

論文の内容の要旨

論文題目 チオアミドを求核剤として用いた触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発
および医薬品合成への応用

氏名 鈴木 優太

【論文の概要】

有機合成の進歩が医薬品や機能材料の大量合成を容易としたことで我々の生活水準は向上した。しかし現状の有機合成反応の多くは目的物以上の廃棄物を伴うもので、これは環境調和の観点から改善の余地を残すものであることから、これら廃棄物を極力抑制しうる合成法の開発が近年盛んに行われている。

触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、触媒による反応促進と立体制御によって効率的に不斉炭素骨格を形成させるタイプの化学反応であり、当研究室ではこれを基質間のプロトン移動のみで進行させることによって原子効率 100%の触媒反応を構築することを目標としている。そして近年、当研究室においてソフト Lewis 酸である Cu(I)と種々のハード Brønsted 塩基及び不斉配位子を組み合わせた協奏機能触媒を用いることでソフトな Lewis 塩基を持つニトリル、末端アルキン、アリルシアニドのケトンやアルデヒドに対する付加反応がプロトン移動のみで進行することを見出した。本触媒系は Cu(I)と求核種前駆体のソフト-ソフト相互作用が重要と考えられる。その後、求核種前駆体としてチオアミドを用いた場合でも同様にアルドール反応や Mannich 型反応が進行することが分かった。チオアミドはエステルをはじめとしたカルボン酸酸化状態にある求核種前駆体のシリーズに含まれる官能基

であり、多様な官能基変換が可能であることから有機合成化学的に重要な官能基とみなされる。

このような背景から、著者は本学博士課程においてチオアミドを求核剤として用いた触媒的不斉 C-C 結合形成反応に関する二点の検討を行ったので報告する。本稿ではこれら二点の項目に関してそれぞれ1つの章を設けて記述した。すなわち、第2章にて本触媒系の共役付加反応への応用に関する検討の結果を記述し、第3章にてチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵段階とした抗鬱薬(*S*)-duloxetine の合成に関する検討の結果を記述した。以下に具体的な概要を示す。

第2章では【チオアミドを求核種前駆体として用いた触媒的不斉分子内共役付加反応】に関して述べた。不斉共役付加反応は種々の不斉炭素骨格を与える汎用的な炭素—炭素結合形成反応であるが、これまでの報告では求核剤として種々の有機金属試薬を用いるか、求核種前駆体として活性メチレン、アルデヒド、ケトンを用いた触媒反応に限られており、合成的有用性の高いエステル等のカルボン酸酸化状態にある求核剤前駆体については、その α 位酸性度の低さゆえに触媒反応の報告はこれまでなされていなかった。このような背景から、題目の研究は有意義である。まず分子内反応を検討した。種々の求電子剤を検討したものの、いずれの場合も反応は進行しなかった。そこで分子間反応を検討したところ、求核剤と求電子剤をアルキル鎖および芳香環で連絡した基質で反応は円滑に進行した。アルキル鎖で連絡した基質では中程度の *ee*, *dr* に留まったものの、芳香環で連絡した基質では高い立体選択性を与えた。反応性と立体選択性は、求核剤と求電子剤の残基によって大きく変化した。最良の残基の組み合わせを見出した後、最適な触媒条件を検討した(Table 1)。ソフトなルイス酸として[Cu(CH₃CN)₄]PF₆、不斉リン配位子として(*S,S*)-Ph-BPE、ハードな Brønsted 塩基としてLi(OC₆H₄-*p*-OMe)からなる触媒系により *anti* 選択的に分子内反応が進行した(entry 1)。DMF が最良の溶媒であり(entry 1-3)、反応温度を-40 °C に低下させることでエナンチオ選択性が 79% *ee* まで向上した(entry 4)。配位子を(*S*)-Xyl-P-Phos へ変更することでエナンチオ選択性が 86% *ee* まで向上し(entry 5)、銅の対アニオンを SbF₆⁻に変更することで収率が 90% まで改善した(entry 6)。DMF 中においては、Brønsted 塩基の塩基性が上昇することで銅非存在下でも反応が進行し、*syn* 体の生成物を得た (entry 7, 8)。

