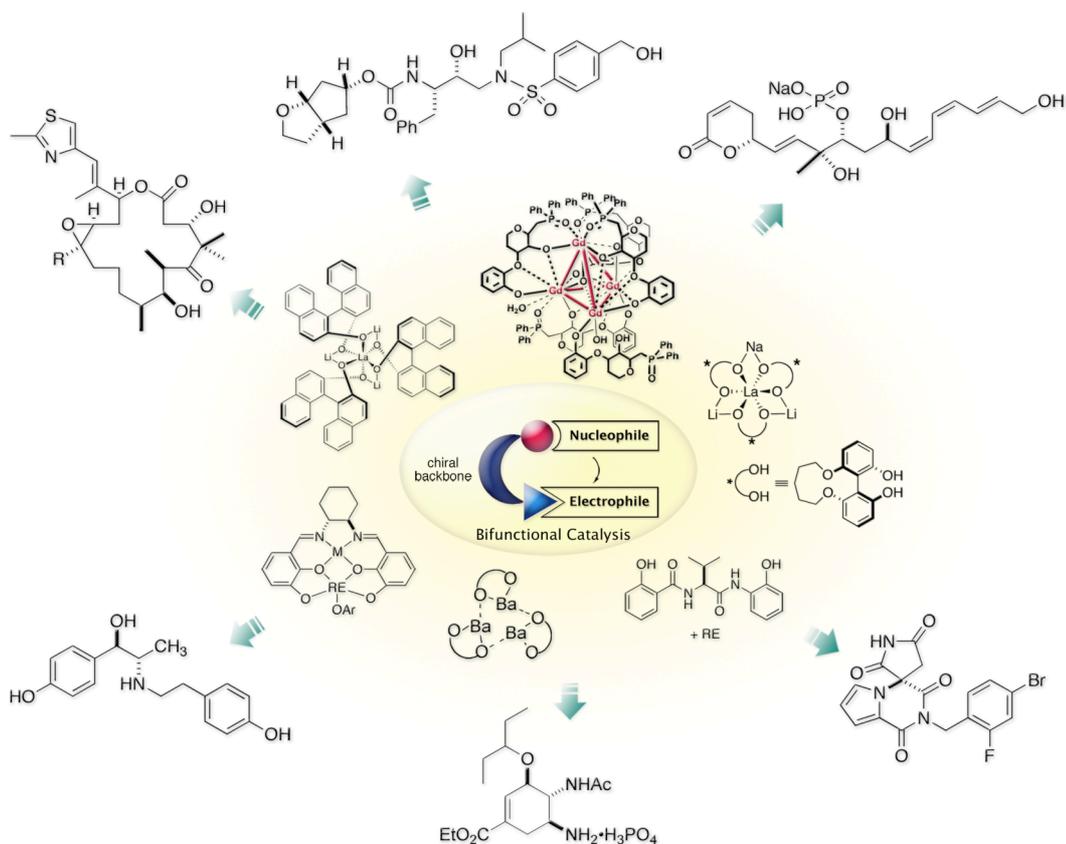


2 中心不斉触媒の新しい展開

東京大学大学院薬学系研究科 柴崎 正勝

1. はじめに

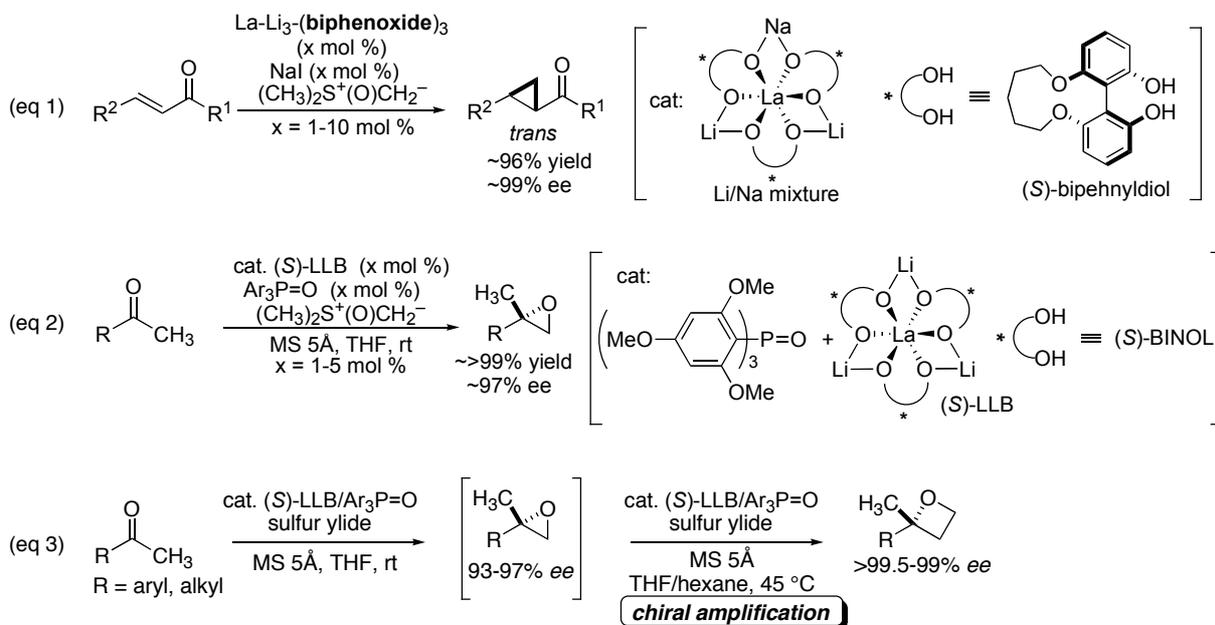
光学活性化合物は医薬品等の合成における重要なビルディングブロックであり、高い効率、選択性の実現のみならず、廃棄物を最小限に押さえた環境調和性の高い合成法の開発が強く求められている。触媒量の不斉源により光学活性化合物を生み出す触媒的不斉合成は、潜在的にもっとも効率のよい手法になりうるものであり多くのグループが精力的に研究に取り組んでいる。この課題に対し我々は「2 中心不斉触媒」をキーワードとした研究を展開し、新規不斉触媒の開発、不斉反応への展開、そして医薬品の効率的合成への応用に関して取り組んでいる。「2 中心不斉触媒」に関する概念図を下記に示す¹。適切なキラル配位子より調製した複核錯体中の一方の金属中心 M がルイス酸として求電子剤(E⁺)を活性化すると同時に、他の金属部 M'が求核剤(Nu⁻)との相互作用による位置制御（あるいは活性化）を行うことで、単核で反応を制御する場合と比較して、より精密な立体制御や高い触媒活性が実現されるのではないかと、というのが発想の源である。このコンセプトに基づき数多くの新規触媒の開発に成功してきた。その一例を、下図に示す。



本講演では特に、(A) 希土類/アルカリ金属/BINOL 複合金属触媒²、(B)複核シッフ塩基触媒³、(C) 希土類/アミド触媒⁴、(D) 銅/ホスフィン触媒⁵、(E) バリウム触媒⁶に関する研究の最新の成果について紹介する予定である。

