

論文の内容の要旨

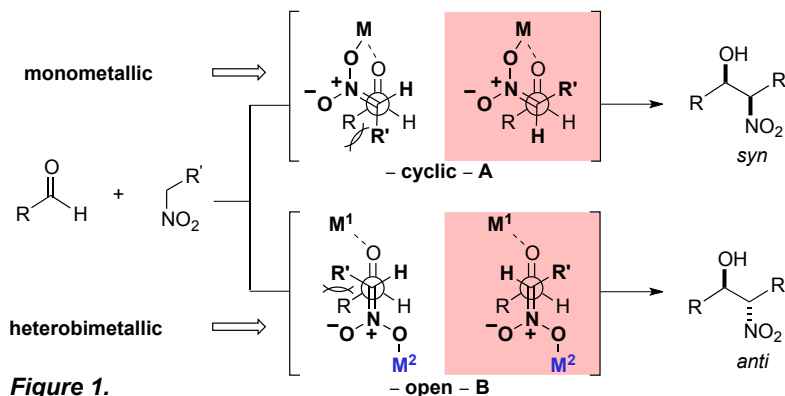
論文題目 *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール、ニトロマンニッヒ型反応の開発
及び抗インフルエンザ薬 Zanamivir 合成への応用

氏 名 二田原 達也

anti 選択的触媒的不斉ニトロアルドール、ニトロマンニッヒ型反応の開発

【背景・目的】ニトロアルドール反応は、アルデヒドとニトロアルカンからプロトン移動のみで *vic*-ニトロアルコールを与える、高い原子効率と生成物の有用性を兼ね備えた C-C 結合形成反応である。*syn* 選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応が数例報告されている一方¹、*anti* 選択的な反応の実現は困難を伴い、現在においてもその成功例は非常に限られている²。*anti* 型の生成物より容易に合成される光学活性 *vic-anti*-アミノアルコール群は、医薬品合成における重要なキラルビルディングブロックとして期待される。そこで、多核金属触媒を駆使する基質の協奏的活性化機構を基盤に、*anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応の開発に着手した。

【結果・考察】金属触媒を用いた反応における、ニトロアルドール体 (*syn*、*anti*) を生成する反応遷移状態は、単核金属触媒を用いると環状遷移状態を経て *syn* 体の生成が優先すると想定されるのに対し (Figure 1.A)、2つの異種金属 (M^1 、 M^2) を用いてアルデヒドとニトロアルカンを独立に活性化すると、*anti* 体を優先する開いた遷移状態を経由すると期待できる (Figure 1.B)。両金属 (M^1 、 M^2) を適度に剛直なアミド骨格を有する不斉配位子が保持することで、先の遷移状態が実現可能であると予想した。



そこで、ベンズアルデヒドとニトロエタンの触媒的不斉ニトロアルドール反応を詳細に検討した結果、配位子 **L1-L4** に対して希土類金属 (Nd) とアルカリ金属 (Na) を配した異種 2 核金属錯体を触媒として用いた際に、*anti* 体が優先して得られることを見出した (Table 1)。アミド N-H と芳香環上の C-F 間の水素結合により、配位部の自由回転が制限されている **L2**、**L4** で有意に高い *anti* 選択性が見られ、**L4** を用いた際に不斉収率は 84% ee に達した。

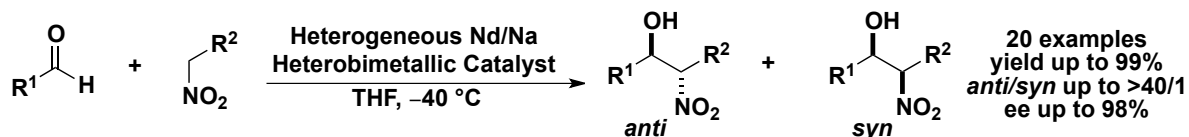
Table 1. Ligand Screening

$\text{PhCHO} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF, } -40^\circ\text{C}]{\text{Nd}_5\text{O}(\text{O}^i\text{Pr})_{13} \text{ 9 mol \%}^a, \text{ ligand 18 mol \%}, \text{ NaHMDS 18 mol \%}} \text{PhCH(OH)CH}_2\text{NO}_2 + \text{PhCH(OH)CH}_2\text{NO}_2$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <i>anti</i> <i>syn</i> </div>				
				<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>L1</div> <div>L2</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>L3</div> <div>L4</div> </div>
entry	ligand	yield (%)	<i>anti/syn</i>	ee (<i>anti</i>) (%)
1	L1	79	7.9/1	53
2	L2	97	19/1	73
3	L3	62	4.0/1	33
4	L4	99	>40/1	84

^a 1.8 mol % of Nd₅O(OⁱPr)₁₃ (9 mol % based on Nd) was used.

