

Catalytic Asymmetric Michael-Type Reaction via Decarboxylative Nucleophile Generation

(脱炭酸による求核剤の生成を経た触媒的不斉 Michael 型反応の開発)

氏名 杜 焄

【背景】

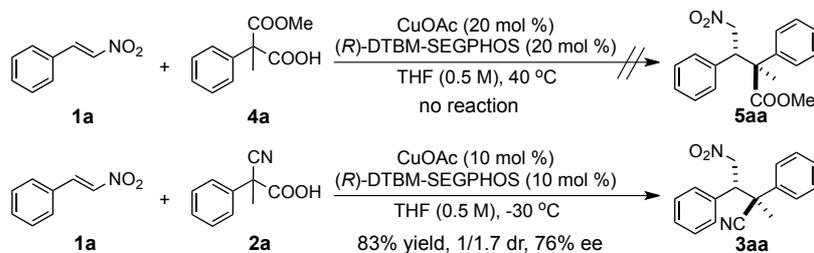
キラルビルディングブロックの触媒的不斉合成は医薬合成において重要である。その中で、三置換炭素-四置換炭素が隣接する化合物の不斉合成は、立体障害やプロキラル炭素上における置換基の類似性のため、非常にチャレンジングである。本研究室で開発された銅触媒による脱炭酸的不斉 Mannich 型反応はそれらの化合物を合成する手法の一つであり、そのさらなる展開として、脱炭酸的不斉 Michael 型反応を開発することを本研究の目的とした。また、本反応によって得られる生成物は官能基変換により多くのキラルビルディングブロックの合成に応用できるため、医薬合成への貢献が期待される。

【脱炭酸による *syn* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発】

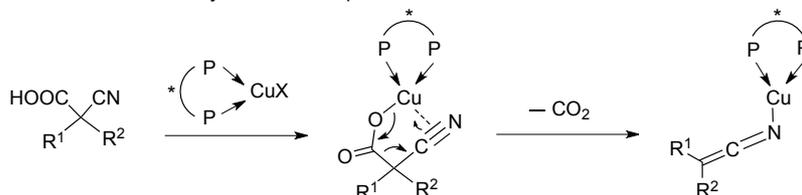
当研究室の殷亮博士は、銅触媒によるシアノカルボン酸とイミンの間の脱炭酸的不斉 Mannich 型反応の開発に成功している¹⁾。脱炭酸による求核剤の生成は自然界における酵素反応では見られるが、人工触媒的不斉合成に用いられたのはこの反応が初めてである。Michael 型反応の開発にあたって、プレ求核剤として、マロン酸ハーフエステル **4a** を最初に選択した(Scheme 1)。しかし、CuOAc-DTBM-SEPHOS 錯体存在下において、ニトロスチレン **1a** を **4a** と反応させたところ、脱炭酸が起きたものの、Michael 付加は進行しなかった。求核剤を系中で生成させるために、銅とニトリル基の間の相互作用が必要と考え(Scheme 2)、**4a** の代わりに、シアノカルボン酸 **2a** を用いたところ、収率 83%、1/1.7 のジアステレオ選択性、76%のエナンチオ選択性にて目的物 **3aa** が得られた(Scheme 1)。

Scheme 1. Substrate Options

次に、反応条件の最適化の検討を行った。溶媒を THF から ^tBuOMe に変えることで反応性の著しい向上が見られた。また、CuOAc の他に種々の銅触媒を試した。CuF₂ · 2H₂O から還元的に系中で CuF-DTBM-SEGPHOS 錯体を調製し、これを触媒として用いたところ、より高いジアステレオ選択性とエナンチオ選択性



Scheme 2. Decarboxylative Nucleophile Generation



にて目的物を与えることが見出された。さらに詳細な検討を行ったところ、反応濃度の希薄化やアディティブの添加がジアステレオ選択性とエナンチオ選択性の向上に寄与することを発見した。-40 °C で、0.02 M の ^tBuOMe 中、CuF-DTBM-SEGPHOS 錯体及び cobalt benzoylacetate 添加剤存在下において、ニトロオレフィン **1** とシアノカルボン酸 **2** を反応させることで、目的物 **3** が得られ、最高 dr>1/99、ee>99%まで、ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を向上させることに成功した (Table 3)。この反応条件は芳香族、脂肪族ニトロオレフィン双方に対して適用可能である。