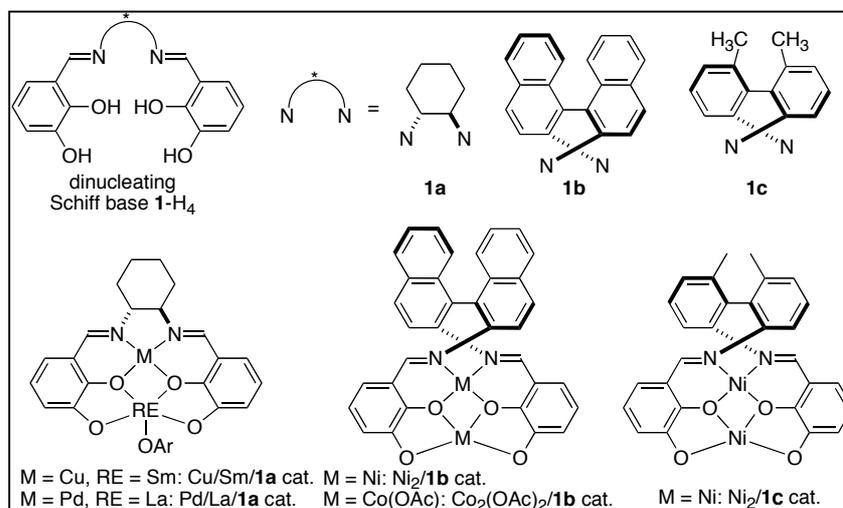
2. 希土類/アルカリ金属/BINOL 複合金属触媒の新展開

最小の環構造であるオキシランやシクロプロパン構造は、天然物や生理活性物質に広く存在する重要な骨格である。またひずみを有する 3 員環構造は、比較的容易に開環反応を行うことが可能であることから、全合成における合成中間体、または **building block** など、様々な用途で広く用いられている官能基でもある。有用なオキシラン、シクロプロパン環合成法の 1 つとして、硫黄イリドを用いた Corey-Chaykovsky 反応が挙げられるが、硫黄イリドが有する反応性の高さのためこれまで触媒的不斉合成反応への適応は困難とされてきた。我々は、基質のみならず反応試剤の認識も可能な 2 中心不斉触媒として希土類/アルカリ金属/biaryldiol 触媒を用いることで、エノンの触媒的不斉 Corey-Chaykovsky シクロプロパン化 (eq 1)^{2a}、及び単純ケトンの Corey-Chaykovsky エポキシ化反応^{2b}の開発に初めて成功した (eq 2)。シクロプロパン化では biphenyldiol を配位子として使用し、添加剤として NaI を加えることで系中で発生させた La/Li/Na の複合金属触媒系が最良の結果を与えた。一方、エポキシ化では立体的に非常にかさ高いホスフィンオキシドの添加が反応性およびエナンチオ選択性の向上に対して有効であった。これら反応のうち、エポキシ化で得られる *gem*-二置換エポキシドは、オレフィンの触媒的不斉エポキシ化では高い選択性が実現困難な基質であり合成化学的に特に有用性が高い。さらに、*gem*-二置換エポキシドの硫黄イリドによる環拡大反応において、2 中心不斉触媒関与での **chiral amplification** を行うことで *gem*-二置換オキセタンを 99% ee 以上の高い光学純度で得るワンポット合成法も確立した (eq 3)^{2c}。

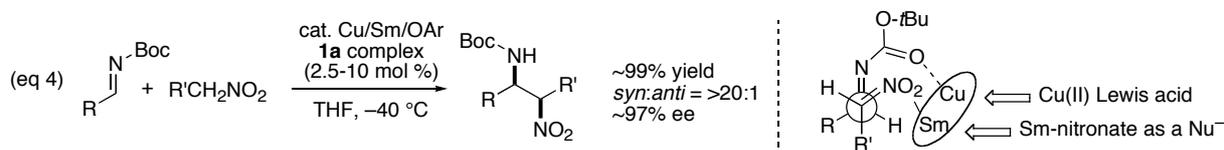


3. 複核 Schiff 塩基触媒

我々は2007年以降、Schiff塩基上に2つの金属を適切に配置することで、従来の salen 触媒とは異なる特性を有する複核 Schiff 塩基触媒に関して精力的に検討を行っている。遷移金属と希土類金属の両方をあわせてもつ錯体の触媒能に興味をもち、錯体化学分野での



多くの研究例を参考に、触媒活性を最大限に引き出すという観点からの不斉配位子の設計と実証実験を進めた結果、2核性 Schiff 塩基配位子 **1a** を用いることで良好な結果を得ることに成功した。Cu/Sm(OAr)/**1a** 錯体^{3a} 及び Pd/La(OAr)/**1a** 錯体^{3b} により、それぞれ *syn*-選択的な nitro-Mannich 型反応(eq 4)および *anti*-選択的な nitroaldol 反応が高い立体選択性で進行した。

