

触媒的不斉酸化反応

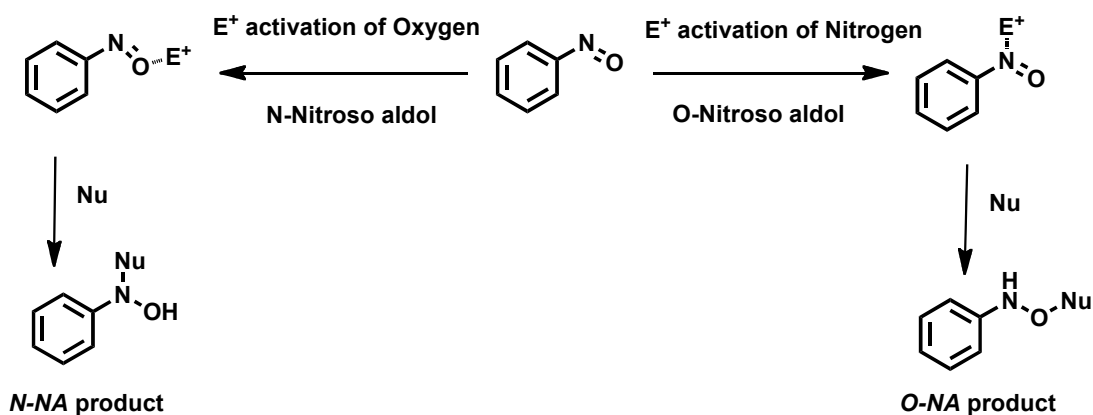
中部大学 山本 尚

1. はじめに

最近の医薬品設計は、ますます複雑な分子に指向している。数多くの官能基を備えており、しかも、その多くが不斉官能基である場合が殆どである。こうした分子を最も効率的に合成するには、触媒的不斉酸化合成が最も効果的である。この場合、複数の官能基を同時に導入できれば更に都合がよい。私たちはこの目標に沿って、1) カルボニル基を起点とするニトロソ化合物を用いた窒素、酸素の不斉導入を目指してきた。私共のニトロソ・アルドール合成は内外でかなり研究が進んでおり、いまでは四級立体中心導入の最も効果的な合成手法になってきた。また、ジエンを起点とするニトロソ・ディールス・アルダー反応は同時に窒素と酸素、及び2重結合が導入される点、更に有利である。2) 一方、アルコールとオレフィンを起点とする触媒的不斉エポキシ化反応の重要性は論を待たないが、生成するエポキシドを開裂してさらに複数官能基の位置と立体化学を制御した反応を開発することで、飛躍的に用途が広がる。こうした触媒的不斉酸化反応について述べる。

2. ニトロソ化合物を用いる触媒的不斉合成

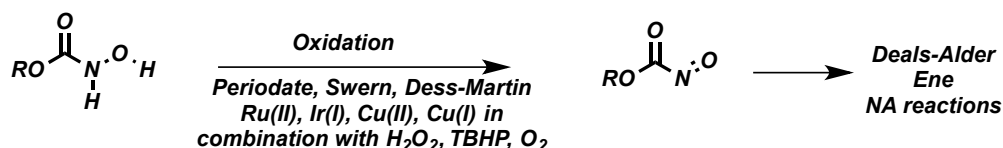
古くニトロソベンゼンとマロン酸エステルを塩基性条件下で反応させることで、イミノ基をエステルの α 位に導入できることを、向山先生らが報告されている。カルボニル基の α 位への窒素導入反応である。その後、われわれはルイス酸触媒下で酸素導入が進行することを発表した。これによって、N-ニトロソ・アルドールとO-ニトロソ・アルドール合成がそれぞれ適切な触媒を選ぶことで選択的に進行することがわかった。一般にはNを活性化するとO-ニトロソ・アルドールがOを活性化すればN-ニトロソ・アルドールが進行することになる。



例えば、O-ニトロソ・アルドールはシリコン系のルイス酸存在下で進行する。この反応の不斉合成には銀触媒をもちいた。とくに BINAP 型のリン配位子が銀原子に一個配位した

銀触媒ではN-ニトロソ・アルドールが、2個配位した銀触媒ではO-ニトロソアルドールが高い不斉収率で進行する。さらにプロリン等のカルボン酸基を持つ有機不斉触媒ではO-ニトロソ・アルドールが進行する。これはエナミンを基質に触媒量の不斉カルボン酸触媒でも同じ不斉反応が出来る。一方アルコール系の触媒では不斉N-ニトロソ・アルドールが進行する。その後急速に様々な不斉触媒が世界中で開発され、ニトロソ法は不斉酸素原子や窒素原子の導入ではほぼ一般的な手法に育った。

