

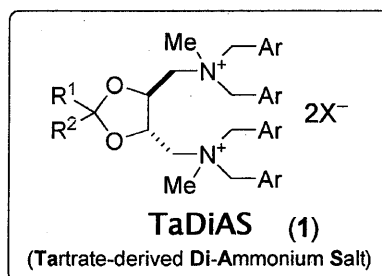
論文の内容の要旨

論文題目 「分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒の開発と
一価銅触媒を用いたケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発」

氏名 澁口 朋之

1. 分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒の開発

α -アミノ酸は天然物や医薬品、農薬、機能性材料などの機能性分子の重要なキラルビルディングブロックの一つであるだけでなく、不斉補助基や不斉触媒として現代の有機合成化学において広く用いられている化合物である。現在まで様々な合成法が報告されてきたが、その中でグリシンシッフ塩基を基質として用いた不斉相間移動触媒反応はアトムエコノミーの観点から有用な手法であると考えられる。不斉相間移動触媒として *Cinchona* アルカロイド由来の触媒や人工的にデザインされた骨格を有する触媒が報告されており、それらは高い不斉および化学収率を発現する¹もののその適応範囲は主に不斉アルキル化反応に限られていた。当研究室では分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒 TaDiAS (Tartrate-derived Di-Ammonium Salts) (1)を開発し、グリシンシッフ塩基に対する不斉アルキル化反応²、マイケル反応²、マンニッヒ型反応³に有効であることを報告してきた。しかし、 α,β -不飽和ケトンに対する不斉マイケル反応および不斉マンニッヒ型反応においてその選択性に改善の余地が残されており、私は天然物および医薬品合成に適応可能なより実用性の高い触媒の開発に向け研究を開始した。



1-1. 触媒構造の最適化

より合理的な触媒構造変換を行うため不斉マイケル反応で最も高い選択性を与える触媒 **1a** の X 線結晶構造解析を行った (Figure 1)。それまでの構造検討の結果からアセタール部位が選択性に影響を与えることが分かっていたが、このアセタール炭素上の置換基が触媒のジオキソラン環に対し垂直方向に位置していることが分かった。そこでより反応点近傍の不斉環境へ影響を与えられるようにアセタール部位に環構造を有し、側鎖に立体的に混みいった芳香環を持つ触媒 **1b** を考案した。各異性体 **1ba**~**1bc** を合成し、それぞれの反応に適用した。

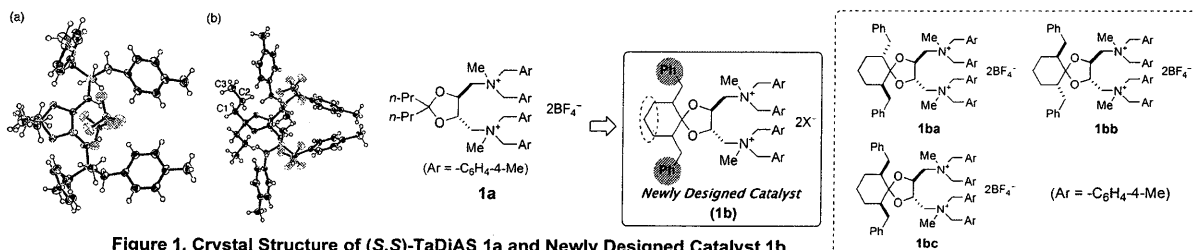


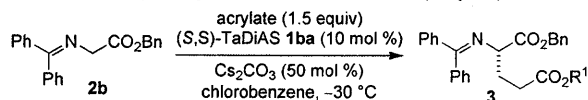
Figure 1. Crystal Structure of (S,S)-TaDiAS **1a** and Newly Designed Catalyst **1b**

1-2. 不斉マイケル反応への適用

本触媒をアクリル酸メチルに対する不斉マイケル反応に適用した。Scheme 1 に示すように本反応では **1ba** が **1a** よりも高い選択性を与え、本触媒のデザインが妥当であることが分かった。さらに α,β -不飽和ケトンに対する不斉マイケル反応の検討を行ったところ (Scheme 2)、アクリル酸エステル類とは異なり **1bb** が本反応に有効であることが分かった。種々検討の結果、1,3-diF-benzene を溶媒として用い $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ 93%, 80% ee にて目的物を得ることに成功した。