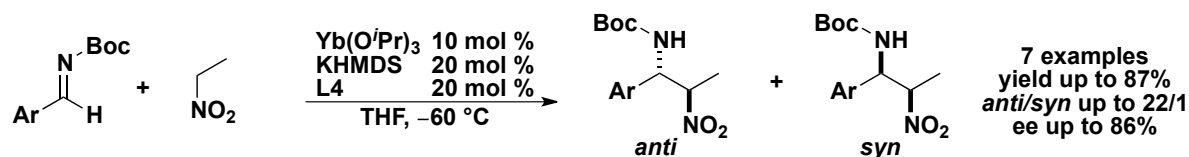
配位子 **L4** を用いた触媒調製過程において、再現良く沈殿が生じ、その沈殿は THF あるいはニトロエタンに不溶で、遠心分離可能である。上清と沈殿の触媒活性を精査したところ、沈殿の方がはるかに高い反応成績を与えることを突き止めた。種々の分光学的手法を駆使して本固体触媒の解析を行ったところ、活性本体である沈殿中には、Nd、Na、及び配位子 **L4** がおよそ 1/2/1 の比率で含まれており、ESI-TOF MS により Nd/Na/配位子 **L4**/ニトロエタンからなるフラグメントピークが多数観測されたことから、単位錯体同士が多数連なった構造体からなる異種二核不均一触媒を形成していることが明らかとなった。本不均一触媒系は種々の芳香族アルデヒド、脂肪族アルデヒド、ニトロアルカンに対して有効で、良好な *anti* 選択性、エナンチオ選択性を発現した²⁾。

Scheme 1. Summary of anti-Selective Nitroaldol Reaction



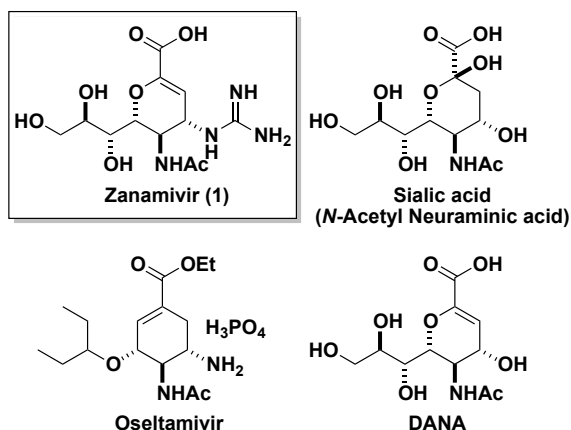
また、本配位子 **L4** を *N*-Boc-イミンを基質とするニトロマンニヒ型反応に適用したところ、希土類金属・アルカリ金属の組み合わせとして Yb/K を用いることで、中程度の選択性ながら望みの *vic-anti*-ニトロアミンを得ることに成功した³⁾。触媒量は 10 mol % 用いることが必須であり、 -60°C 以上の温度に昇温すると触媒を介さないバックグラウンド反応が顕著に進行する。また、得られるニトロアミン体の絶対配置は、ニトロアルドール反応から想定される配置とは逆であり、理由としては、アルデヒドと Boc 基の配位形式の違い、触媒がオリゴメリックな構造体を形成している可能性、が挙げられる。

