

協奏機能不斉触媒・最近の進歩

(公財) 微化研 柴崎正勝

1. はじめに

生命体内に無数に存在する巨大分子の酵素は特定の分子構築に最も効果的な触媒であり、それを凌駕する低分子量の人工触媒の創製は不可能であろうと考えられていた。約50年前のことである。2015年の現在、状況は劇的に変化しており、酵素を凌駕する程の数種の低分子量人工触媒が開発されるに至っている。本分野は地球環境維持の観点から今世紀さらなる飛躍的發展が期待される。ここではまず、アルドール反応という代表的な炭素-炭素結合生成反応を進行させる酵素の機能を紹介する。この酵素には実に様々な機能が含有されている。例えば、この酵素中には亜鉛イオンが位置固定されて存在し、ルイス酸として機能する。その結果、反応に関与す二つの基質の一つ(ケトン)が配位することにより、その基質の位置固定と活性化が可能になる。つまり、近傍に存在する弱いブレンステッド塩基であるカルボキシレートイオンにより容易にケトンの脱プロトン化が起こり、活性構造(亜鉛エノラート)に変換される。一方、もう一つの基質(アルデヒド)の位置固定と活性化は水素結合を通して成されている。単に H^+ が移動するのみで触媒的に不斉な炭素-炭素結合が生成する高原子効率機構は驚く程精密であり、酵素が巨大分子であるが故にはじめて可能であるとも言える。しかしながら酵素反応はあまりにも精密であり、適用可能な基質の厳しい制限が幅広い物質変換には重大な障害となる。

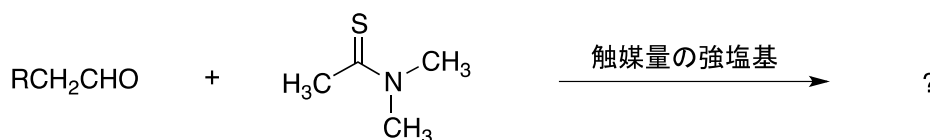
我々は酵素反応と同様、単に H^+ の移動のみで不斉アルドール反応を実現する触媒の開発に成功した(1992年)。

我々の研究の発端は、酵素の基質特異性を克服すべく、しなやかな構造の低分子量人工ルイス酸触媒に様々な酵素類似機能を導入できないかという興味であった。このような我々の研究上の興味は、ルイス酸とブレンステッド塩基機能を併せ持つ触媒、さらにはルイス酸とルイス塩基機能を併せ持つ触媒の創製として開花し、この分野では世界を完全にリードする研究を展開している。すなわち、協奏機能不斉触媒の概念を確立し、実践的応用でその独創性を実証している。

今回の講演では、最近の成果であるチオアミド触媒的不斉アルドール反応、アンチ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応およびアミド触媒的不斉Mannich反応を中心に発表する。

チオアミド α 位水素の酸性度は低い。従って本基質を用いる触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発は、極めて困難なものとして予想される。事実、我々が研究を開始した時、触媒的不斉反応への適用例は無く、向山らによる量論的な不斉合成例(アルドール反応)のみが知られていた。¹⁾ 先駆的研究としての成果は評価されるが、原子効率を考えた場合、多大な問題点の解決が残されていた。

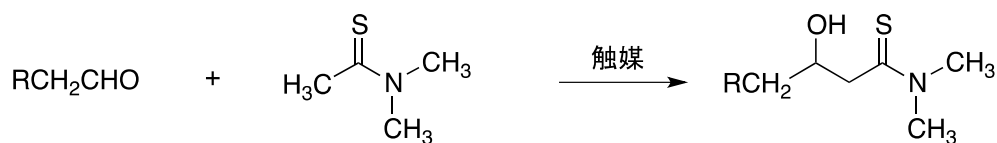
常識的な有機化学でスキーム1に示す反応を考えた場合、どんな生成物を予想する事が妥当であろうか。



