

論文の内容の要旨

論文題目 チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

氏名 岩田 光貴

私は、『カルボン酸誘導体と等酸化状態にあるチオアミドを求核剤とした触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発』に関する研究をおこなった。従来、本反応の触媒条件下でプロトン移動のみによるダイレクト型反応の報告例は無く、困難な反応だと考えられていた。そこで私は、チオアミドのソフトルイス塩基性に着目し、ソフトルイス酸/ハード Brønsted 塩基複合触媒系を用いて、アルデヒド存在下でも α 位水素の酸性度がより低いチオアミドのみを官能基選択的に活性化および脱プロトン化する戦略を基盤に、本反応の開発に着手した。

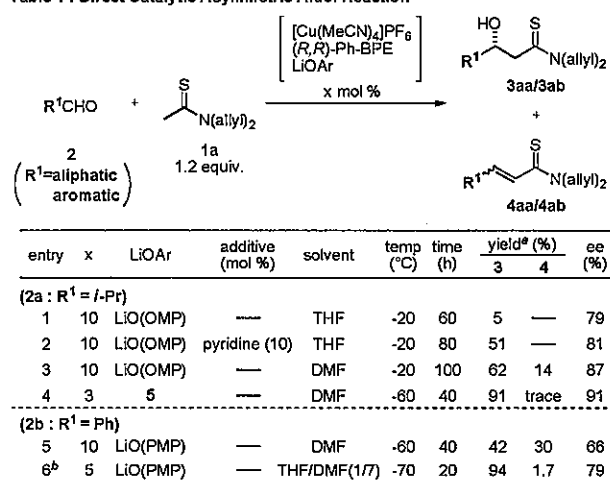
1-1. 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発^{1),2)}

当研究室より報告したチオアミドの触媒的不斉ダイレクトマンニッヒ型反応を参考に、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}/\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}o\text{-OMe})$ 触媒系を用いて検討を開始した。その結果、目的とするアルドール体 **3aa** が 79% ee で得られたが、触媒回転が起こらず 5%と低収率にとどまった (Table 1, entry 1)。詳細な TLC・NMR・MS 解析により、Cu-BPE 錯体とアルドール体の強固な錯体形成が確認され、生成物阻害により触媒回転していないことが分かった。そこで、この錯体形成の阻害および乖離の促進を目的として、ルイス塩基であるピリジンを添加した結果、触媒回転が見られ収率の改善が確認された (Table 1, entry 2)。本結果を参考に、反応溶媒をルイス塩基性を有する DMF に変更したところ、収率およびエナンチオ選択性の改善が見られたが、新たな問題として脱水体 **4aa** が副生した (Table 1, entry 3)。次に、**4aa** の副生を抑制するために反応温度を $-20\text{ }^\circ\text{C}$ から $-60\text{ }^\circ\text{C}$ に低下させたところ、脱水体の副生は抑制できたが、アルドール体 **3aa** の収率も大幅に低下した。そこで、収率の改善を目指し塩基の検討をおこなった結果、より強力な Brønsted 塩基性を有する **5** を用いることで、3 mol % の低触媒量条件下でも収率およびエナンチオ選択性ともに良好な反応条件を見出した (Table 1, entry 4)。

本最適化条件を基に、脂肪族アルデヒドに対する基質一般性を検討した (10 examples, up to 98% yield, up to 92% ee)。その結果の一部を Table 2 に示す。まず、 α 位に置換基を有するアルデヒドを用いた場合、良好な収率およびエナンチオ選択性でアルドール体が得られた (Table 2, entries 1)-3))。続いて、塩基性条件下で自己縮合を起こしやすい α 無置換アルデヒドを用いたところ、アルデヒド同士の自己縮合体は得られず、目的とするアルドール体のみを与え、本触媒系の官能基選択的活性化及び脱プロトン化が確認された (Table 2, entries 4)-6))。また、本反応はエステル、エーテル、シリル保護基を有するアルデヒドを用いても良好な結果を与え、官能基許容性が高いことが示された (Table 2, entries 3), 6), Scheme 1)。

芳香族アルデヒドとの反応においては、脱水体 **4ab** の副生およびレトロアルドール反応が顕著であった (Table 1, entry 5)。そこで、反応温度、溶媒、触媒量などを詳細に検討した結果、収率およびエナンチオ選択性の改善が見られた (Table 1, entry 6)。本最適化条件を基に、芳香族アルデヒドに対する基質一般性を検討した (8 examples, up to 96% yield, up to 91% ee)。

Table 1 : Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction



^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b 1.5 equiv thioamide (**1a**) was used.

