

有機触媒からタミフルの3ポット合成へ

東京理科大学工学部工業化学科 林 雄二郎

1. はじめに¹⁾

低分子有機化合物を反応の触媒として用いる、いわゆる有機触媒反応が爆発的に進展している。有機触媒は、一般に安価であり、金属を用いないため、生成物に残留金属が混入する心配がない。水や酸素に安定であるため、厳密な無水条件、酸素の除去といった条件が必要無く、実験操作上の利点も有する。有機触媒は従来の有機金属触媒にない有用性を有している。本シンポジウムでは我々の研究室で行っている、プロリンおよびプロリンから誘導されるキラル不斉触媒を用いた、大量合成可能な実用的な不斉触媒反応について紹介する。さらに、有機触媒を用いた不斉触媒反応がどのように利用できるかを最近我々が合成を達成したインフルエンザ治療薬タミフルの例で説明する。

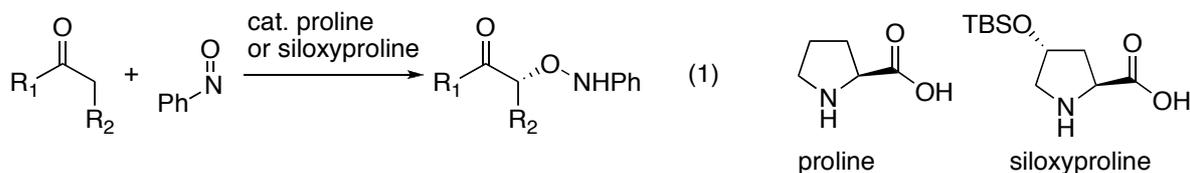
2. プロリンを用いた反応

2000年 List 等はプロリンを触媒とする分子間不斉触媒アルドール反応を報告した。この反応はケトンに対応するシリルエノラート等に変換する必要がなく、ケトンとアルデヒドとを安価なプロリン存在下撹拌するだけで、高い不斉収率が達成できる画期的な反応である。ケトンとプロリンからキラルなエナミンが生成する反応メカニズムが提唱されている。

我々は当時、オートクレーブ中で水を凍らせることにより得られる高圧（氷化高圧）を利用した合成反応の研究を行っていたが、その過程でプロリンと氷化高圧を組み合わせると、収率、不斉収率の向上が見られることを見出した²⁾。この発見を契機として、プロリンを用いる常圧の有機触媒の研究に取り込むことになった。

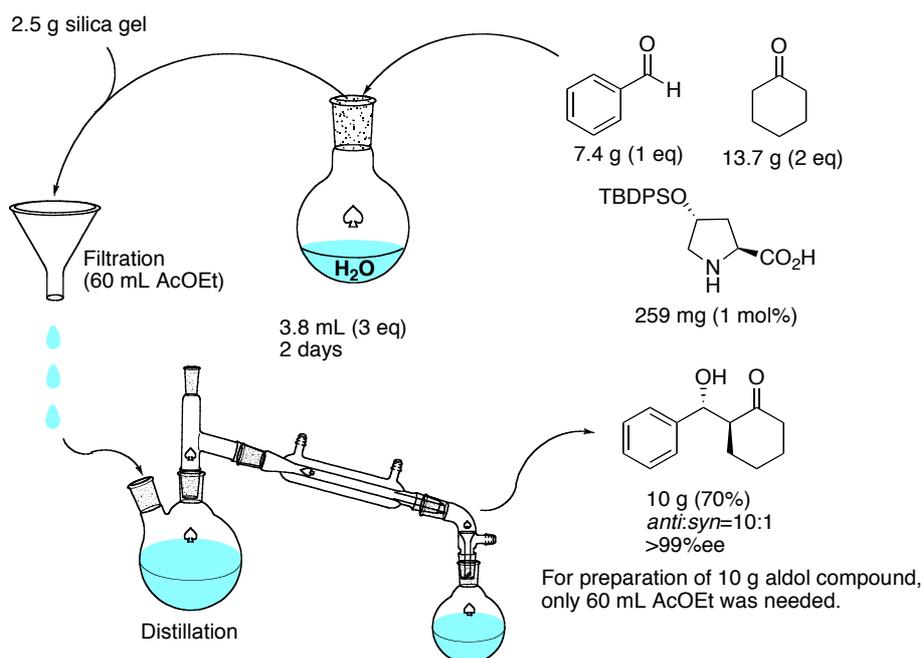
プロリンで我々が見出した反応は、2つの異なるアルデヒド間のクロス・マンニッヒ反応³⁾とカルボニル化合物の α -アミノオキシ化反応⁴⁾である。 α -アミノオキシ化反応(式1)は、カルボニル化合物の α -位にエナンチオ選択的に酸素官能基を導入する実用的な不斉合成法であり、いくつかの天然物の全合成に応用した。