Table 3. Catalytic Asymmetric Decarboxylative Michael Reaction

(R)-DTBM-SEGPHOS
(Ar = 3, 5-*t*Bu-4-MeOC₆H₂)

entry	product	yield ^a (%)	dr ^b	ee ^c (%)	entry	product	yield ^a (%)	dr ^b	ee ^c (%)
1		99	1/3.3	86	9		71	1/10	93
2		95	1/2.5	82	10		98	>1/99	93
3		99	1/3	89	11		51	>1/99	94
4		99	1/2.7	86	12		60	1/5	84
5		99	1/1.2	72	13		99	1/1.5	72
6		90	>1/99	>99					
7		95	>1/99	>99					
8		89	1/1.5	87					

^a Combined yield of diastereomers. ^b Diastereomer ratio determined by ¹H NMR spectroscopy.

^c Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC.

本反応の触媒サイクルを以下のように推定した。脱炭酸により生成される Cu ケテンイミンは触媒錯体により立体的に制御され、その軸不斉が決められると考えている。ニトロオレフィン

ニトロ基から Cu に配位しながら立体障害を一番軽減する配置でケテンイミンに近づき、マイケル付加反応が進行したと考えられる。また、ニトロオレフィンに Co にも配位することによってより電子不足になり、電子豊富なケテンイミンとより強いパイパイインタラクションを形成できることが、Co が選択性を若干上昇させる要因であろうと提唱した。

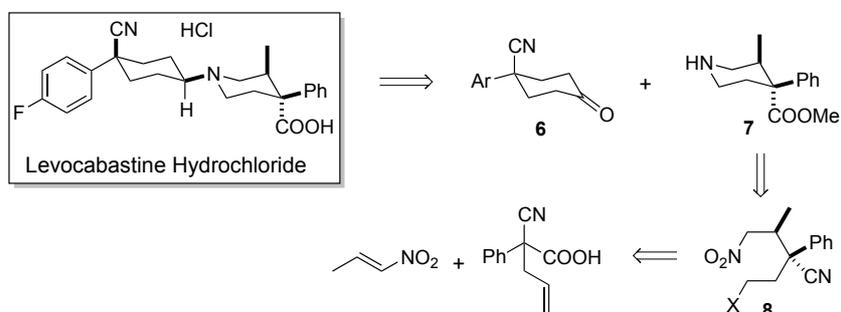
本反応は高い選択性と基質一般性を発現し、弱酸性から中性に近いマイルドな条件下で進行することが特徴である。また、本反応は脱炭酸による求核剤の生成が人工触媒的不斉合成に適用できる範囲を拡大した。

【脱炭酸による *anti* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発】

開発された Michael 型反応を医薬合成に応用する目的で、これまで不斉合成法が確立されていなかった塩酸レボカバスタチンの触媒的不斉合成を目指した。塩酸レボカバスタチンはアレルギー症状を抑える点眼薬や点鼻薬として用いられ、花粉症にも適用される。塩酸レボカバスタチンは二つの六員環構造を持ち、化合物 **6** と化合物 **7** から合成できる(Scheme 4)。逆合成解析からわかるように、化合物 **8** の二つの

Scheme 4. Retrosynthesis of Levocabastine Hydrochloride

不斉炭素の相対配置から、化合物 **8** は *anti* 体であると判断できる。したがって、塩酸レボカバスタチンを触媒的に不斉合成するために、脱炭酸による *anti* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発が必要になる。



これまで当研究室の王健一らは、CuTC-QUINAP 錯体が *anti* ジアステレオマーを与えることを見出した。しかし、反応性及び選択性は共に中程度であったため、不斉合成に至ることが出来なかった。また、プレ求核炭素上の置換基が高高いアリル基でないと行けない制限から、より一般的に適用できる *anti* 選択的マイケル型反応を開発しようと考えました。まず、私は触媒錯体の選択に着目し、初期検討を開始した。

