

論文の内容の要旨

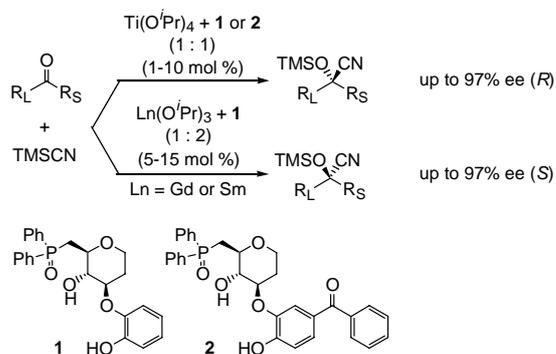
論文題目 希土類錯体を活用する触媒的不斉四置換炭素構築法の開発

氏名 増本秀治

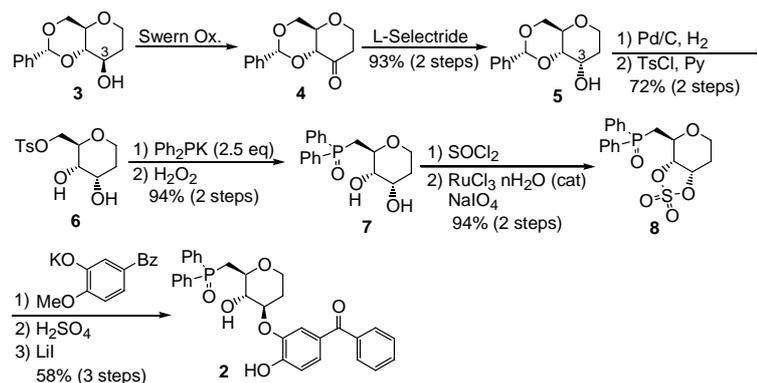
1. 大量合成を指向した糖由来配位子合成法の開発と配位子の修飾

柴崎研究室で見い出された D-グルコース由来の配位子は、金属を選択することにより有機合成上非常に有用なシアノヒドリンの両エナンチオマーを高選択的に作り分けることが可能である (Scheme 1)。これまでこれらの配位子はアレーン-クロム錯体を用いて合成していたが、この合成ルートでは毒性の高いクロムを当量用いる上、電子不足な芳香環を有するアレーン-クロム錯体の安定性が低いため、配位子のカテコール部のチューニングが非常に難しい。しかしながら、カテコール部に電子求引基を導入することは、中心金属のルイス酸性の向上が期待できるため、魅力的なアプローチである。そこで配位子の新しい合成法の開発とこれを用いた配位子の修飾を検討した。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones Using Sugar-Derived Ligands

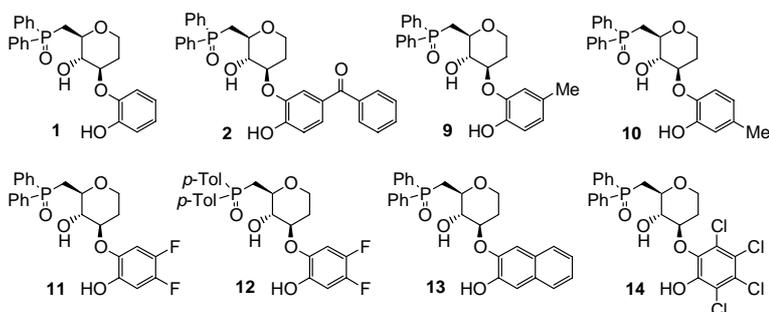


Scheme 2. New Synthetic Route to Chiral Ligand



Scheme 2 に示すように既知のアルコール **3** を酸化し、続く選択的還元により高収率で 3 位の水酸基を反転させた。鍵中間体である環状硫酸エステル **8** のカテコール誘導体との反応も円滑に進行した。この方法を用いて Figure 1 に示すように既知の配位子 **1** および **2** を含め、新たな配位子 **9-14** を効率的に合成することができた。なお、配位子 **1,2** および **11** は現在市販に至っている。得られた配位子を用いてガドリニウムを中心金属とした系でアセトフェンを基質として反応を行ったところ、配位子 **11** は配位子 **1** に匹敵する良い結果を与えた。次に 2-ヘプタノンを経験として反応を行ったところ、ナフタレン環を有する配位子 **13** が中程度ながら最も良い結果を与えた。また、チタンを中心金属とした系においても合成した配位子を用いて反応を行った。ナフタレン環を有する配位子 **13** は従来最も優れていた配位子 **2** に匹敵する良い結果を与えた。

