

光学活性含窒素化合物の触媒的不斉合成法の開発と 生物活性化合物合成への応用

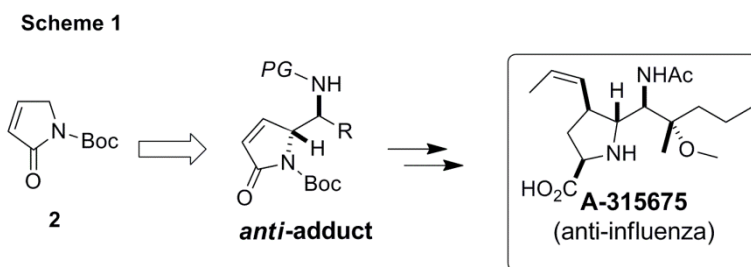
許 応傑

光学活性含窒素化合物の効率的な合成法の開発は、医薬品を始めとする生物活性化合物の効率的な合成を可能とする。筆者は、一貫して複核シッフ塩基触媒系を活用した光学活性含窒素化合物の触媒的不斉合成研究に従事し、修士課程では、 α -ケトアニリドの触媒的不斉 Mannich 型反応および Michael 反応による非天然型アミノ酸の合成研究に取り組んだ。博士課程では、さらに研究を進展させ、新たな配位子の開発および触媒の開発を含め以下の2つの研究テーマに取り組んだ。

(1) Anti-選択的な直接的触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応の開発

【研究の背景】

β -不飽和 γ -ブチロラクタム **2** またはその合成等価体を求核剤とする触媒的不斉ビニロガス反応は報告例が少なく、筆者が共同研究者らと研究に取り組んだ当初はシロキシपीールを求核剤とする触媒的不斉反応が報告されているのみであった。2010年、筆者は共同研究者らとともに α,β -不飽和 γ -ブチロラクタム **2** を求核剤とする初の直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功した。二核 Ni シッフ塩基触媒を用いることで、



、

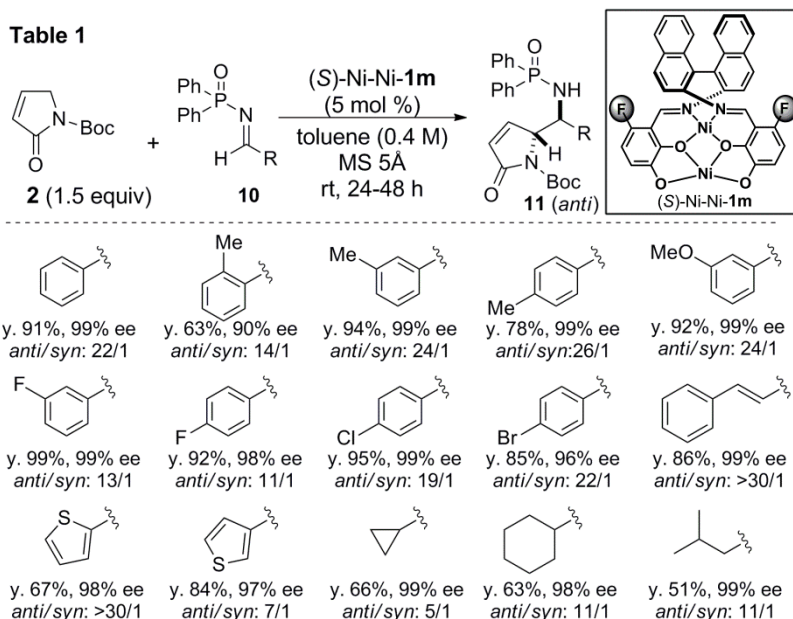
高い収率、高い立体選択性で生成物が得られたものの、残念ながら *syn*-生成物が主生成物であり、当初計画した抗インフルエンザ剤 A-315675 (Scheme 1) のコア構造の合成には適用できないという課題が残った。そこで、筆者は A-315675 の触媒的不斉合成に適用可能な *anti*-選択的な反応の開発に着手した。