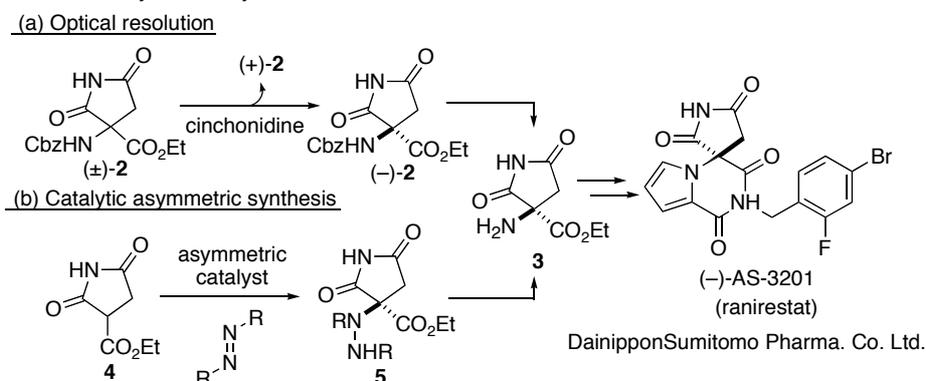


2008年には、ビナフチルジアミンを使用した Schiff 塩基配位子 **1b** を用いることで、希土類金属よりもイオン半径の小さな遷移金属を外部 O₂O₂ 配位場に取り込んだホモ2核 Ni₂/**1b** 触媒^{3c}、Co(III)₂/**1b** 触媒^{3d}の開発にも成功した。Ni₂/**1b** 触媒は、各種求核剤による直接的触媒的不斉 Mannich 型反応に有効であり、不斉4置換炭素を含む種々のβ-アミノ酸誘導体を与えた。また、ジアミン骨格の2面角を微調整したビフェニルジアミン型配位子 **1c** を用いることで、Ni₂/**1c** 触媒^{3e}によるα-keto anilideを求核剤とする直接的触媒的不斉 Mannich 型反応において選択性を改善することにも成功した。α-keto anilide由来の生成物はγ-アミノ酸誘導体の前駆体として有用であり、さらに非天然アミノ酸である azetidine-2-amide への変換にも成功した。一方、Co(III)₂/**1b** 触媒は alkyne および nitroalkene への触媒的不斉 Michael 反応に有効であった。なお、これらの反応において、単核の Ni あるいは Co-salen 錯体では低選択性/低反応性にとどまることが確認され、適切に配置された二つの金属が重要であることが示唆されている。

4. 希土類/アミド触媒

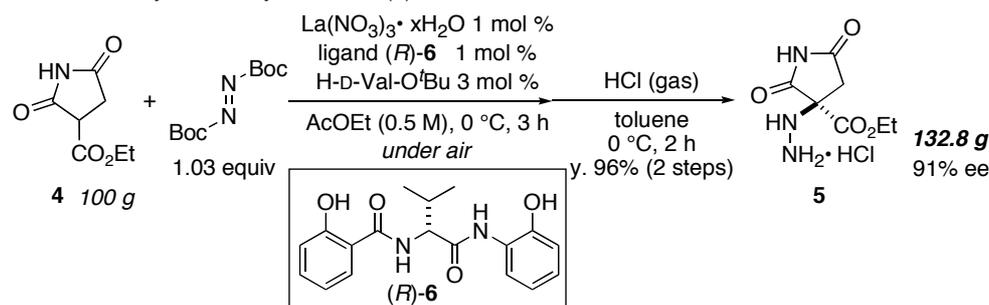
糖尿病罹患率が世界人口の 5-6%に達し、さらに今後急増すると危惧されている現在、糖尿病合併症症状の抑制を志向したアルドース還元酵素阻害剤の開発は世界的に注目を集めている。多くのアルドース還元酵素阻害剤が開発途中で頓挫している中、AS-3201(ranirestat)は高い活性及び安全性を併せ持ち、臨床開発の最終段階まで至っている。光学活性体 (-)-AS-3201 の合成は現状ではシンコニジンによる中間体(±)-**2** の光学分割法に依存しており (Scheme 1a)、大規模な臨床開発及び医薬品としての供給に向け、より安価で効率の高い触媒的不斉合成法の開発が急務である。そこで、我々は市販化合物より 1 段階で合成可能なスクシンイミド **3** とアゾジカルボキシラートとの触媒的不斉アミノ化反応に焦点を絞り、AS-3201 の効率的な不斉合成経路の確立を試みた (Scheme 1b)。