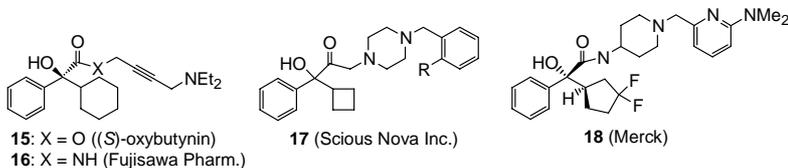
Figure 1. Prepared Ligands



2. (S)-オキシブチニンの効率的合成法の開発

オキシブチニン (Figure 2) は尿失禁および頻尿治療薬として広く用いられており、現在ラセミ体での投与が行われているが、(S)-エナンチオマーの薬理プロファイルがより優れているため、その有効な合成法が望まれている。しかしながら、これまで報告されている方法は、当量のキラル補助基を用いたものやキラルな原料を用いたものである。

Figure 2. Oxybutynin and Analogues



今回私は、ケトンの触媒的不斉シアノシリル化を用いた (S)-オキシブチニンの効率的な合成法を検討した。

シクロヘキシルフェニルケトンに対して柴崎研究室で見出された希土類金属と糖由来の配位子からなる触媒を用いた触媒的不斉シアノシリル化反応を適応できれば、短工程で (S)-オキシブチニンの重要中間体であるヒドロキシカルボン酸まで導くことができると考えられたため、Table 1 に示すように配位子 **1** を用いて反応を検討した。驚いたことに立体的差異のあまりないシクロヘキシル基とフェニル基の違いを触媒は見分け、5 mol % の触媒存在下、-60 で反応は進行

Table 1. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Cyclohexyl Phenyl Ketone

entry	cat. (x)	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	5	-60	21	96	95
2 ^b	1	-60	9 days	39	64
3 ^a	5	-40	1.5	99	91
4 ^c	1	-40	50	99	85
5 ^{c,d}	1	-40	40	100	94

^a catalyst concentration = 0.075 M, ketone concentration = 1.5 M

^b catalyst concentration = 0.015 M, ketone concentration = 1.5 M

^c catalyst concentration = 0.075 M, ketone concentration = 7.5 M

^d Ketone was added to the dried pre-catalyst. The solvent and TMSCN were then added at -40 °C.

し、収率 96%、95% ee にて目的のシアノヒドリンを得ることができた。しかしながら、触媒量を 1 mol % に下げると -60 下反応は極端に遅くなり、収率 39%、64% ee で目的物が得られたにすぎなかった (entry

2)。そこで反応温度を-40 に上げ、濃度を高くすることで反応は完結し、シアノヒドリンを収率 99%、85% ee で得た (entry 4)。その後、操作を若干変更したところ改善がみられ、目的物を 94% ee にて得ることに成功した

(entry 5)。本反応は 100 g スケールにおいても全く問題なく進行し (Scheme 3) 後処理後の粗生成物をシリカゲルパッドに通すことによ

Scheme 3. Conversion to the Hydroxy Carboxylic Acid

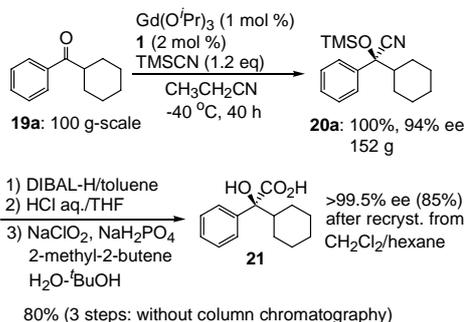
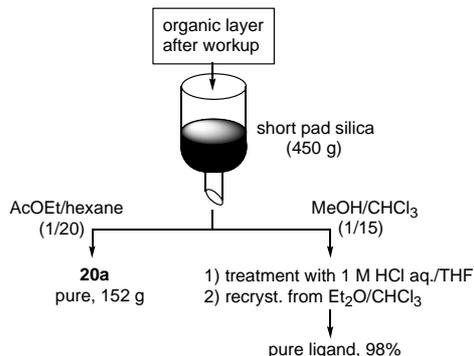


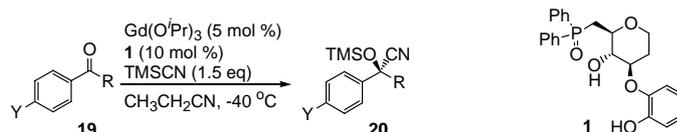
Figure 3. Purification and Ligand Recovery