これらの研究を通して、プロリンの問題点が明らかになった。すなわち、プロリンは有機溶媒に難溶であり、比較的多くの(20-30mol%)プロリンを触媒として用いる必要がある。そこで、溶解度の向上を目的に安価な4-ヒドロキシプロリンから4-シロキシプロリンを合成したところ、種々の有機溶媒を用いる事ができるだけでなく、プロリンよりも反応性に富んでいる事を見出した⁵⁾。



3. シロキシプロリンを用いる水存在下の実用的不斉触媒アルドール反応⁶⁾

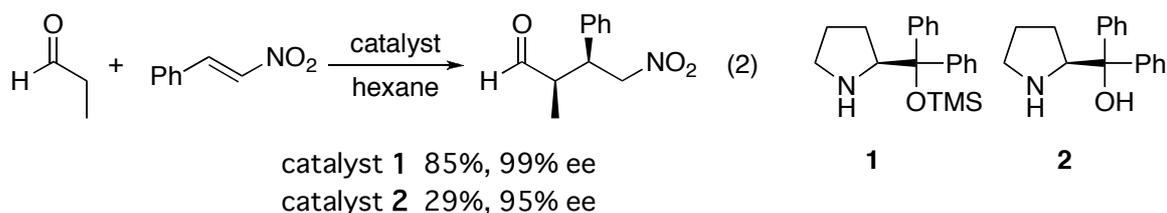
シロキシプロリンを有機溶媒に可溶性プロリン誘導体として開発したが、偶然にもこのシロキシプロリンが大量の水存在下でも機能する有機触媒であることを見出した。例えば、シクロヘキサノンとベンズアルデヒドとのアルドール反応は、水存在下で進行し、良好な収率、非常に高い不斉収率で目的とするアルドール体を与える（スキーム1）。用いる触媒量は1mol%で良く、反応系に有機溶媒を用いる必要がなく、精製段階を含めても少量の有機溶媒しか必要とせず、大量合成可能な実用的不斉触媒アルドール反応である。さらに興味あることに、他の有機溶媒の反応に比べ、水存在下で反応を行うことにより、不斉収率、ジアステレオ選択性の向上が見られた。



Scheme 1. 水存在下の実用的不斉触媒アルドール反応

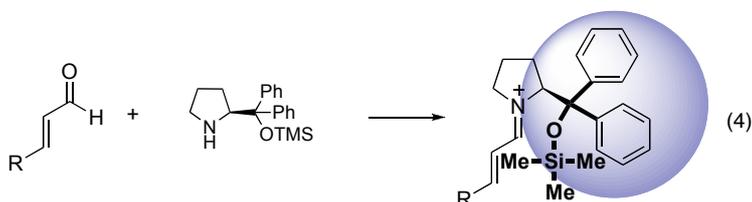
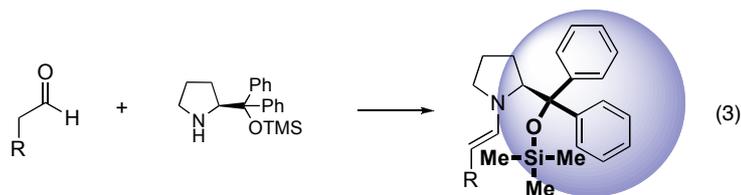
4. Diphenylprolinol silyl ether を用いる分子間不斉マイケル反応⁷⁾

マイケル反応はアルドール反応と並び、合成化学的に重要な炭素—炭素形成反応である。有機触媒がマイケル反応の活性化剤となることは知られていたため、プロパナルとニトロスチレンの不斉 Michael 反応を検討した。触媒の検討を行った結果、市販されている diphenylprolinol **2** を用いた時に優れた不斉収率が得られた (95% ee)。しかし、収率 (29%) に問題があった。前節でプロリンにシロキシ基を導入すると触媒の反応性が大きく向上する事を述べた。そこで、単純に触媒のアルコール部位をシリル基で保護したシリルエーテル **1** を用いた所、良好な収率 (85%) でほぼ光学的に純粋な付加体が得られた (式2)。