Scheme 1. Asymmetric synthesis of AS-3201



初期検討としての文献既知の代表的な不斉アミノ化触媒を適用したところ、十分な不斉収率は得られなかった。これはイミド **4** の高い配位力、及び配位形式の多様性によるものと考えられたため、**4** が配位しても有効な不斉空間を保持できるような新規触媒の開発に着手した。リガンドとして配位力の強いアミドを適用し、中心金属として高い配位能を持つランタノイドを適用することにより、**4** の配位活性化が配位力の高いアミドリガンド存在下においても実現可能な触媒を設計した。種々検討の結果、^tBu アゾジカルボキシラートと **4** との不斉アミノ化反応が La(NO₃)₃ とバリリン^tBu エステル、及びバリリンからカラムフリーで合成可能なリガンド(*R*)-**6** の 3 成分から調製される触媒を用いることにより空气中、定量的な化学収率かつ高い不斉収率で進行することを見出した。さらに本反応は 100g スケールでも問題なく進行し、99%収率、91% ee にて **5** を与えた(Scheme 2)。**5** は 5 段階の化学変換と 1 回の再結晶により光学的にも純粋な AS-3201 へ導けることを確認した⁴。

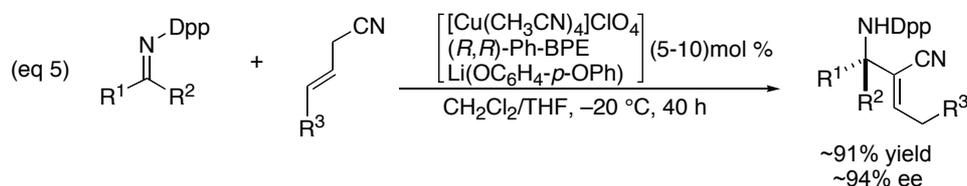
Scheme 2. Asymmetric synthesis of (-)-AS-3201



5. 銅／ホスフィン触媒の新展開

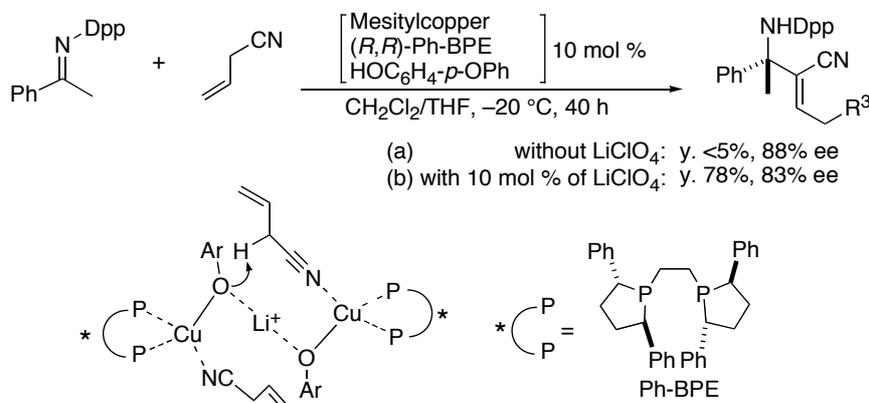
分子間の触媒的不斉反応による不斉 4 置換炭素の構築は、反応遷移状態における高度な立体障害に起因する低い反応性及び立体選択の困難さゆえに、未だ多くの開発の余地が残されている。特に、不斉触媒存在下に基質のプロトン移動のみで反応を進行させる、環境調和性の高い反応形式において、上記の触媒的不斉反応を達成するのは困難を極める。我々は、適度な酸性度と、反応時に立体障害を軽減しやすい構造的特徴を併せ持つアリルシアニドに着目し、プロトン移動による *N*-ジフェニルフォスフィノイル (Dpp) ケトイミンへの触媒的不斉付加反応の開発に着手した。

検討の結果、ソフトな Lewis 酸として塩基としてカチオニックな $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ を使用し、塩基として $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OPh})$ を、さらに不斉配位子として (*S,S*)-Ph-BPE を使用した系によって高い収率とエナンチオ選択性にて反応が進行することを見いだした (eq 5)^{5c}。