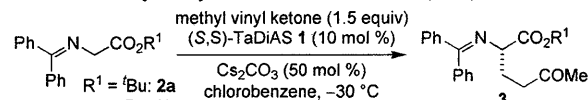
本触媒反応は基質一般性が高く、高度に官能基化された dienone **4** に対しても 82% ee にて目的物を与えることが分かった。得られた α -アミノ酸誘導体 **5** を用いて本学博士課程 1 年の三原により (+)-cylindricine C (**6**) および (-)-lepadiformine (**7**) の短工程合成が達成された (Scheme 3)⁴。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Michael Reaction (Acrylate)



CO ₂ Me	CO ₂ Et	CO ₂ Bn	CO ₂ Bu
12 h, 96%, 88% ee	13 h, 92%, 88% ee	11 h, 96%, 87% ee	24 h, 44%, 84% ee
1a : 12 h, 84%, 81% ee			
1bb : 24 h, 68%, 83% ee			
1bc : 24 h, 42%, 70% ee			

Scheme 2. Catalytic Asymmetric Michael Reaction (MVK)

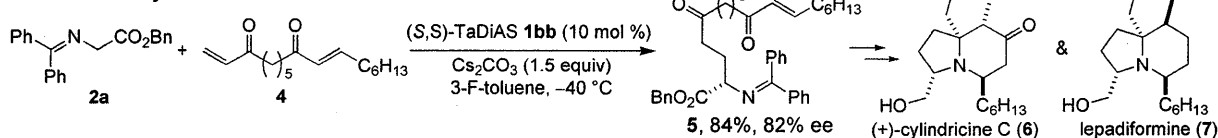


entry	catalyst	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	1a	48	74	62
2 ^a	1ba	24	91	66
3 ^a	1bb	24	92	71
4 ^a	1bc	24	46	28
5 ^b	1bb	48	93	80

a) 1 equiv of Cs₂CO₃ was used.

b) Reaction was performed in 1,3-diF-benzene at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ with **2b**.

Scheme 3. Catalytic Michael Reaction with Dienone 4

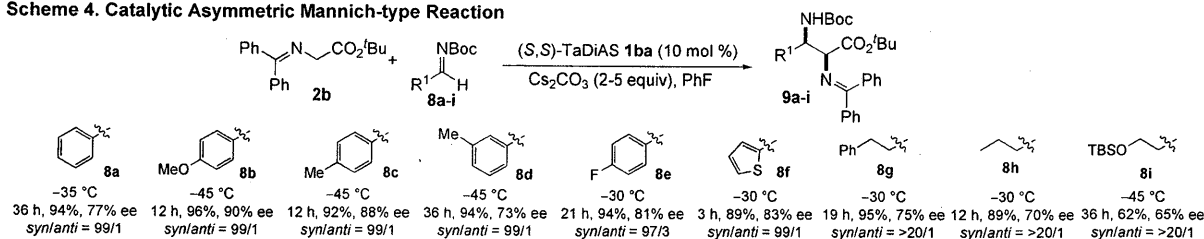


1-3. 不斉マンニツヒ型反応への適用

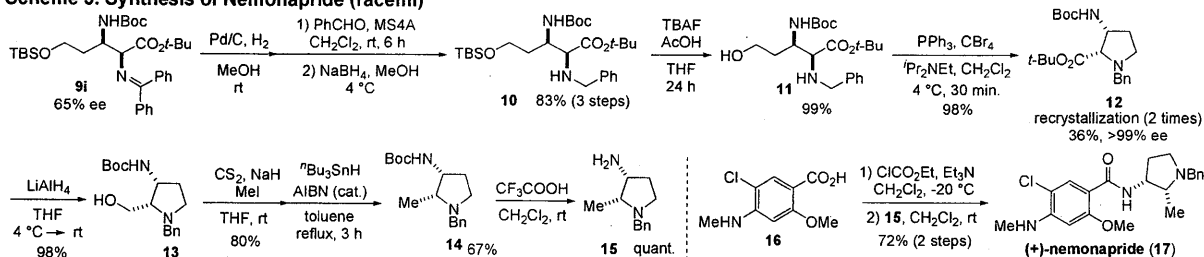
続いて不斉マンニツヒ型反応の検討を行った。Scheme 4 に基質一般性の検討の結果を示すが、すべての基質において以前の触媒よりも **1ba** を用いることで選択性が改善されていることを確認している。更に脂肪族イミンに対しても本触媒反応は円滑に進行し、高いジアステレオ選択性および良好なエナンチオ選択性にて目的の α,β -ジアミノ酸誘導体が得られることが分かった。そこで本触媒反応を nemonapride (**17**)^{5a} の合成に展開することとした。Nemonapride は山之内製薬株式会で開発され、現在アステラス製薬株式会社よりエミレース錠®として販売されている抗精神薬であるが、nemonapride はラセミ体として販売されてお