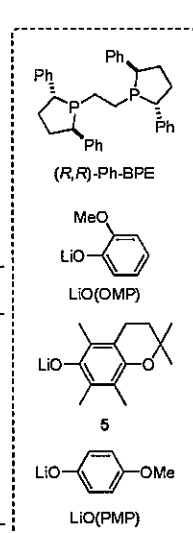
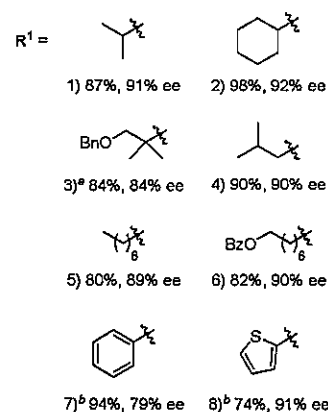


Table 2 : Selected Results

(3 mol % catalyst & base were used)



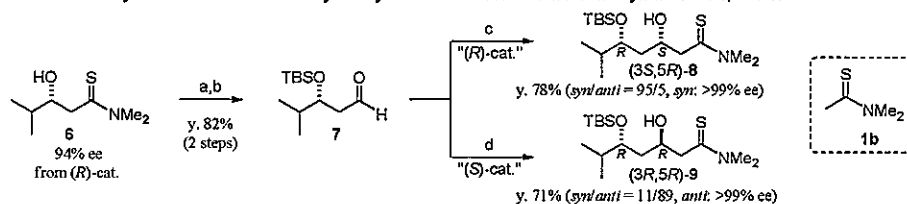
^a 9 mol % catalyst & base were used.

^b 5 mol % catalyst & base were used.

1-2. 1,3-ジオールの立体選択的合成法の開発¹⁾

アルドール体 **6** の水酸基を TBS 保護した後に、Schwartz 試薬にてアルデヒド **7** へと変換した。続く 2 回目の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応は触媒制御の立体選択性にて進行し、(R)、(S) の両触媒を使い分けることで *syn*-, *anti*-1,3-ジオール **8,9** を高立体選択的に与えた (Scheme 1)。

Scheme 1 : Catalyst-Controlled Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction for the Synthesis of 1,3-Diols

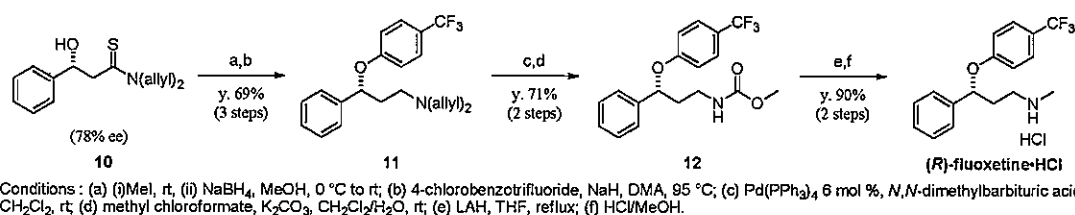


Conditions : (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, rt; (b) Cp₂Zr(H)Cl, toluene, rt; (c) **1b**, [Cu(MeCN)₄]PF₆/(R,R)-Ph-BPE/5 (10 mol %), DMF, -60 °C, 40 h; (d) **1b**, [Cu(MeCN)₄]PF₆/(S,S)-Ph-BPE/5 (10 mol %), DMF, -60 °C, 40 h.

1-3. 医薬品合成への展開 : (R)-fluoxetine・HCl の合成²⁾

アルドール体 **10** のチオアミド部位を MeI による活性化、NaBH₄ 還元により脱硫した後に、水酸基部位に 4-トリフルオロメチルフェニル基を導入することで化合物 **11** を得た。続いて、触媒量の Pd(PPh₃)₄ を用いた *N,N*-ジアリル基の脱保護とカルバメート化により化合物 **12** へと変換した。最後に、LAH 還元と塩酸処理により、(R)-fluoxetine・HCl の合成を達成した (Scheme 2)。