【研究の結果】

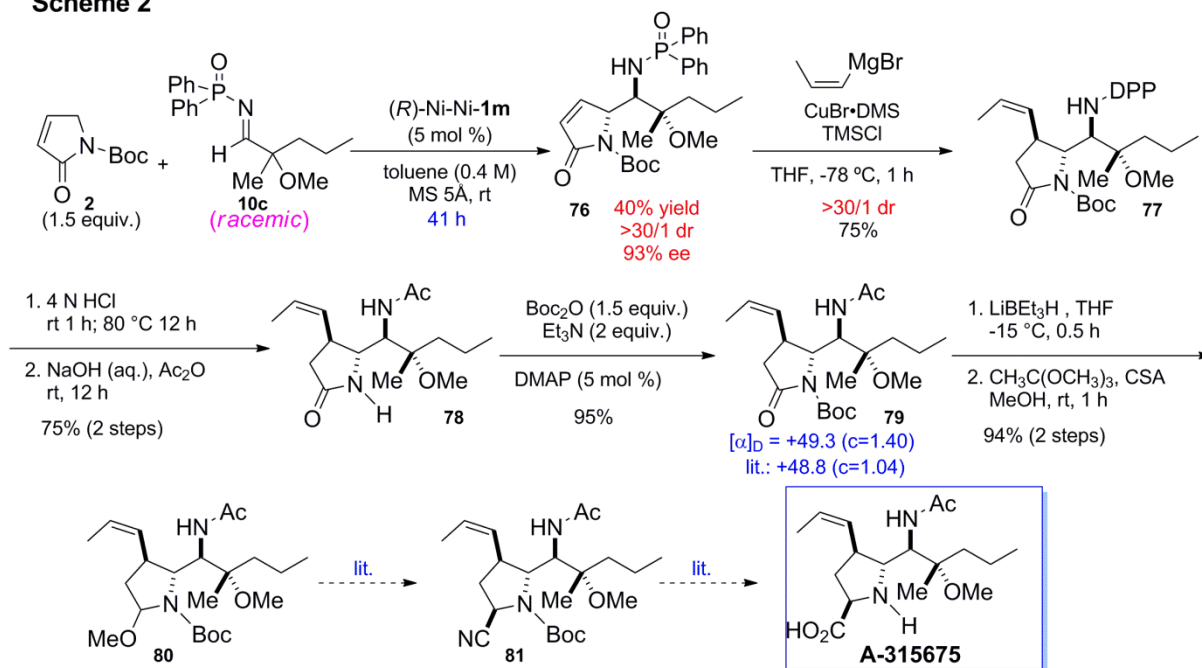
当初、配位子の構造と金属種を変えることで、ビニロガスエノラートの面選択性を逆転させようと計画したが、種々の条件検討にも関わらず高い収率と選択性が伴う結果を得ることはできなかった。そこで、次にエノラートの位置を変化させずに、イミン保護基を変えることで、イミンの配位様式を変化させることで、*anti*-生成物ができるのではないかと考えた。種々のイミン保護基を検討した結果、diphenylphosphinoyl 基が *anti*-

選択性発現に極めて有効であった。また高い反応性獲得を目指し、2つの Ni 中心の電子状態に与える影響を考慮してフッ素置換型 Schiff 塩基触媒を新規に設計した。この触媒により、高い収率(最高 99%)、立体は選択性(*anti/syn*=24 /1, 99% ee)で反応が進行した(Table 1)。また、本反応を利用してラセミ体イミンから Kinetic resolution 反応によって A-315675 の既知合成中間体に導くことに成功した (Scheme 2)。