り、現在までにその不斉全合成は形式全合成 1 例のみである^{5b}。そこで私は本反応を用いて **17** の触媒的不斉全合成を達成した (Scheme 5)。

Scheme 4. Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction



Scheme 5. Synthesis of Nemonapride (racemi)



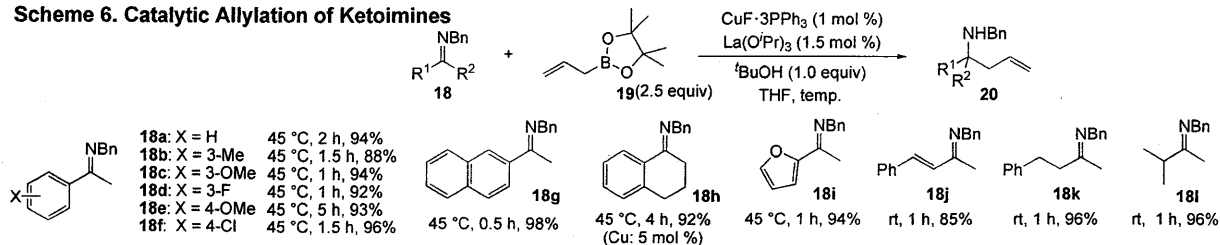
2. 一価銅触媒を用いたケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発

ケトイミンの不斉アリル化反応によって得られるキラル α -三置換ホモアリルアミンは医薬合成において有用性の高いキラルビルディングブロックの一つであると考えられる。しかし、今までケトイミンに対する不斉アリル化反応では量論量のキラル化剤を必要としており、その触媒的不斉反応は開発されていなかった。さらにケトイミンに対する触媒的アリル化反応はラセミ条件下でさえほとんど開発されていなかった。そこで私は基質一般性の高いケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応を開発することとした。

2-1. ケトイミンに対する触媒的アリル化反応の開発

当研究室ではすでに一価銅触媒存在下ケトンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発に成功している⁶。その反応条件を基にラセミ反応の検討を行ったところ、保護基としてベンジル基を有するイミン **18** を用い、プロトン供与体として ^tBuOH を添加することで CuF·3PPh₃ を 1 mol % にまで減じて反応は円滑に進行することが分かった (Scheme 6)。本触媒反応は基質一般性が高いということが分かり、続いて不斉反応に展開することとした。