スキーム1

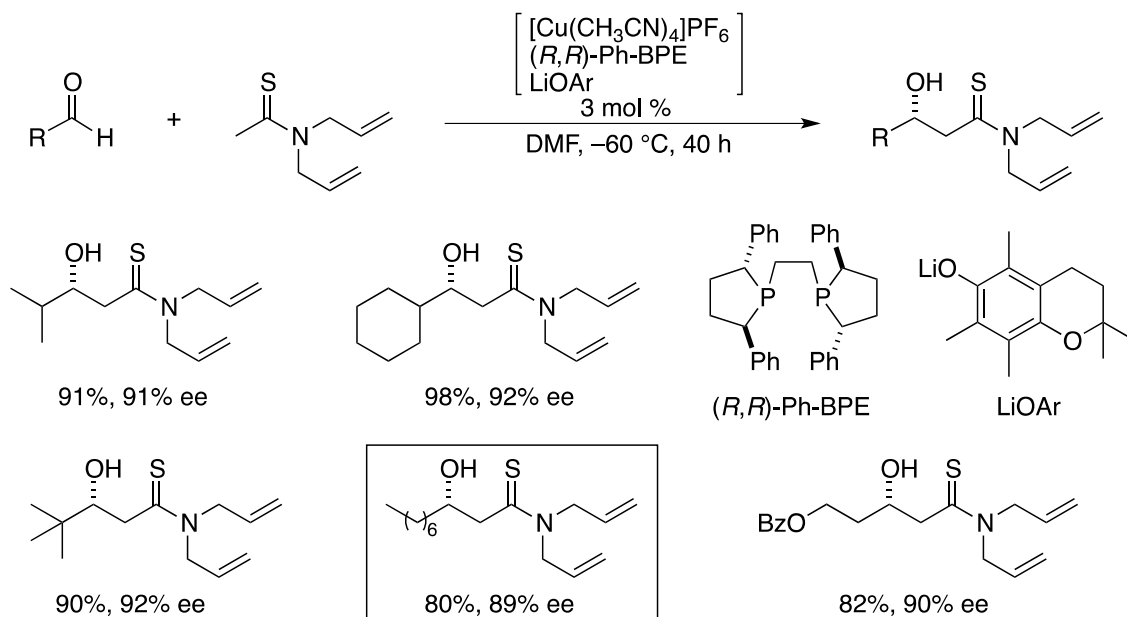
アルデヒド α 位水素の酸性度を考えると、生成物としてはアルデヒド同士のアルドール体およびその脱水生成物等を考えるのが当然といってよいであろう。

我々はこのような常識的考えに挑戦すべく、スキーム2に記す反応の開発に挑戦した。



スキーム2

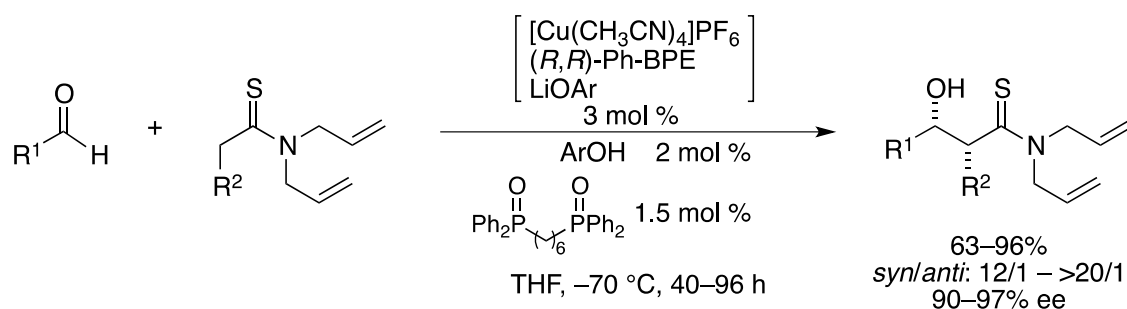
もし本反応を開発する事ができるならば、原子効率100%の反応である。すなわち、チオアミドの α 位水素が生成物水酸基水素に移動するのみで炭素-炭素結合が構築できるからである。我々がとったアイディアは以下のごとくである。チオアミドはソフトルイス塩基性を示すはずであり、ソフトルイス酸とは選択的に相互作用する事が予想される。すなわちチオアミド α 位水素の酸性度が高まるはずである。結果としてハードブレンステッド塩基がチオアミド α 位水素を優先的に引き抜く事が予想される。勿論、反応性が高いアルデヒドの存在下でどれほどの官能基選択性を獲得できるのかそれほどの自信があったわけではない。様々な検討をした結果、我々が予想していた以上の成果が得られた。結果をスキーム3に記す。²⁾