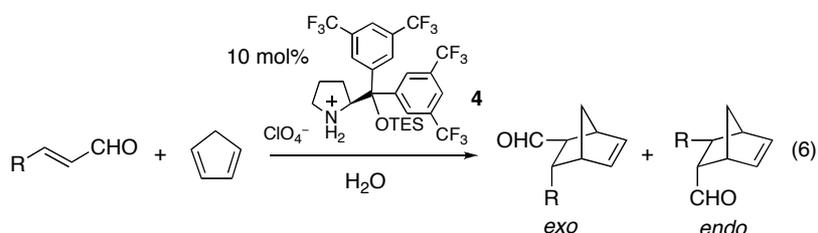
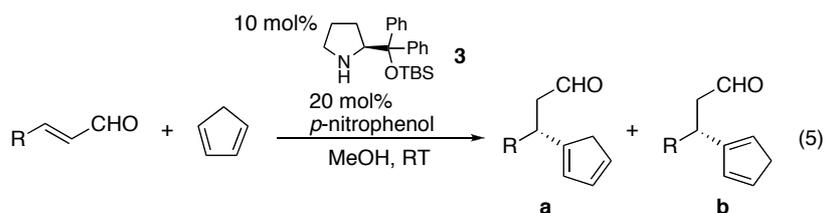


5. シクロペンタジエンを用いた不斉マイケル反応⁸⁾およびDiels-Alder反応⁹⁾

前節の反応では、アルデヒドと **1** から光学活性なエナミンが生成し、それが求電子剤と反応する形式の反応であった (式3)。この際に大きな置換基がエナミンの一方のエナンチオ面を効果的に遮蔽するために高い不斉収率が実現できたものと考えている。これに対し α, β -エナールとジフェニルプロリノールのシリルエーテルが反応すると、光学活性なイミニウム塩が生成する。イミニウム塩は対応する α, β -エナールよりもオレフィンの LUMO レベルが低下しており、高い反応性を示す事が期待される (式4)。



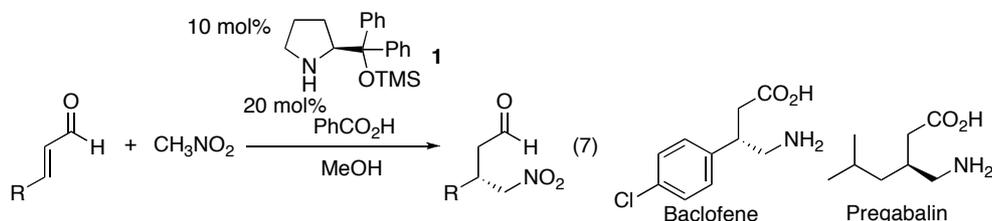
イミニウム塩経由の反応として、我々は α, β -エナールとシクロペンタジエンとのマイケル反応 (式5)、およびDiels-Alder反応 (式6) を見出した。これらの反応は、触媒の芳香環上の置換基と添加剤である酸の種類を適切に選択することにより、一方の反応のみを進行させることができる。いずれの反応も高い不斉収率で目的物が得られる。Diels-Alder反応においては、通常 *endo* 体が優先して生成するが、本反応においては *exo* 体が優先して得られる。従来法では合成が困難な *exo* 体が得られるのは、合成化学的に興味深い。さらに、本反応は水存在下でも効率的に進行し、精製段階を含めて、全く有機溶媒を用いない実用的な Diels-Alder 反応を確立することができた。



6. ニトロメタンを求核剤にする不斉触媒マイケル反応¹⁰⁾

ニトロ基は種々の官能基に変換する事のできる合成化学的に重要な官能基である。しかし、ニトロメタンの 1,2-付加反応との副反応のため、ニトロメタンと α, β -エナールとの不斉触

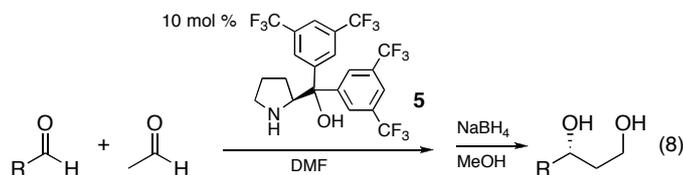
媒マイケル反応はこれまで困難な反応とされていた。ニトロメタンと α,β -エナルとの不斉触媒マイケル反応にジフェニルプロリノールのシリルエーテル**1**を適用し、種々条件を検討した結果、添加剤として安息香酸を加え、MeOH中で反応を行うと、収率よく反応が進行し、非常に高い不斉収率を有する付加体が得られる事を見出した。さらに得られた付加体から、baclofen, pregabalin といった重要な医薬品の実用的不斉全合成を行った。