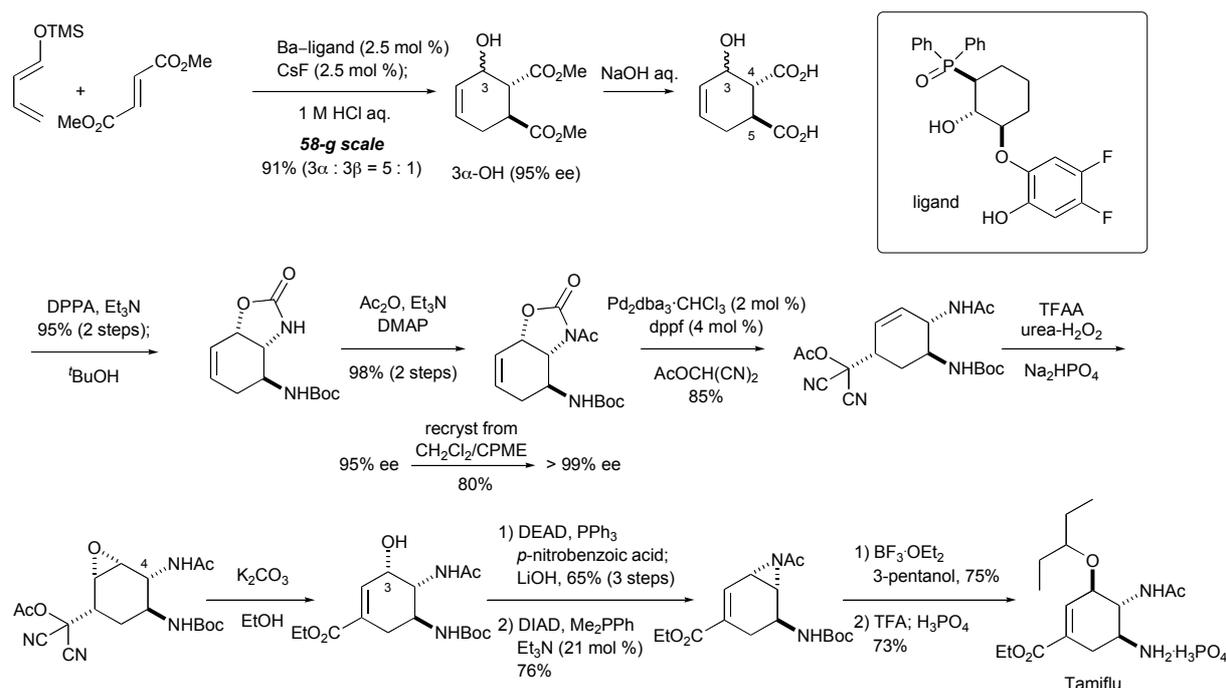
Cu 塩とアルカリ金属フェノキシドを混合すると Cu フェノキシドとアルカリ金属塩が生成することが知られていることから、本触媒系は、Ph-BPE/Cu(OC₆H₄-*p*-OMe)と LiClO₄から成ると考えられる。LiClO₄の効果を評価するため、等量の Ph-BPE、mesitylcopper、HOC₆H₄-*p*-OMeより LiClO₄を含有しない Ph-BPE/Cu(OC₆H₄-*p*-OMe)錯体を調製し反応を行った (Scheme 3 (a))。その結果、反応速度が極度に低下するが、ほぼ同等の立体選択性で目的生成物が得られる事がわかった。さらに、この LiClO₄を含まない触媒に 10 mol %の LiClO₄を添加すると、触媒活性が通常程度にまで回復し、収率 78%、83% eeにて目的物が得られた (Scheme 3 (b))。これらの実験結果より、LiClO₄が反応遷移状態には影響を与えず、反応の律速段階を大幅に促進していることが示唆された。

Scheme 3. Mechanistic studies and postulated role of LiClO₄



6. バリウム触媒

我々は、独自に開発した不斉触媒を活用した医薬品の効率的な合成の一貫として抗インフルエンザ治療薬タミフルの合成に取り組んでいる。下記には新規バリウム不斉触媒による触媒的不斉 Diels–Alder 型反応を鍵反応とした合成ルートを示す。本バリウム不斉触媒はトランスメタル化によるバリウムエノラートの生成によりジエンの HOMO レベルを上昇させることで Diels–Alder 型反応を促進するため、酸性条件下不安定なジエンを反応基質として用いることが可能となった⁶。



7. 参考文献

- (1) Reviews: (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Synlett* **2008**, 1583. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* in press.
- (2) (a) Kakei, H.; Sone, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13410. (b) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10078. (c) Sone, T.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1677.
- (3) (a) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900. (b) Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3230. (c) Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170. (d) Chen, Z.; Furutachi, M.; Kato, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2218. (e) Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, in press.
- (4) (a) Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342. (b) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2725.
- (5) (a) Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500. (b) Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7439. (c) Yazaki, R.; Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477. (d) Du, Y.; Xu, L.; Shimizu, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146. (e) Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3195.
- (6) Yamatsugu, K.; Yin, K.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070.