Scheme 2. Summary of anti-Selective Nitro-Mannich Type Reaction



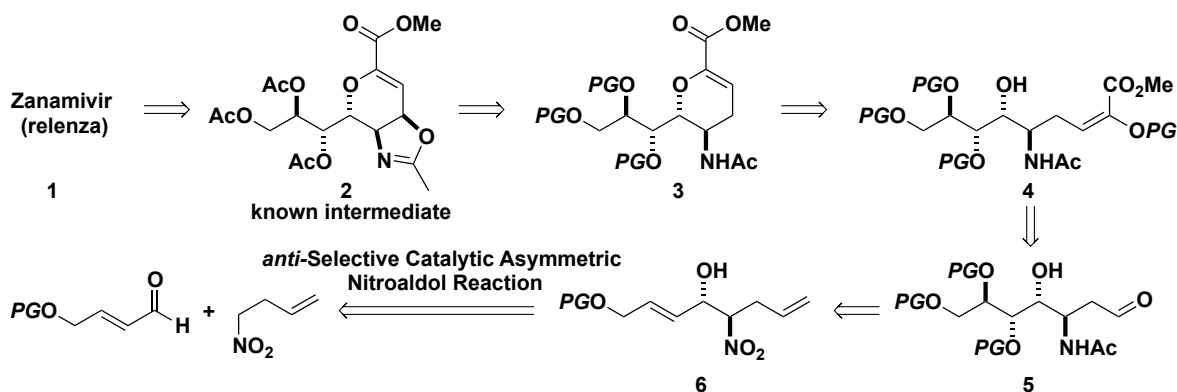
抗インフルエンザ薬 Zanamivir の全合成

【背景・目的】 Zanamivir (relenza®) は、ノイラミニダーゼの X 線結晶構造解析により得られた立体構造と、そのポケットに結合するシアル酸様化合物 (DANA) から合理的に分子設計された医薬品である⁴。そのため Zanamivir の基本骨格はシアル酸に酷似しており、現在報告されている合成法は、シアル酸及びその類似化合物を出発原料とするものである⁵。そこで私は、先に開発した *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を用い、Zanamivir の純化学合成を目的として研究に着手した。



【逆合成解析】 Scheme 3 に逆合成解析を示す。Zanamivir は既知中間体である **2** から合成可能であり、**2** は **3** のアリル位酸化反応により合成できるものと考えた。**3** は、**4** の脱保護体への分子内環化から、**4** は **5** の Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応により構築できると推察される。**5** のアルデヒド部位はオレフィンの酸化開裂、水酸基はアリルアルコールの立体選択的エポキシ化、続く開環反応により導入できるとするとニトロアルコール **6** へ導かれる。**6** のキラリティーは先に開発したニトロアルドール反応により制御できると考え、合成研究を開始した。