次に、得られた最適条件(Table 1, entry 6)を用いて基質一般性の検討を行った(Table 2)。電子吸引基を芳香環上に持つ基質では反応が円滑に進行した一方で(2b-c)、

Table 1. 初期検討

entry	X	ligand	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	<i>dr</i> (<i>anti/syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>) (%)
1	PF ₆	(<i>S,S</i>)-Ph-BPE	THF	0	16	>99	>20/1	60
2	PF ₆	(<i>S,S</i>)-Ph-BPE	toluene	0	16	>99	>20/1	61
3	PF ₆	(<i>S,S</i>)-Ph-BPE	DMF	0	16	>99	>20/1	69
4	PF ₆	(<i>S,S</i>)-Ph-BPE	DMF	-40	16	91	>20/1	79
5	PF ₆	(<i>S</i>)-Xyl-P-Phos	DMF	-40	20	72	20/1	86
6	SbF ₆	(<i>S</i>)-Xyl-P-Phos	DMF	-40	20	90	>20/1	86
7	(without Cu)	—	DMF	-40	8	>99	1/9.1	—
8	(without Cu)	—	THF	rt	20	0	—	—

電子供与基を持つ場合は、その供与能に比して収率の低下が見られた(**2d, e**)。ナフチル基を有する基質ではジアステレオ選択性が下がるものの、*ee*は向上した(**2f**)。リンカーの位置が異なる基質では立体選択性が低下した(**2g**)。六員環生成物を与える基質では、反応性は低い

が非常に高い立体選択性を示した(**2h**)。アルキル基のリンカーでは、高い反応性を示す一方で立体選択性が低下した(**2i**)。エステルリンカーでは反応性が低下した(**2j**)。これは、エステルのアルコキシ基がトランス型のためと考えられる。リンカーの一部が酸素で置換された基質では、立体選択性が大きく低下した(**2k**)。

我々はこれまで、本触媒系の高反応性はフェノキシドを介するプロトン移動に起因すると考えていた。しかし今回、有機銅の MesCu を触媒として用いた場合でも反応が円滑に進行することが分かった。以下に基質一般性を示す(Table 3, カッコ内は従来型触媒での結果を意味する)。無置換及び Cl 置換の基質ではいずれも反応が 20 時間で完結し、**2b** の生成物は *anti* 選択性の低下がみられた(entry 1-3)。電子供与基の MeO で置換された基質でも反応性が大幅に向上し、*dr* の低下を伴うことなく反応が完結した(entry 4)。メチル置換の基質でも 20 時間で高収率にて生成物を与えた (entry 5)。六員環の生成物を与える基質でも *dr* の低下を伴わず収率が大きく向上した(entry 6)。

それぞれの触媒系での反応機構及び反応性の違いを考察した。従来型の触媒 (Scheme 1, A) では、高い Brønsted 塩基性の反応中間体であるエステルエノラート **4** による系中のフェノール (HOAr) の脱プロトン化に続いてフェノキシド (LiOAr or Cu*OAr) による原料のチオアミド **1** が脱プロトン化されるという、段階的なプロトン移動による触媒サイクルがなされている。一方で MesCu 触媒 (Scheme 1, B) ではエステルエノラート **4** が原料のチオアミド **1** を脱プロトン化するとい

Table 2. 基質一般性

product	result	product	result
2a	90% 20/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 86% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h	2g	64% 2.6/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 64% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h
2b	66% 15/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 84% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h	2h	28% 20/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 96% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h
2c	86% 7.7/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 78% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 72 h	2i	>99% 3.1/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 65% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h
2d	4% >10/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 81% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 20 h	2j	9% 5/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 87% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 96 h
2e	50% 20/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 83% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 96 h	2k	90% 4.4/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 28% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 96 h
2f	87% 4.4/1 (<i>anti</i> / <i>syn</i>) 92% <i>ee</i> (<i>anti</i>) 72 h		