7. アセトアルデヒドを用いるクロス・アルドール反応¹¹⁾

プロリン及びプロリン誘導体を用いる不斉触媒アルドール反応は数多く報告されているが、アセトアルデヒドを求核剤とするものは知られていない。これは生成物である β -ヒドロキシ- α -無置換アルデヒドが求核剤及び求電子剤として反応性が高いために生成物がさらに反応してしまう副反応のためであり、また生成物が α -無置換アルデヒドであるため、脱水反応が進行しやすいためである。しかし、生成物は合成化学的に非常に有用な化合物である。そこで、アセトアルデヒドを求核剤とするクロス・アルドール反応の検討を行った。種々検討を行った結果、触媒として diarylprolinol **5**を用いたところ、収率よく、非常に高い不斉収率を有するアルドール付加体を得る事ができた。

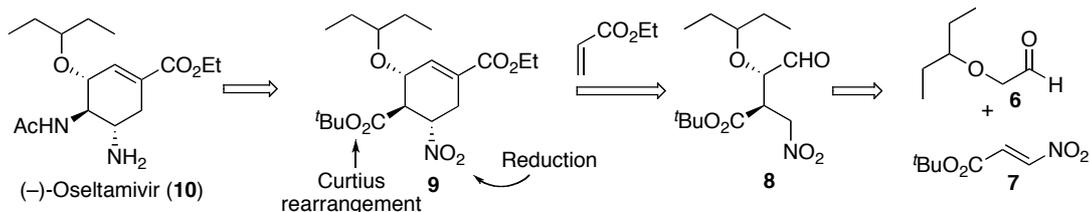
なお我々は、アセトアルデヒドを用いる不斉触媒マイケル反応¹²⁾、マンニッヒ反応¹³⁾も開発している。



以上、ジフェニルプロリノールシリルエーテルの反応に関して述べてきた。この触媒には汎用性があり、現在多くの研究者によって利用されている¹⁴⁾。

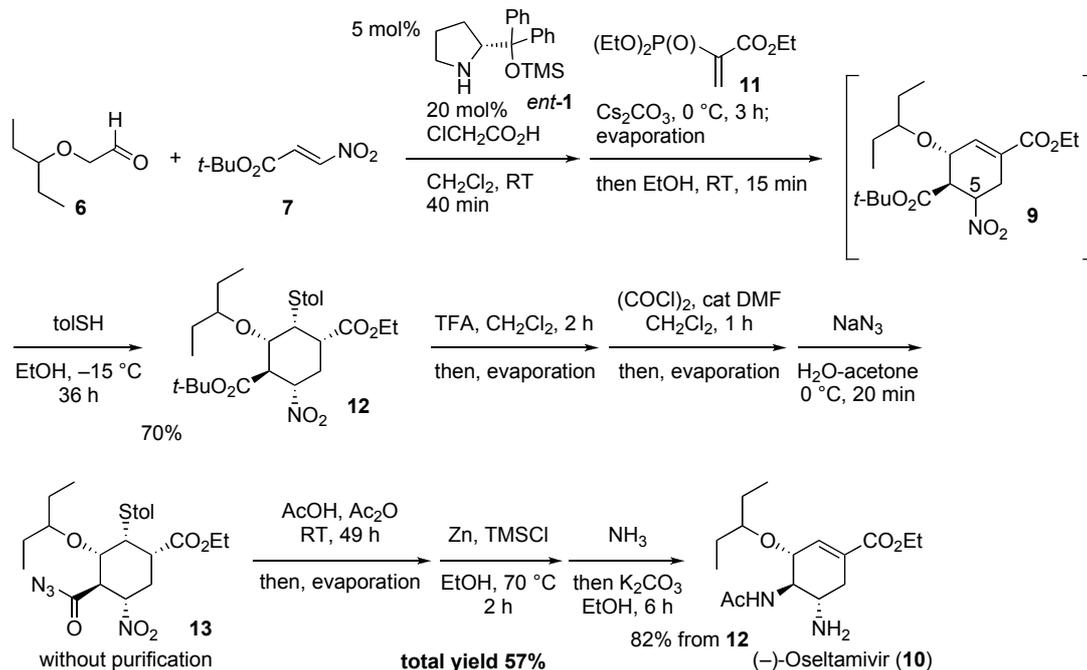
9. タミフルの合成¹⁵⁾

オセルタミビルリン酸塩 (Roche 社、商品名;タミフル)はインフルエンザの治療薬である。構造的特徴としてシクロヘキセン環上に3つの連続する不斉点を有する。当初の逆合成スキームを説明する (スキーム2)。 α -ヒドロキシアルデヒド**6**とニトロアルケン**7**との不斉触媒マイケル反応により**8**を得た後、アクリル酸とのマイケル/アルドール/脱水反応が進行すれば、多置換シクロヘキセン**9**が合成でき、Curtius 転移反応、官能基変換反応によりタミフルの合成ができると考えた。