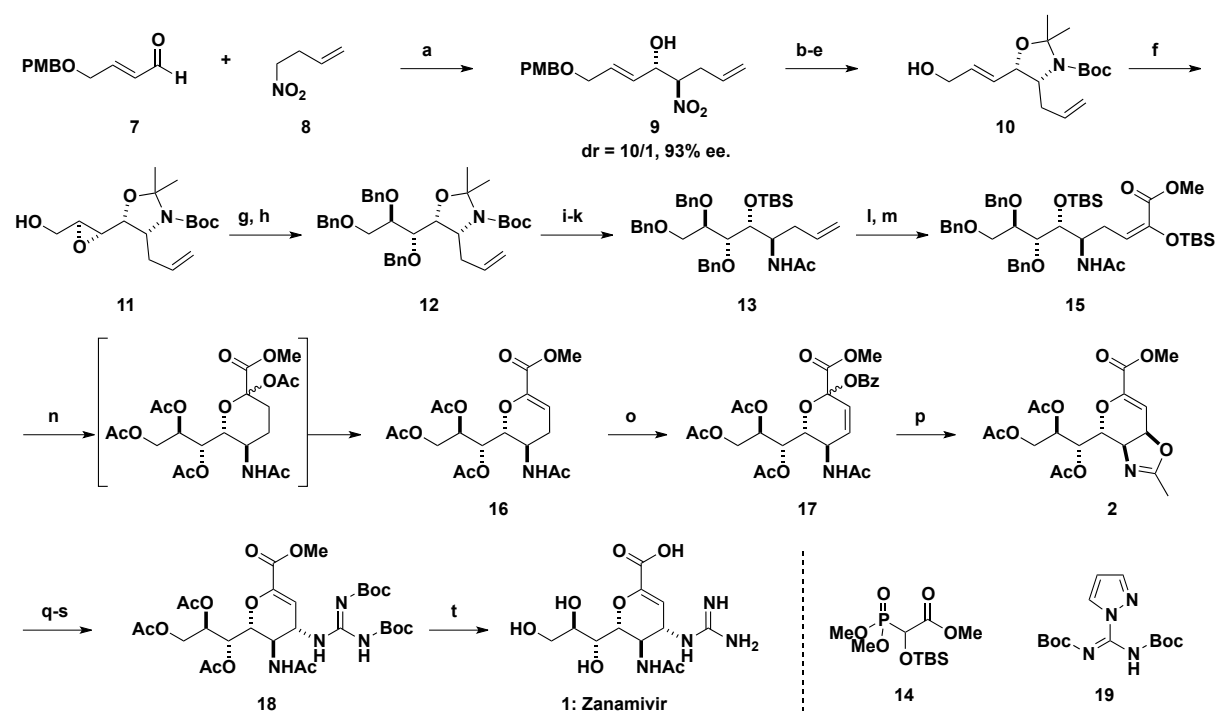
Scheme 3. Retrosynthetic Analysis



【結果・考察】 まず、Nd/Na 異種二核不均一触媒を用いる *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応の検討を行った。アルデヒド **7** と 4-ニトロ-2-ブテン(**8**)を基質とし、 -60°C の低温下に反応させることで、良好な *anti* 選択性、ee にてニトロアルコール **9** を得た。続いて、ニトロ基の亜鉛による還元と生じるアミンの Boc 保護、水酸基とカルバメートをアセトニドとして保護し、DDQ を用いて PMB 基の除去を行うことでアリルアルコール誘導体 **10** を得た。得られた **10** を Sharpless の不斉エポキシ化反応により、低選択性ながら望みの立体化学を有するエポキシアルコール **11** へと導いた。さらに、アセトニトリル-水の混合溶媒中にて TBAF を作用させることで、エポキシアルコールの位置選択的な開環反応を行った後、トリオールを Bn 基で保護することで、Zanamivir 側鎖に対応する水酸基を有する中間体 **12** を合成した。この段階で、エポキシ化反応で生じたジアステレオマーの分離が可能となった。次に酸処理にてアセトニド及び Boc 基を除去し、Zanamivir に対応させた *N*-アセチル化を行い、生じた水酸基を TBS 基で保護し **13** とした。**13** の末端オレフ

インをオスミウム酸化に続く過ヨウ素酸ナトリウム処理によりアルデヒドとし、ホスホネート **14** との HWE 反応を経て環化前駆体 **15** へ導いた。**15** に対し、TBAF、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させ TBS 基の脱保護を行いヘミケタール体とした後、水素添加による Bn 基の除去とアセチル化、続く酸処理によりエステル α 位のアセトキシ基の脱離反応が進行しジヒドロピラン体 **16** を高収率にて得た。**16** は種々のアリル位酸化反応に対して不活性であったが、臭化銅を用いたラジカル酸化反応が進行し、低収率ながらベンゾエート体 **17** を与えた。最後に、得られた **17** を硫酸で処理することにより、既知中間体 **2** とした。最後に、既知の変換法に従い中間体 **2** を Zanamivir (**1**) へと導くことで、全合成を達成した⁶。

Scheme 4. Total Synthesis of Zanamivir



Reagents and conditions: (a) $\text{Nd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, NaHMDS, L4, -60°C , 71%; (b) Zn, HCl, MeOH, 0°C ; (c) Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 53% (2 steps); (d) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 2,2-dimethoxypropane, 87%; (e) DDQ, CH_2Cl_2 , H_2O , 85%; (f) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, (+)-DET, TBHP, CH_2Cl_2 , -20°C , 95% (dr = 3.7/1); (g) TBAF, MeCN, H_2O ; (h) NaH, BnBr, DMF, 80% (2 steps, dr = 3.4/1); (i) HCl, dioxane; (j) Ac_2O , Et_3N , EtOAc, 84% (2 steps); (k) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -20°C , 85%; (l) OsO_4 , NMO, acetone, H_2O , then NaIO_4 98%; (m) **14**, LiHMDS, THF, -20°C , 96% ($E/Z = 14/1$); (n) TBAF, AcOH, THF; $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeCN; Pd/C, H_2 , MeOH, THF; Ac_2O , DMAP, pyridine; $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{HBr}$, MeCN, 55°C , 77%; (o) CuBr, BzO_2^tBu , CH_2Cl_2 , reflux; (p) H_2SO_4 , Ac_2O , AcOH, 33% (2 steps); (q) TMSN_3 , $^t\text{BuOH}$, reflux, 84%; (r) Lindlar's cat., H_2 , EtOH; (s) **19**, THF, 86% (2 steps); (t) NaOMe, MeOH; TFA, CH_2Cl_2 , 44%.

【参考文献】

- (a) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388. (b) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894. (c) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595. 2) (a) Uruguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392. (b) Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860. 3) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Molecules* **2010**, *15*, 1280. 4) Itzstein, M.; Wu, W-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418. 5) (a) Itzstein, M.; Wu, W-Y.; Jin, B. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 301. (b) Chandler, M.; Bamford, M. J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V. K.; Steeples, I. P.; Storer, R.; Weir, N. G.; Wright, M.; Williamson, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1173. (c) Liu, K-G.; Yan, S.; Wu, Y-L.; Yao, Z-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2269. 6) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. in press*. DOI: 10.1002/anie.201108153.