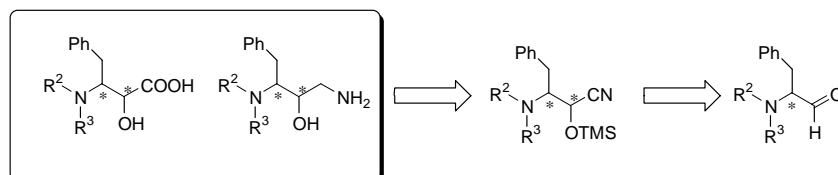
以上の結果を基に、5~10 mol % の MeOH を添加することによってベンズアルデヒドおよびヘプタナールに対する 5g スケールでのシアノシリル化のスケールアップに適用できることを確認した。さらに β_3 -アドレナリン受容体アゴニストの共通キラルビルディングブロックである 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノールのグラムスケール合成を達成した。

一方、触媒の不斉反応において触媒 (リガンド) をリサイクルすることはアトムエコノミーおよびコスト的な見地から極めて重要である。そこで、リガンドの回収およびリサイクルを検討した結果、回収率 96% で回収でき、再使用しても反応性・選択性ともに維持することを確認した。

アミノアルデヒドの不斉シアノシリル化反応の開発

光学活性 β -アミノ- α -ヒドロキシアミン類や β -アミノ- α -ヒドロキシアミン類には様々な生物学的作用を持つことが知られており、フェニルアラニナルのシアノシリル化より得られるシアノヒドリンが有用な前駆体になるため、これまで多くの研究が報告されている。

Scheme 2. Retro-synthesis of Chiral 3-Amino-2-hydroxy Acid or 3-Amino-2-hydroxy Amine.



しかし、その殆んどはアキラルな活性化剤を量論量用いており、不斉触媒を用いた例は知られていない。また、立体選択性も改良の余地があると考えられた。そこで筆者はルイス酸 - ルイス塩基複合不斉触媒を用いることによって興味深い反応を開発できると考え、光学活性フェニルアラニナルに対するジアステレオ選択的不斉シアノシリル化反応の開発に着手した。この際、アミノ基の保護基および基質の立体効果について検討し (Table 1)、生

成物のジアステレオ選択性に関しては Felkin-Anh モデルによって考察した(Figure 3)。

まず始めに *N*-フタロイル化した (*S*)-3 に対して触媒量の Et₂AlCl を用いて反応させたところ、収率 20% で *syn* 選択的に (*S*)-6s を得るにとどまったが、触媒 2 を用いたところ、収率およびジアステレオ選択性が大幅に向上したため、ルイス酸 - ルイス塩基複合不斉触媒の有効性を明らかにする事が出来た。また (*R*)-3 からは、*anti* 選択的に (*R*)-6a を得た。これらの選択性に関しては分子内立体制御ではなく、不斉触媒による立体制御で反応が支配された遷移状態 9 および 11 より考察した。次に *N*-ジベンジルフェニルアラニナル(*S*)-4 および (*R*)-4 について検討した結果、いずれも *syn* 選択的に生成物を得た。これらの場合は *N*-ジベンジルアミノ基の立体効果が反応性を大きく支配し、いずれも 1,2-分子内立体制御によってジアステレオ面が識別された遷移状態 10 および 12 より考察できる。そして *N*-Boc フェニルアラニナル(*S*)-5 および (*R*)-5 についても検討したところ、いずれも高選択的に *anti* 生成物を得た。この場合はベンジル基の *anti* 側から TMSCN が付加することによって選択性が発現したキレート型モデル 13 および 14 より考察した。

entry	aldehyde	R ¹ , R ²	cat. (mol %)	temp (°C)	time (h)	product	yield (%)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	(<i>S</i>)-3	Ph	Et ₂ AlCl (9)	-40	40	(<i>S</i>)-6	20	32 68
2	(<i>S</i>)-3	Ph	1 (9)	-40	40	(<i>S</i>)-6	100	27 73
3	(<i>S</i>)-3	Ph	2 (9)	-40	40	(<i>S</i>)-6	100	19 81
4	(<i>R</i>)-3	Ph	2 (9)	-60	48	(<i>R</i>)-6	100	68 32
5	(<i>S</i>)-4	Bn ₂	2 (3)	-40	48	(<i>S</i>)-7	93	7 93
6	(<i>R</i>)-4	Bn ₂	2 (3)	-40	96	(<i>R</i>)-7	86	25 75
7	(<i>S</i>)-5	Boc, H	2 (1)	-60	36	(<i>S</i>)-8	100	97 3
8	(<i>R</i>)-5	Boc, H	2 (1)	-60	36	(<i>R</i>)-8	100	96 4

Table 1. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of *N*-Substituted Phenylalaninal Using Lewis-acid and Lewis-base Bifunctional Catalysts.