Table 1



Scheme 2



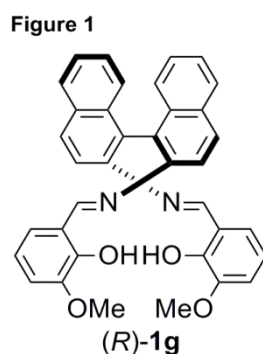
(2) マロン酸エステルによるアジリジンの触媒的不斉開環反応の開発

【研究の背景】

γ -アミノ酸は、人間の脳内に微量に存在する神経伝達物質の一つで、血圧を下げる、神経の鎮静、中性脂肪を抑制する、腎臓・肝臓の働きを高めるなどの効果がある。一方、環状 γ -アミノ酸は短鎖ペプチドのコンフォメーション安定化に有効であることが知られており、重要な合成素子である。しかしながら、キラル環状 γ -アミノ酸の効率的な合成方法は極めて限られている。そこで、多様な環サイズを持つ環状 γ -アミノ酸の不斉合成と α,β 位に種々の置換基が導入された γ -アミノ酸の不斉合成を目的として *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応の開発に着手した。また、ラセミ体アジリジンに対する Regiodivergent Kinetic Resolution の開発にも取り組んだ。

【研究の結果】

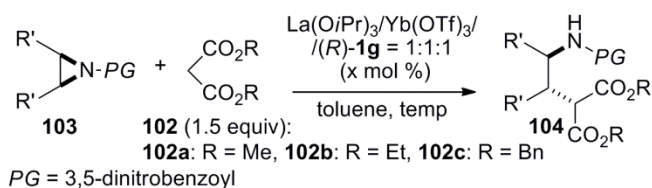
マロン酸エステル **102** を求核剤とした *meso*-アジリジン **103** に対する触媒的不斉開環反応の検討を行った。Schiff 塩基



を触媒として、種々の環状 γ -アミノ酸 **103** に対して、高い収率(最高 99%)、立体選択性(>99.5% ee)で反応が進行した(Table 2)。

生成物 **104aa** は 3 工程で、多様な環サイズを持つ環状 γ -アミノ酸エステル **110aa** へと変換可能であった(Scheme 3)。

Table 2



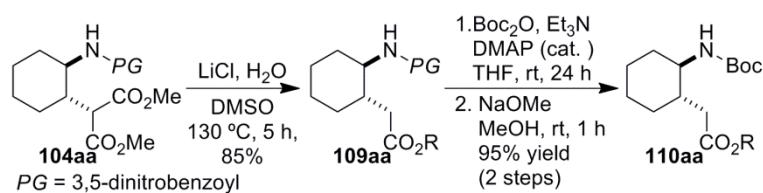
entry	aziridine 103	cat. (x mol %)	102	temp (°C)	time (h)	yield ^a (%)	ee ^b (%)	
1		103a	10	102a	40	4	99	>99.5
2		103a	2.5	102a	40	14	96	>99.5
3		103a	0.5	102a	40	21	93	>99.5
4 ^c		103a	0.25	102a	40	30	94	99
5		103a	10	102b	40	4	99	99
6		103a	10	102c	40	5	97	>99.5
7		103b	10	102a	40	24	98	99
8 ^c		103c	10	102a	60	40	99	99
9 ^c		103d	10	102a	60	48	95	99
10 ^c		103e	10	102a	80	60	83	98
11 ^c		103f	10	102a	60	72	63	98
12 ^c		103g	10	102a	40	21	97	99
13 ^c		103h	10	102a	60	46	91	97

^a Isolated yield of **104** after purification by column chromatography. ^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c Reaction was run in the presence of catalytic amount of Et₃N (0.25 mol % in entry 4 and 10 mol % in entries 8-13).

(R)-**1g** が本反応に有効であることが分かり、錯体の金属の効果を検討した(Table 1)。

種々の反応条件を検討した結果、Brønsted 塩基性の最も高い希土類である La(O*i*Pr)₃ と Lewis 酸性の高い希土類の一つである Yb(OTf)₃ の組み合わせにより、高い反応性と選択性が実現された。新規 La(O*i*Pr)₃/Yb(OTf)₃/Schiff 塩基触媒は本反応に極めて有効であり、種々の環状および鎖状の *meso*-アジリジン **103** に対して、高い収率(最高 99%)、立体選択性(>99.5% ee)で反応が進行した(Table 2)。