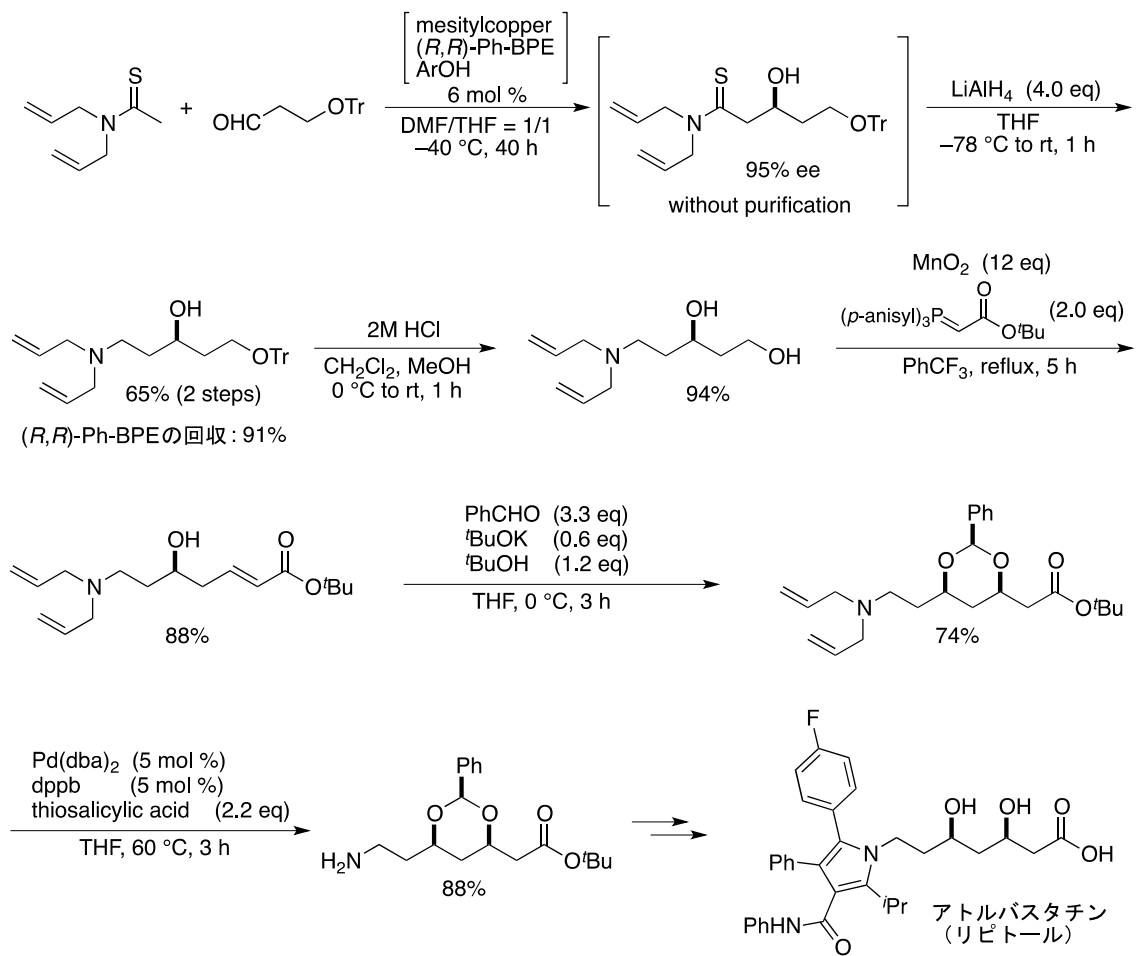
スキーム 3

四角で囲った生成物に注目していただきたい。出発原料のアルデヒドはオクタナールである。生成物にはオクタナール間のセルフアルドールおよびその関連化合物は全く検出されなかった。これは、驚くべき官能基選択性の獲得である。もっと強調するならば、これ迄の有機化学の常識を覆す反応結果である。

チオアミドアルドール反応は syn 選択的アルドール反応へも展開可能であることが分かった。レトロアルドール反応抑制の為にホスフィンオキシド誘導体の添加が必要である。³⁾