Table 5. Optimization Studies

entry	Metal Sources	Ligands	yield ^a (%)	dr ^b (anti/syn)	ee ^c (%)
1	CuOAc	(<i>R</i>)-QUINAP	40	5.1/1	15
2	CuOAc	(<i>R</i>)-DIFLUORPHOS	63	2.2/1	5
3	CuOAc	(<i>S</i>)-(<i>R</i>)-Taniaphos(Ph ₂)	38	3.2/1	47
4	CuOAc	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-NMe ₂ -PXyl ₂ -Mandyphos	88	1.8/1	64
5	AgOAc	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-NMe ₂ -PXyl ₂ -Mandyphos	74	1.7/1	49
6	Pd(OAc) ₂	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-NMe ₂ -PXyl ₂ -Mandyphos	9	3.2/1	21

(*R*)-QUINAP

(*R*)-DIFLUORPHOS

(*S*)-(*R*)-Taniaphos(Ph₂)

(*R*)-(*S*)-NMe₂-PXyl₂-Mandyphos
(Ar = 3,5-Me-C₆H₃)

^a Combined yield of diastereomers. ^b Diastereomer ratio determined by 1H NMR spectroscopy.

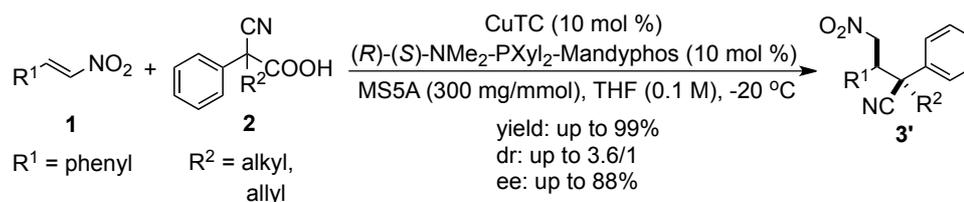
^c Enantiomeric excess of the major isomer determined by chiral HPLC.

-40 °C の THF 中、CuOAc-QUINAP 錯体存在下において、ニトロスチレン **1a** とシアノカルボン酸 **2a** を反応させたところ、収率 40%、5.1/1 のジアステレオ選択性、15%のエナンチオ選択性にて目的物 **3aa'** が得られた (Table 5, entry 1)。種々のキラル配位子を試したところ、Taniaphos や Mandyphos などの Ferrocene 配位子はエナンチオ選択性を向上させることを発見した。CuOAc-NMe₂-PXyl₂-Mandyphos 錯体を用いた場合、エナンチオ選択性は 64%まで上昇した (Table 5, entry 4)。

さらに詳細な検討を行った。銀やパラジウムなどを金属源として用いても、CuOAc ほど良い結果が得られなかった。また、反応濃度の希薄化がエナンチオ選択性の向上、アディティブの添加がジアステレオ選択性の向上に大いに寄与することを見出した。-40 °C で、0.1 M の THF 中、CuTC-NMe₂-PXyl₂-Mandyphos 錯体、モレキュラシーブ 5A 及びマグネシウムジイソプロポキシド存在下において、ニトロスチレン **1** とシアノカルボン酸 **2** を反応させることで、ジアステレオ選択性の更なる改善の余地を残したものの、最高収率 99%、3.6/1 のジアステレオ選択性、88%のエナンチオ選択性にて目的物 **3'** を得ることに成功した (Scheme 6)。

現在、脂肪族ニトロオレフィンを用いた基質一般性と塩酸レボカバスチンの合成ルートを検討している。本反応は基質制限を克服できるポテンシャルを持ち、塩酸レボカバスチンの不斉合成に応用できる可能性が高いとされている。

Scheme 6. *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Decarboxylative Michael Reaction



【参考文献】

- 1) Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *31*, 9610.
- 2) Du, Y.; Wang, J-Y.; Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. manuscript in preparation.