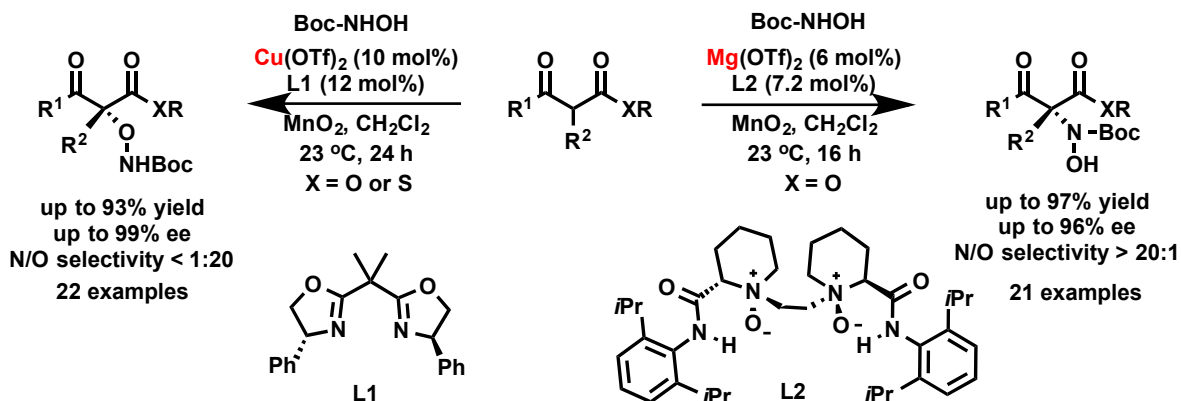
ニトロソベンゼンの反応は以上のようにわずか10年足らずで素晴らしい発展を遂げたが、ニトロソベンゼンの毒性等が今後の問題として残った。また、N-ニトロソ・アルドール反応の後、ベンゼン環と窒素との切断に余分の数工程が必要という課題も残った。この問題を解決するためには不安定で反応性の高いニトロソ基を系内で発生させ、基質と「その場反応」を起こす必要がある。特にアシル・ヒドロキシアミンをもちいることができれば、窒素とアシル基の切断は塩基性条件で進行するのでかなり簡便になるはずである。市販されているBOC基で保護されたヒドロキシアミンをもちいることができれば最も好都合である。この目的に沿って様々な酸化反応を試みた。中でも銅触媒の空気酸化はニトロソ合成が綺麗に進行するが、その後の不斉触媒と競合する可能性がある。この問題の解決は案外難しい。様々な反応を試みたところ、活性二酸化マンガンがこの目的に最もかなっていることがわかった。外部からの不斉金属触媒は固体二酸化マンガンとは反応しないからである。



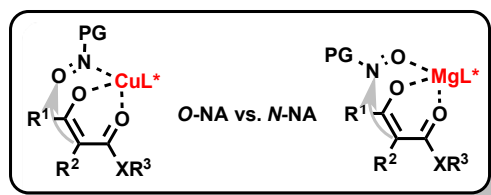
Milder oxidant
Diverse functional group tolerance
Avoid over oxidation

Leiwis or Brønsted Acid tolerance?

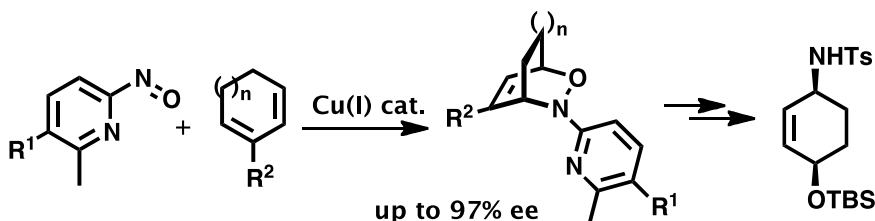
この結果を基にして、BOC保護されたヒドロキシアミンを系内で二酸化マンガン酸化させて直ちに不斉ニトロソ・アルドールを進行させることが可能となった。



銅とマグネシウム触媒を使い分けることによって所望の反応を選択的に進行させる。この場合に銅触媒は窒素原子に、マグネシウム触媒は酸素原子に選択的に配位することで、四級立体中心をもつ不斉合成を成功した。