Scheme 6. Catalytic Allylation of Ketoimines

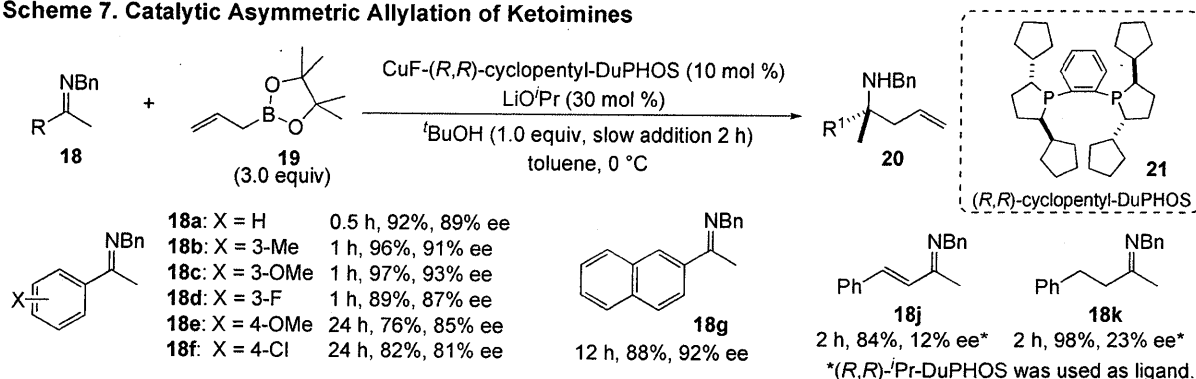


2-2. ケトイミンの触媒的不斉アリル化反応の開発

市販の CuF₂·2H₂O と不斉リン配位子から還元的に調製した Cu(I)F 触媒を用い **18a** を基質として反応条件を検討したところ、添加物として加えている La(OⁱPr)₃ のロットを変えると化学収率と選択性が変化し、再現性を得ることが困難であった。当研究室出身の和田博士により LiOⁱPr を用いることで La(OⁱPr)₃ と同様の

反応性・選択性を再現性よく得られることと、不斉配位子として当研究室で新たに開発した (*R,R*)-cyclopentyl-DuPHOS (**21**)を用いることで目的のアリル化体 **20a** が高い選択性で得られることが明らかになった。これを基に基質一般性の検討を行ったところ本触媒反応は芳香族ケトイミンに対し高い選択性を与えたが、 α,β -不飽和ケトイミンや脂肪族ケトイミンでは満足のいく選択性は得られなかった (Scheme 7)。基質一般性に改善の余地を残すものの本反応はケトイミンに対する初の触媒的不斉アリル化反応である⁷。

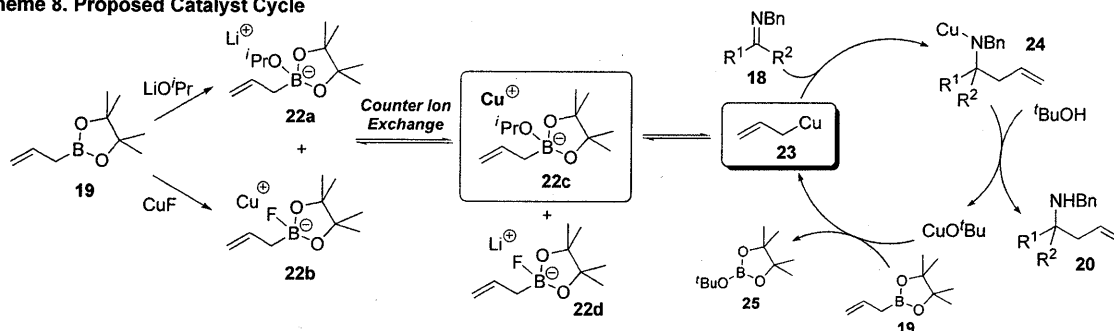
Scheme 7. Catalytic Asymmetric Allylation of Ketoimines



2-3. 反応機構解析

種々の NMR 解析から Scheme 8 に示す触媒サイクルを考えている。LiO'Pr は非常に求核性の高いアリル銅 **23** の生成促進に作用していると考えている。つまり、**19** と LiO'Pr から形成される **22a**、**19** と CuF から形成される **22b** との間でカウンターイオン交換が起こり電子豊富なアルコキシボレート **22c** を形成する。この **22c** から活性種であるアリル銅 **23** が速やかに生成するため反応が促進されているのではないかと考えている。生成した **23** がケトイミン **18** に求核攻撃し、銅アミド **24** が生じる。 $^t\text{BuOH}$ は生成物の触媒からの解離を促進し、生成した CuO^tBu と **19** から **22c** と同様なアルコキシボレートを介して活性種 **23** が再生するものと考えている。

Scheme 8. Proposed Catalyst Cycle



References

1. a) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013. b) O' Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506.
2. a) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539. b) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743.
3. Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564.
4. a) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635. b) Mihara, H.; Shibuguchi, T.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Heterocycles* in press.
5. a) Iwanami, S.; Takashima, M.; Hirata, Y.; Hasegawa, O.; Usuda, S. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1224. b) Huang, P. Q.; Wang, S. L.; Zheng, H.; Fei, X. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 271.
6. a) Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536. b) Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910.
7. Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687.