Scheme 3

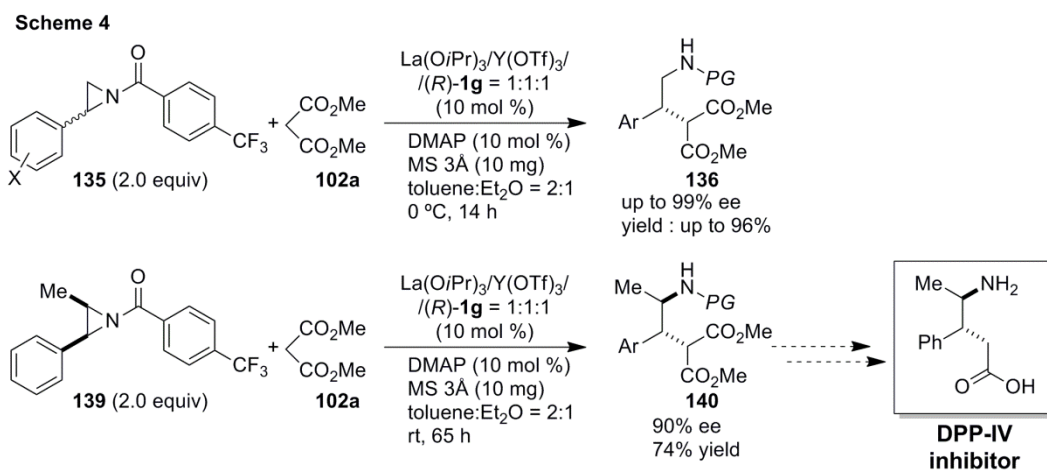


さらに、マロン酸エステルを求核剤としたラセミ体アジリジン **132** に対する触媒的不斉開環反応が非常に珍しい Regiodivergent な様式で進行することを見いだした⁵。すなわちアルキル基で置換されたラセミ体アジリジンの両エナンチオマーが異なる炭素で反応し、異なる2つの生成物（それぞれが最高>99% ee 以上）に変換された。本手法は末端アジリジンにも適用可能であり、触媒の非常に高いエナンチオ識別能により実現されたものである(Table 3)。

一方、芳香族置換ラセミ体アジリジン **135** に対してはマロン酸エステルが芳香環の置換した炭素側からのみ開環が進行した。この場合には通常の数論分割をマロン酸エステルに対して 2.0 当量のラ

セミ体アジリジン **135** を用いて行うことで行い、最高 99% ee にて目的物を得た(Scheme 4)。これらはβ,γ置換-γ-アミノ酸を合成する有力な手法である。

アジリジン
の二つの炭素
がそれぞれフェ
ニル基と
Me 基に置換
された meso-
アジリジン
139 に対しても
反応は良好な
収率と高い選
択性で単一
生成物を与え



た(Scheme 4)。近年、インスリン分泌を促進する GLP-1 を酵素的な分解から保護する DPP-4 阻害剤が、経口投与の可能な血糖低下剤として注目を集めている。開環生成物の変換反応により、DPP-4 阻害剤の効率的な合成が可能であると考え、触媒的不斉開環反応の最適化と変換反応の開発に取り組んでいる。

Table 3

PG = 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl

entry	R ¹	R ²	R ³	time [h]	133		134	
					% yield ^a	% ee ^b	% yield ^a	% ee ^b
1	H	cyHex	Me	38	45	>99	49	>99
2	H	cyHex	Et	39	46	99	46	>99
3	H	cyHex	Bn	64	29	99	40	99
4	H	cyPen	Me	48	36	>99	48	96
5	H	cyHex-CH ₂	Me	37	49	99	46	>99
6	H	ⁱ Pr	Me	48	36	98	49	>99
7	H	ⁿ Bu	Me	26	49	>99	46	>99
8	H	ⁱ Bu	Me	26	45	99	49	>99
9 ^c	H	ⁱ Bu	Me	72	36	99	44	>99
10	Me	Et	Me	26	43	>99	44	96
11	Me	ⁿ Pr	Me	35	42	99	49	>99
12	Et	ⁿ Pr	Me	48	47	99	47	99

^a Isolated yield of products after purification by column chromatography.

^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c 2.5 mol % of catalyst was used.