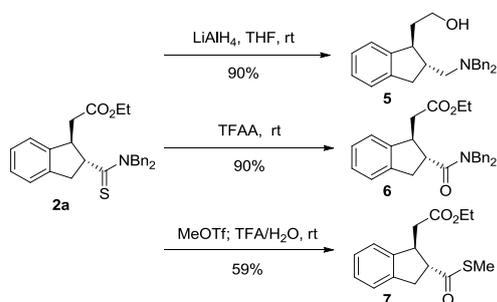
Table 3. MesCu 触媒での基質一般性

entry	product	x	time (h) ¹	yield (%) ¹	<i>dr</i> (<i>anti</i> / <i>syn</i>) ¹	<i>ee</i> (<i>anti</i> , %) ¹
1	2a	7.5	20 (20)	99 (90)	14/1 (20/1)	83 (86)
2	2b	7.5	20 (20)	99 (66)	4.6/1 (15/1)	81 (84)
3	2c	7.5	20 (72)	99 (86)	8/1 (7.7/1)	78 (78)
4	2d	10	92 (20)	92 (4)	14/1 (10/1)	86 (81)
5	2e	7.5	20 (96)	80 (50)	13/1 (20/1)	85 (83)
6	2h	10	20 (20)	87 (28)	20/1 (20/1)	93 (96)

¹ Result in parentheses is obtained from Cu(CH₃CN)₄SbF₆/(S)-Xyl-P-Phos/Li(OC₆H₄-*p*-OMe) catalyst (Table 2)

う直接的なプロトン移動が進行するため、従来触媒と比較して効率的な触媒サイクルとなっている。

本反応生成物の官能基変換を行った(Scheme 2)。検討の結果、共役付加体 **1a** からヒドロキシアミン **5**、アミド **6**、チオエステル **7** への変換が円滑に進行した。



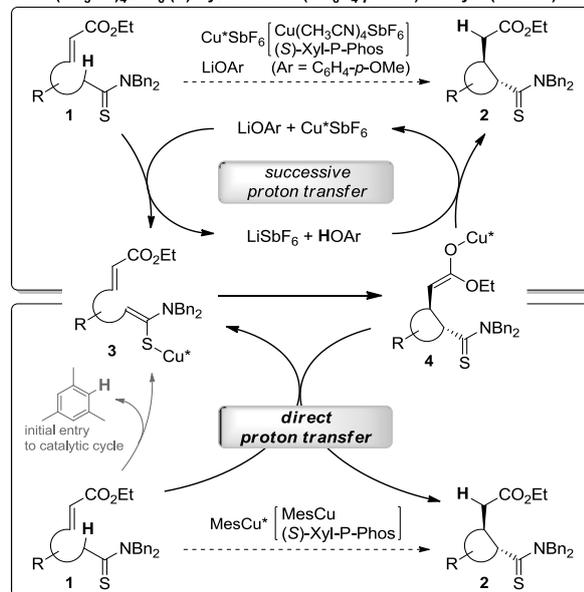
Scheme 2. 生成物の官能基変換

第3章では【触媒的不斉アルドール反応を鍵工程とした (*S*)-duloxetine の合成】に関して述べた。本触媒系を用いたプロトン移動によるチオアミドの触媒的不斉アルドール反応は当研究室により報告されているが、本反応の医薬品合成への応

用例はいまだ少ないため、著者は本反応を鍵反応とする抗鬱剤(*S*)-duloxetine の不斉合成を検討した。ここで(*S*)-duloxetine は既に工業スケールで製造されていることから、大量合成を志向した効率的合成法を念頭におく必要がある。まず鍵段階のアルドール反応の検討を行った。本反応はチオアミドの窒素上置換基によって反応性が大幅に変化するため、まず置換基の最適化を行った(Table 4)。種々検討の結果、ジアルキル体 **9a** が最も良い結果を与えた。