Scheme 2 : Asymmetric Synthesis of (R)-Fluoxetine-HCl



2-1. 触媒的ジアステレオ選択的不斉ダイレクトアルドール反応の開発³⁾

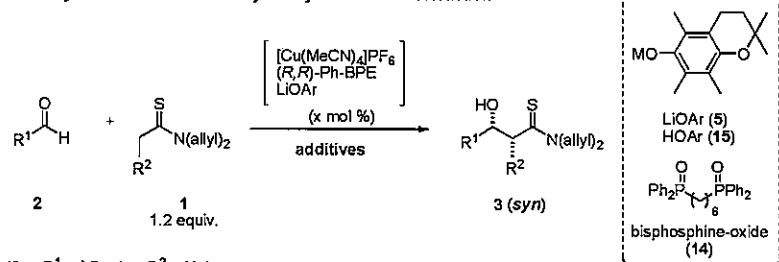
続いて、 α 位に置換基を有するチオアミドを求核剤としたジアステレオ・エナンチオ選択的反応への展開をおこなった。本反応により得られる生成物は、天然物や医薬品合成において重要な中間体となるプロピオネートタイプの β -ヒドロキシカルボニル化合物である。

先に述べた α 無置換チオアミドを求核剤としたアセテートタイプのアルドール反応を参考に検討を開始した (Table 3)。その結果、DMF 溶媒中で反応は良好な収率にて進行したが、ジアステレオおよびエナンチオ選択性ともに低い結果となった (entry 1)。次に、本反応を THF 溶媒中でおこなったところ、円滑な触媒回転は見られず 18%と低収率ではあるが、*syn/anti* = >20/1 (*syn*: 97% ee)と非常に高い立体選択性を示した (entry 2)。これら結果より、以下のことが考えられた。①本反応は本質的には高い立体選択性で進行している②DMF 溶媒中ではレトロアルドール反応が顕著に起こっており、長時間の反応後では立体選択性の大幅な低下が見られる③円滑な触媒回転のためには、生成物阻害を抑制する DMF の様なルイス塩基を添加する必要がある。

そこで、THF/DMF の溶媒比率と反応温度の詳細な検討をおこなったところ、THF/DMF (9/1) の溶媒中-70 °C 条件で反応させることにより、84%収率、*syn/anti* = >20/1 (*syn*: 97% ee)と良好な結果を与えた (entry 3)。しかしながら、触媒量を 3 mol %まで減らした場合、大幅な収率の低下が見られ、本触媒系では触媒量の低減は困難であると予想された (entry 4)。

次に、より効果的な触媒系の構築を目指し、ルイス塩基性を有する添加剤の検討をおこなった。その結果、1,6-[bis(diphenylphosphino)]hexane dioxide **14** を用いることで良好な結果を与えた (entry 5)。また、本触媒系では触媒量を 3 mol %まで減じても、79%収率、*syn/anti* = >20/1 (*syn*: 95% ee)と良好な結果が確認された (entry 6)。更なる収率の向上およびレトロアルドール反応の抑制を目的として、プロトン源として 2,2,5,7,8-pentamethylchromanol **15** を添加したところ、94%収率、*syn/anti* = >20/1 (*syn*: 95% ee)と高い収率、立体選択性にて反応は進行した (entry 7)。

この最適化条件を基に、基質一般性の検討をおこなった (11 examples, up to 96% yield, up to *syn/anti* = >20/1, up to 97% ee)。その結果の一部を Table 4 に示す。 α 位に置換基を有するアルデヒドを用いた場合、高い収率、立体選択性で反応は進行した (entries 1), 2)。また、 α 位にエチル基を有するチオアミドを用いても、若干の収率の低下が見られたが良好な立体選択性でアルドール体を与えた (entry 2)。次に、塩基性条件下で自己縮合を起こしやすい α 無置換アルデヒドとの反応を試したところ、アルデヒドの自己縮合は見られず、良好な結果を与えた (entries 4)-6)。更に、本触媒系の官能基許容性は高く、エステル、エーテル、シリル保護基を有するアルデヒドを用いても、問題なく反応は進行した (entries 5)-7)。また、銅触媒への競合的配位が考えられるピリジン系を有するアルデヒドを用いた場合でも、9 mol %の触媒量にて良好な結果が得られた (entry 8)。