Scheme 2. タミフルの初期の逆合成

6 と 7 のマイケル反応は進行したものの、アクリル酸エチルとのマイケル/アルドール/脱水反応は、始めのマイケル反応自身が進行しなかった。アクリル酸エチルのマイケル受容能が低いと考え、活性化能の向上とマイケル/Horner-Emmons 反応を連続的に行うことを考え、リン酸エステル部位を有するアクリル酸エチルを用いることにした。当初は収率が低かったものの、反応後 EtOH を加えて攪拌すると目的とするシクロヘキセン誘導体 9 を高収率で得ることができた。しかし、立体に関しては望みではない化合物が主生成物であった。異性化を試みたが、選択性の向上は見られるものの、満足のいく結果を得ることができなかった。シクロヘキセン誘導体 9 は偽椅子型配座であるため、3つのシクロヘキセン環上の置換基が望みの all equatorial に異性化しないと考えた。チオールを加え、シクロヘキサン誘導体 12 とすれば、望みの立体を有する化合物に異性化できると考え、トルエンチオールを加えたところ、予期したように3つの連続する不斉点を完全に制御することができた。なお、ここまでの反応はワンポットで行うことが可能であり、その収率は70%である。



以下、*tert*-ブチルエステルをカルボン酸に変換し、アシルアジド 13 に導いた後、酢酸と無水酢酸存在下、Curtius 転移を行った。この際、Curtius 転移は室温で進行し、爆発性が懸念されるアシルアジドを加温する必要がないことが明らかになった。ニトロ基の還元、チオールのレトロマイケル反応により、オセルタミビル (10) の合成を行うことができた。

全部で3ポット反応であり、全収率が57%とこれまでの合成で最も高い収率である。従

来の合成法と合成経路が大幅に異なっているため、これまでとは違う誘導体が合成できるという利点がある。

10. おわりに

不斉有機触媒は環境に対する負荷が小さく、光学活性化化合物の実用的な合成手法の一つとなるものと期待されている。今回我々の研究室で開発した有機触媒を用いる不斉触媒反応と、その反応を利用したタミフルの合成への応用に関して述べた。今後、有機触媒を用いたプロセスが数多く実現されるものと期待されている。

<参考文献>

- 1) 総説；(a) 林雄二郎、有機合成化学協会誌、63, 464 (2005). (b) 林雄二郎、「有機分子触媒の新展開」、シーエムシー出版、柴崎正勝監修、2006年11月
- 2) Y. Hayashi, W. Tsuboi, M. Shoji, N. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11208 (2003).
- 3) (a) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 3677 (2003). (b) Y. Hayashi, T. Urushima, M. Shoji, T. Uchimaru, I. Shiina, *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1595 (2005). (c) Y. Hayashi, T. Urushima, M. Shin, M. Shoji, *Tetrahedron*, **61**, 11393 (2005). (d) Y. Hayashi, T. Urushima, W. Tsuboi, M. Shoji, *Nature Protocols*, **2**, 113 (2007).
- 4) (a) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8293 (2003). (b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1112 (2004). (c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, K. Hibino, M. Shoji, *J. Org. Chem.*, **69**, 5966 (2004).
- 5) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1435 (2004).
- 6) (a) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 958 (2006). (b) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **13**, 10246 (2007).
- 7) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4212 (2005).
- 8) H. Gotoh, R. Masui, H. Ogino, M. Shoji, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6853 (2006).
- 9) (a) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **9**, 2859 (2007). (b) Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6634 (2008).
- 10) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Y. Org. Lett.*, **9**, 5307 (2007).
- 11) Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 2082 (2008).
- 12) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4722 (2008).
- 13) Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa, T. Uchimaru, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 9053 (2008).
- 14) Review, see; (a) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7876 (2006). (b) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.*, **3**, 922 (2008).
- 15) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 1304 (2009).

研究室ホームページ：

<http://www.ci.kagu.tus.ac.jp/lab/org-chem1/>