続いて、本合成のアルドール反応においてネックとなる高価な不斉配位子 Ph-BPE を効率的に回収しうる合成ルートを検討した。その結果、不斉アルドール反応後に未精製で LiAlH_4 還元を行うことで光学活性アミノアルコール **10** を得ると共に Ph-BPE を 89%回収することに成功した(Scheme 3 上段)。この回収した Ph-BPE を用いて触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を検討したところ、未使用の Ph-BPE で 68%の生成物 **10** を与えた条件にて 45%の生成物 **10** を与えた(Scheme 4)。続いて、**10** の allyl 保護基を Pd 触媒下除去することで1級アミン **11** を得た(Scheme 3 下段)。最終的に、既存の反応経路を経ることで(*S*)-duloxetine をトータル収率 22%で得た。

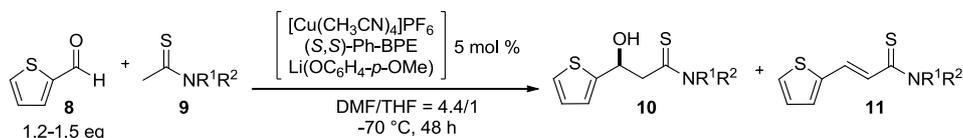
A. $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{SbF}_6/(\text{S})\text{-Xyl-P-Phos}/\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe})$ catalyst (Table 2)



B. Mesitylcopper/(\text{S})\text{-Xyl-P-Phos} catalyst (Table 3)

Scheme 1. 推定触媒サイクル

Table 3. 基質の最適化

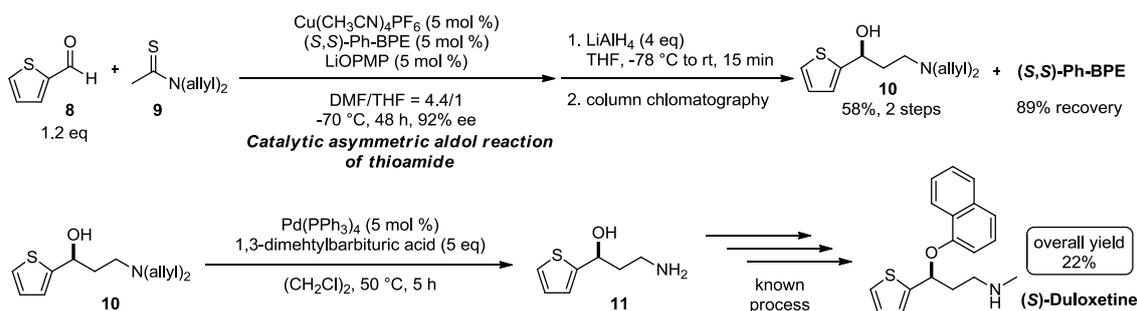
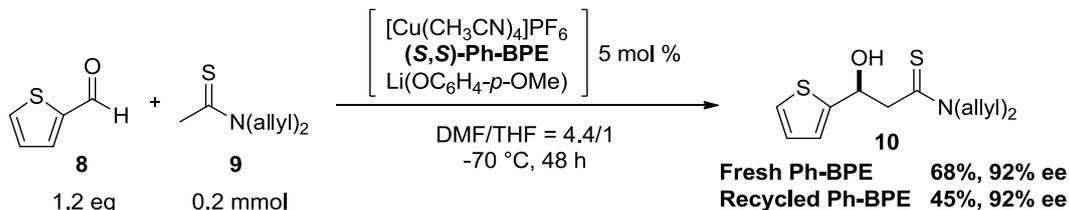


entry	thioamide	temp (°C)	time (h)	result ^a	entry	thioamide	temp (°C)	time (h)	result ^a
1		-70	48	68% 92% ee trace (11)	5		-70	48	17% 0% (11)
2		-70	48	no reaction	6		-70	1	51% 3% ee 0% (11)
3		-40	48	26% 42% (11)	7 ^b		-70	2	7% 25% ee 0% (11)
4		-70	48	trace 0% (11)					

^a Yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture.

^b MesCu/(S,S)-Ph-BPE (5 mol %) were used instead.

Scheme 4. 回収した Ph-BPE での反応



Scheme 3. (S)-Duloxetine の合成