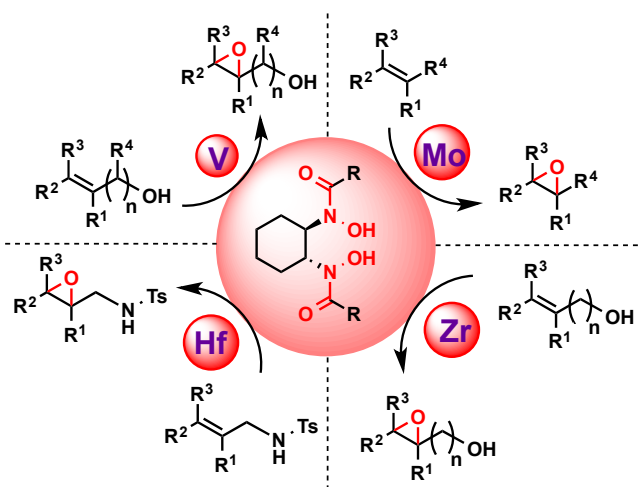
さて、最初に述べたニトロソ・ディールスアルダー反応については、2004年に発表したように、銅触媒で非常に高い光学収率が実現できた。残念ながら、高い光学収率が得られたものの、炭素と窒素の結合の切断に数工程を要し、真に役立つ反応には育たなかった。勿論アシル基でニトロソ基を保護すれば良いのである。しかし、系内で発生させたアシルニトロソ基を触媒存在下でジエンと反応させようとしたが、この試みはすべて失敗に終わった。非常に短寿命なニトロソ基と、異常に速いディールス・アルダー反応が先行し、共存する触媒が機能しないのである。この問題を解決するいくつかの試みについては当日述べたい。



Yuhei Yamamoto and Hisashi Yamamoto, JACS 2004

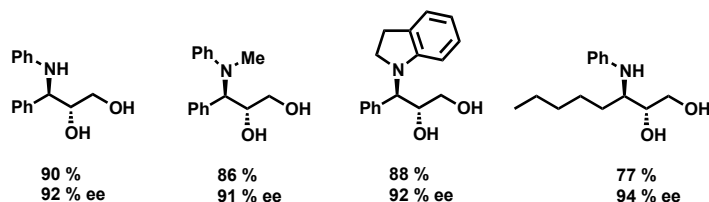
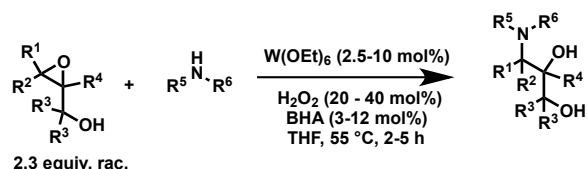
3. 触媒的不斉エポキシ化とその展開

シャープレス・香月反応発見は不斉酸化反応の最初のマイルストーンであった。私は当時バナジウムの酸化反応の開発に少し拘わったが、その後は興味を炭素-炭素結合の生成反応に移していった。しかし、2000年初頭のシャープレス教授のノーベル賞受賞の期

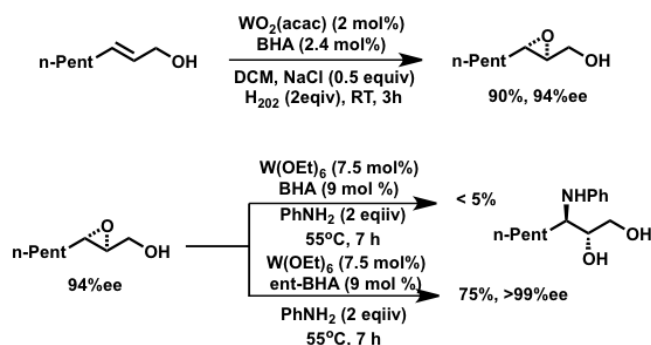


に、今一度バナジウム反応に戻り研究を再開した。その後、モリブデン、ジルコニウム、ハフニウムと金属を変えながら、設計したビスヒドロキシサム酸を配位子としていくつかの触媒的不斉エポキシ化反応を開発した。

最近では、金属をタングステンにして、このエポキシ化を検討した。エポキシ化は順調に進行したが、そのさいにエポキシドが開裂する現象を見いだした。タングステン触媒がルイス酸として機能しているのである。確かにラセミ体のエポキシドをアニリン等存在下タングステン触媒で開裂し、光学活性にアミノジオールを合成することに成功した。



更に不斉エポキシ化の後にこの反応を用いることで、ほぼ完全な光学純度の生成物を得ることが出来た。速度論的分割が効率よく進行したのである。



この方法は既存の不斉合成手法とは違った新手法であり、不斉合成で特定の官能基を合成し、同じ官能基を不斉触媒で速度論的分割をおこなって別の官能基と変換することで100%近い光学純度で生成物を得ることが出来る。この手法を更に詳細に述べる。

<参考文献>

- 1 Nitroso and Azo Compounds in Modern Organic Synthesis: Late Blooming buy Very Rich, Yamamoto, H.; Kawasaki, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2007**, *80*(4), 595-607.
- 2 Advancements in the nascent nitroso-ene reaction.: Baidya, M.; Yamamoto, H., *Synthesis*, **45**(14), 1931-1938. (2013)
- 3 Hydroxamic Acids in Asymmetric Synthesis, Li, Z.; Yamamoto, H. *Accounts of Chemical Research*, **46**(2), 506-518. (2013)