り非常に効率的に純粋なシアノヒドリンを得、さらに、効率的に配位子の回収をも行うことができた (Figure 3)。得られたシアノヒドリン 20a を DIBAL-H にて還元し、脱シリル化後 NaClO₂ にて酸化することにより鍵中間体であるヒドロキシカルボン酸 21 に誘導することができた。これを再結晶することにより光学的に純粋なヒドロキシカルボン酸を得た。

次に、他のアリアルシクロアルキルケトンに対するこの触媒系の適応性についても検討した。Table 2 に示すように、シクロペンチルフェニルケトン 19e の場合を除いて高い選択性が得られ、このことは新しいキラルなオキシブチニン類縁体の合成にこの触媒系が有用であることを意味している。他のアリアルシクロアルキルケトンと構造的にそれほど差のないシクロペンチルフェニルケトンの場合に反応性、鏡像体過剰率共に悪いという結果は反応機構を考察する上で興味深い。19e のカルボニルの α 位を重水素化した基質を用いて反応を行ったところ、反応は非

Table 2. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aryl Cycloalkyl Ketones



entry	ketone	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	19b	22	99	94
2	19c	1	96	83
3	19d	5	99	94
4	19e	64	87	22
5	19f	2	99	97
6	19g	48	97	82

常に速く進行し、生成物が 95% ee で得られたことから、シクロペンチルフェニルケトンの場合の低エナンチオ選択性は基質の脱プロトン化が原因であることが示唆された。

3. ケトイミンの触媒的不斉 Strecker 反応の開発

触媒的不斉 Strecker 反応は天然および非天然型アミノ酸を合成する最も直接的で最も有用な反応の一つである。アルドイミンを基質とする触媒的不斉 Strecker 反応はいくつかの例があるが、ケトイミンに関してはほとんどなく、基質一般性も十分とは言えない。今回は、ケトイミンを基質とする新規な触媒的不斉 Strecker 反応の開発を目的とし、検討を行った。

柴崎研究室で見いだされた希土類金属と糖由来の配位子からなる触媒は、ケトンの触媒的不斉シアノシリル化に有効であるため、この触媒を用いてケトイミンの触媒的不斉 Strecker 反応を検討した。*N*-ベンジルアセトフェノイミンを基質として用い、配位子として **1** を用いた場合、最高 35% ee で目的物を得ることができた。希土類金属の酸素

原子への親和性を考慮し、イミンの保護基としてフルフリル基を用いると、鏡像体過剰率は 48% ee に向上した。さらに、ジフェニルホスフィノイル基を用いた場合に大幅な鏡像体過剰率の向上がみられ、72% ee にてほぼ定量的に Strecker 生成物を得ることができた。その後、操作を若干変更し、配位子 **11** を用いて反応を行うと、鏡像体過剰率は 96% ee にまで向上した。次にこの条件において種々の基質を用いた触媒的不斉 Strecker 反応を行った (Table 3)。アリールメチルケトイミンの場合、2.5 mol % の触媒で高いエナンチオ選択性を得ることができた (entry 1-4)。 α,β -不飽和ケトイミンの場合においても高いエナンチオ選択性が得られ (entry 9-11) このことは、ジアルキルケトイミンを基質とした場合に鏡像体過剰率がやや低いことを補填するとともに、オレフィンの修飾により複雑な分子が合成できることから非常に興味深い。本反応系における Strecker 生成物のいくつかは結晶性化合物であり、例えば **23a** は一回の再結晶により光学的に純粋なエナンチオマーとすることができた。Scheme 4 に示すように本反応後の生成物はアミノ酸の保護体に極めて効率的に誘導できた。

Table 3. Catalytic Asymmetric Strecker Reaction of *N*-Diphenylphosphinoyl Ketoimines

entry	substrate	cat. (x)	time (h)	yield (%) ^a	ee (%)	
1		R = H (22a)	2.5	24	94	95
2		R = Cl (22b)	2.5	67	84	89
3		R = Me (22c)	2.5	52	93	98
4 ^c		22d	2.5	72	67	94
5		22e	10	14	72	85
6		22f	10	5	87	89
7		22g	8	65	73	72
8		22h	5	48	74	51
9		22i	5	68	79 ^b	83
10		22j	5	52	99	88
11		22k	5	67	58	90

^a Isolated yield is after conversion to the corresponding oxazolidone, unless otherwise noted.

^b Yield was determined after purification of **23i** by column chromatography.

^c CH₃CH₂CN/CH₂Cl₂ = 4/1 was used as the solvent.

Scheme 4. Conversion of the Products