Table 3 : *syn*-Selective Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction(2a : R¹ = *i*-Pr, 1c : R² = Me)

entry	x	solvent	LiOAr	additive (mol %)	temp (°C)	time (h)	yield ^a (%) (<i>syn</i> / <i>anti</i>)	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^a	ee (%) (<i>syn</i>)
1	10	DMF	LiO(PMP)		-60	60	85	4.6/1	9
2	10	THF	LiO(PMP)		-60	60	18	>20/1	97
3	10	THF/DMF (9/1)	LiO(PMP)		-70	60	84	>20/1	97
4	3	THF/DMF (9/1)	LiO(PMP)		-70	60	14	>20/1	98
5	10	THF	5	14 (20)	-70	40	90	>20/1	94
6	3	THF	5	14 (1.5)	-70	40	79	>20/1	95
7	3	THF	5	14 (1.5), 15 (2)	-70	40	94	>20/1	95

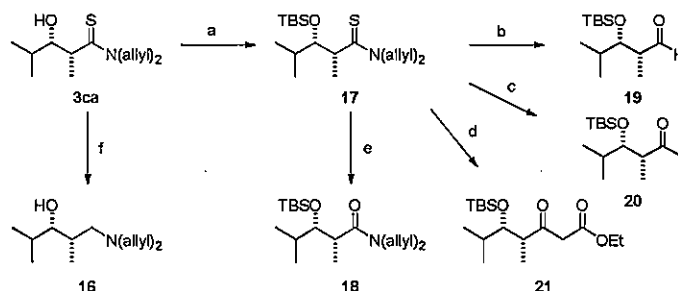
^a Determined by ¹H NMR analysis.Table 4 : Selected Results
(3 mol % catalyst & base were used)

R ¹ =	
(R ² = Me)	(R ² = Me)
1) 93%, >20/1, 95% ee	2) 93%, >20/1, 90% ee
(R ² = Et)	(R ² = Me)
3) 71%, 19/1, 94% ee	4) 95%, >20/1, 97% ee
(R ² = Me)	(R ² = Me)
5) 96%, >20/1, 97% ee	6) 74%, 20/1, 95% ee
(R ² = Me)	(R ² = Me)
7) ^a 63%, 12/1, 94% ee	8) ^b 76%, 20/1, 92% ee

^a 6 mol % catalyst & base were used.^b 9 mol % catalyst & base were used.2-2. アルドール体の変換反応³⁾

本反応の合成的有用性を示すために、アルドール体 **3ca** の変換反応をおこなった。Red-Al で還元することにより、アミノアルコール体 **16** を与えた。また、アルドール体の水酸基部位を TBS 保護した後に、TFAA を用いてアミド体 **18** へと変換した。続いて、TBS 保護体 **17** のチオアミド部位を MeOTf にて S-メチル化した後に、種々の求核剤と反応させることにより、アルデヒド **19**・ケトン **20**・ケトエステル **21** へと変換可能であった。

Scheme 4 : Transformation of Aldol Products



Conditions: (a) TBSOTf (1.5 eq), 2,6-lutidine (2eq), CH₂Cl₂, rt, 98%; (b) (i) MeOTf (2eq), Et₂O, rt, (ii) LiAlH(Ot-Bu)₃ (2eq), 0 °C-rt, Et₂O, rt, 89%; (c) (i) MeOTf (2eq), Et₂O, rt, (ii) MeLi (3eq), -78 °C, Et₂O, 84%; (d) (i) MeOTf (2eq), Et₂O, rt, (ii) CH₂=C(OLi)OEt (3eq), -78 °C, Et₂O, 84%; (e) TFAA (5eq), CH₂Cl₂, then NaHCO₃aq; (f) Red-Al (3eq), Et₂O, rt, 89%

【総括】今回私は、ソフトルイス酸/ハード Brønsted 塩基複合触媒系を用いたチオアミドの官能基選択的活性化を利用することにより、これまでに報告例の無かったチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に成功した。また、得られたアルドール体のチオアミド部位は容易に、アルデヒド・アミド・アミン・ケトン・ケトエステルへと変換可能であり、本反応の合成的有用性も高いと考えられる。更に、本反応を利用した1,3-ジオールの立体選択的合成法の開発および医薬品フルオキシセチンの合成へと展開をおこなった。

【公表論文】 1) Iwata, M.; Yazaki, R.; Suzuki, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18244.; 2) Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1688.; 3) Iwata, M.; Yazaki, R.; Chen, I-H.; Sureshkumar, D.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, in press.