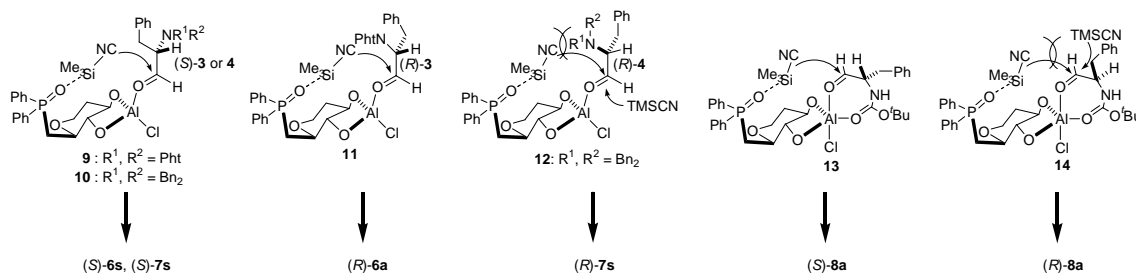


Figure 3. Proposed Working Model of the Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Phenylalaninal.

以上の結果、窒素原子の保護基を変えることでジアステレオ選択性がコントロールできる興味深い結果を明らかにした。特に筆者の知る限り、*anti* 選択性を満足する手段はこれまで報告されていなかったが、触媒 2 を用いた *N*-Boc-フェニルアラニナル(5)の反応により、高い *anti* 選択性を達成したことは意義があるものと考えている。

そして、これらの検討から得られた光学活性シアノシリル化合物を HIV プロテアーゼ阻害剤 Amprenavir、抗癌剤 Bestatin、HIV プロテアーゼ阻害剤 Atazanavir における中間体合成へと展開した。

ポリマー担持不斉触媒の開発および触媒的不斉ストレッカー型反応への応用

ポリマー担持触媒は生成物との分離・回収が容易で再利用可能であるため、有用な有機合成的手法の一つである。均一系触媒 **1** は不斉ストレッカー型反応においても高いエナンチオ選択性・基質一般性を与えることが共同研究者より報告されている。一方、これまでにポリマー担持触媒を用いた不斉ストレッカー型反応は Jacobsen らによる数種の脂肪族アルデヒドイミンに対する例が知られているのみであるため、ポリマー担持型の触媒を開発し、不斉ストレッカー型反応へ応用すれば興味深い反応が開発できると考え、本研究に着手した。

まず、Merrifield 系担持触媒 **15a** を設計・合成して反応の最適化を実施した結果、酸性度が低い ^tBuOH を添加すると最も良好な成績で反応が進行してアミノニトリル体を得ることが出来た (Table 2)。そして、本成績をさらに改善するためには Merrifield 樹脂よりも高い膨潤度を有する JandaJEL を用いることによって、均一系により近い反応場を再現できると考えた。そこで、JandaJEL 系担持触媒 **15b** を合成して反応に用いたところ、予想通り **15b** が **15a** よりも反応成績を向上させることが出来、芳香族、 α, β -不飽和、複素環アルデヒドイミンに対して、高いエナンチオ選択性を得られることが明らかとなった (Table 2)。本結果はポリマー担持触媒を用いたストレッカー型反応において、幅広い基質に適用できたことから興味深い結果と考えられる。

一方、**15b** を用いてリサイクル検討を実施した結果、反応性および選択性が低下する傾向が見られたものの、5 サイクルまで触媒をリサイクル可能なことを確認した。

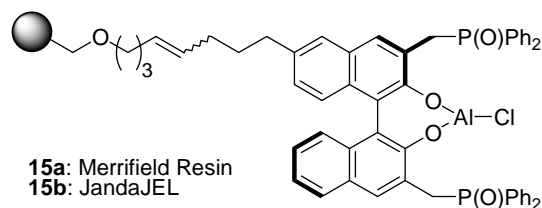
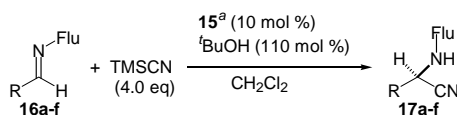


Figure 4. Polymer-supported Bifunctional Catalyst **15**.



entry	imine (R)	product	15b			15a		
			time (h)	yield (%) ^b	ee (%) ^c	time (h)	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	16a (Ph)	17a	60	98	87	64	86	78
2	16b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	17b	64	100	83	-	-	-
3	16c (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)	17c	41	98	83	85	85	62
4	16d (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄)	17d	59	98	85	85	74	80
5	16e ((<i>E</i>)-PhCH=CH)	17e	66	96	83	86	55	53
6	16f (3-Furyl)	17f	66	97	86	64	81	76

The reaction was performed at -50 °C using **15b**, and at -40 °C using **15a**.

^a **15a**: Merrifield resin, **15b**: JandaJELTM resin. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis.

Table 2. Scope and Limitations with Various Imines.