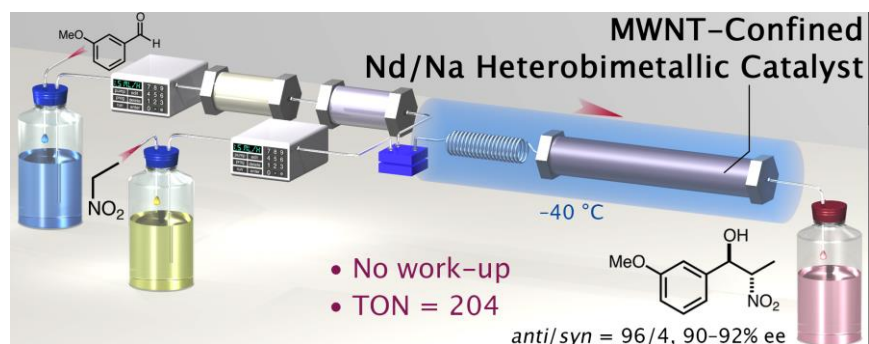


本反応の応用例の二つ目として極めて重要な医薬品アトロバスタチン（リピトール）の触媒的不斉合成法を記す（スキーム 4）。我々の合成法は、短工程であり、最も高価な (R,R) -Ph-BPEをプラクティカルに回収出来る事が特徴であり、今後の工業的合成への応用が期待される。



スキーム 4

極めて最近の事であるが、アンチ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を **Continuous-Flow Platform** に展開する事に成功した。触媒的不斉反応を進行させるためのエネルギーを大幅に低減させる事ができる画期的な方法である。⁵⁾



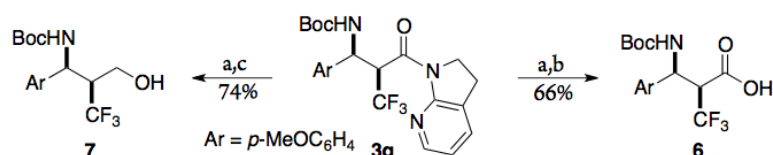
アミドを求核種前駆体とする反応群は、カルボン酸誘導体中で、アミド α 位水素の酸性度が最も低いため、反応系中での触媒的エノラート生成が困難である。我々は7-アザインドリニルアミドを設計し、以下に示す直接的触媒不斉 Mannich 反応の開発に成功した。⁶⁾

Table 1. Substrate Scope of the Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of **1a and *N*-Boc Imines **2****

1.	2.	3.	4.
R =	R =	R =	R =
3a , x = 5, 94% syn/anti: >20/1 98% ee	3b , x = 10, 93% syn/anti: >20/1 95% ee	3c , x = 10, 96% syn/anti: >20/1 97% ee	3d , x = 5, 92% syn/anti: >20/1 99% ee
5.	6.	7 ^b	8.
R =	R =	R =	R =
3e , x = 10, 92% syn/anti: >20/1 96% ee	3f , x = 10, 90% syn/anti: >20/1 96% ee	3g , x = 5, 94% syn/anti: >20/1 98% ee	3h , x = 10, 92% syn/anti: >20/1 99% ee
9.	10.	11.	12.
R =	R =	R =	R =
3i , x = 10, 91% syn/anti: >20/1 99% ee	3j , x = 10, 89% syn/anti: 5.8/1 98% ee	3k , x = 10, 94% syn/anti: >20/1 99% ee	3l , x = 10, 95% syn/anti: >20/1 98% ee
13.	14: ^{c,d}	15: ^{c,e}	16: ^{c,e}
R =	R =	R =	R =
3m , x = 5, 91% syn/anti: >20/1 94% ee	3n , x = 10, 77% syn/anti: 10/1 96% ee	3o , x = 10, 81% syn/anti: >20/1 98% ee	3p , x = 10, 85% syn/anti: >20/1 94% ee

^aIsolated yield. ^b1.5 g of amide **1a** were used. ^c5 equiv of imine were used. ^dAt 0 °C. ^eAt -20 °C.

Scheme 5. Transformation of the Mannich Product



^aReagents and conditions: (a) LiAlH₄, Et₂O, -45 °C, 1.5 h. (b) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, ^tBuOH/H₂O, rt, 5 h, 66% (2 steps). (c) NaBH₄, Et₂O/MeOH, 0 °C, 1.5 h, 74% (2 steps).

ここに記した触媒的不斉 C-C 結合生成反応を中心に、周辺の化学を含めた熱い議論をしたいと思っている。

<参考文献>

1. M. Iwata, R. Yazaki, Y. Suzuki, N. Kumagai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 18244 (2009)
2. M. Iwata, R. Yazaki, I. H. Chen, D. Sureshkumar, N. Kumagai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5554 (2011)
3. Y. Kawato, S. Chaudhary, N. Kumagai, and M. Shibasaki, *Chem. Eur. J.* **19**, 3802 (2013)
4. K. Hashimoto, N. Kumagai, and M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **16**, 3496 (2014)
5. L. Yin, L. Brewitz, N. Kumagai, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 17958 (2014)