

保護基・活性化基に頼らない直接接触媒反応

九州大学 大学院薬学研究院

大嶋 孝志

1. はじめに

資源の枯渇化、地球環境の破壊などが深刻な問題となっている現代社会において、社会生活の維持に欠かせない医薬品・農薬・機能性材料などの有用な多官能性機能性分子を、大量にしかも地球環境に負荷をかけることなく実用的に供給する方法の開発は、現在の有機化学において最も重要な研究課題の一つであり、従来の「廃棄物を出しながら目的物を合成する化学」から「地球環境にやさしいグリーンな化学」への変換が強く求められている。このような背景のもと、私たちは「触媒」をキーワードに「環境に優しい化学」の創製に取り組んでおり、複数の基質を同時活性化する協奏機能型触媒の開発とそれを鍵反応とする天然物および医薬品の効率的合成法の開発に取り組んできた。これらの研究を推し進めていく中で、最近着目しているのが保護基・活性化基を用いない「直接変換反応」と「化学選択性の触媒制御」である。

多官能性機能性分子は、炭素-炭素結合からなる分子骨格に、酸素、窒素、硫黄などの元素からなる官能基 (FG) によって高度に修飾された構造を有している。例えばタンパク質は水酸基、アミノ基、チオール基、カルボキシ基、アミド基などの官能基によってその構造や機能が決定づけられており、一般に、有機分子の合成や機能化は官能基を足がかりに行われる (図1)。これらの分子には複数の種類の異なる官能基が存在するため、その合成や機能化には官能基

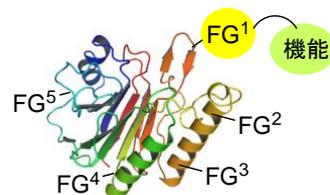


図1. ペプチドの機能化(概念図)

の反応性の制御が極めて重要であり、これまで、官能基本来の反応性の差を利用することで、化学選択的な反応が達成されてきた (図2、*path a*)。そのため、複数の官能基の本質的な反応性を逆転することは困難であり、逆転するためには、反応性の高い官能基を保護基 (PG) で一時的にマスクするなどの方法を用いる必要がある (*path c*)。また、後述するように、保護基は時として基質の活性基としても機能し、

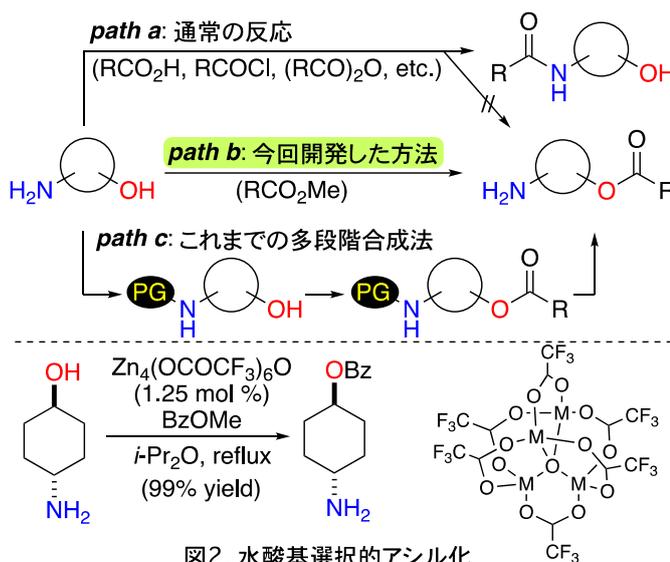


図2. 水酸基選択的アシル化

基質の反応性や選択性の向上にも寄与している。しかしながら、保護基・活性化基を用いる従来の手法では、それらの脱着の工程が必要となるため、プロセス全体の原

子効率や工程効率を低下させる大きな要因となっている。

一方、様々な官能基が存在する中、特定の（特に反応性の低い）官能基を触媒によって選択的に活性化することができれば、本質的には不必要な官能基の保護・脱保護の工程や、低反応性官能基の活性化基への変換反応などを用いない合成プロセスを構築することが可能であり、環境調和性の高い合成プロセスを構築できる (*path b*; 亜鉛クラスター触媒を用いた化学選択性の触媒制御の例) 1)。そこで我々は、一つの触媒に複数の機能を組み込むことで、様々な官能基の存在下、より反応性の低い官能基を選択的に活性化する**官能基標的触媒**の創製に取り組み、触媒制御による官能基選択性の逆転を実現することに成功した。これらの反応は、環境調和性の高さ（廃棄物と反応工程の削減）と特異な官能基選択性から着目されており、企業による触媒の大量合成や医薬品の合成プロセスへの検討が行われている。本講演では、どのようにして保護基・活性化基に頼らない直接触媒反応を実現してきたかを、最近の研究を中心に紹介する。

2. 無保護ケチミンへの直接的触媒的求核付加反応の開発

含窒素求電子剤であるイミンに対する求核付加反応は、アミン合成の重要な反応である。これまでに、アルデヒド由来のアルドイミンに対する高収率かつ高エナンチオ選択的な触媒反応が数多く開発されているものの、ケトン由来のケチミンに対する付加反応は、ケチミンの反応性の低さ、立体制御の困難さ、不安定さなどのためその成功例は極めて少なく、例えば触媒的不斉アルキニル化反応に関しては、丸岡ら^{2a)}、柴崎ら^{2b,c)}による報告のみであった。それに対し我々は、Rh-Phebox 触媒^{3a)}を用いる事で、 α 位にエステル

基を有するケチミンに対する触媒的不斉アルキニル化反応を開発する事に成功し、様々な非天然 α アミノ酸誘導体の合成^{3b)}や、反応機構解析による真の活性種の同定と基質一般性の拡張にも成功した (図3)^{3c)}。しかしながら、これらの反応にはイ

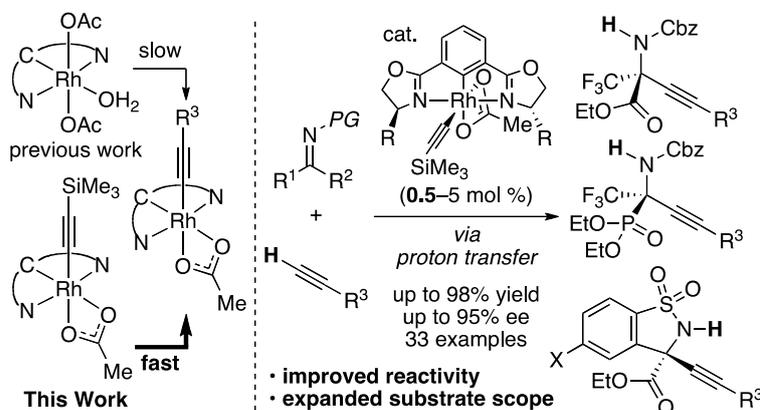


図3. Rh-Phebox触媒によるケチミンの不斉アルキニル化反応

ミンの活性化と不斉空間構築のために保護イミン (C=N-PG) を用いる事が必要であり、生成物は保護基で保護されたアミンとなる (図4、*path a*)。より合成化学的に有用な *N*-無保護 α アミノ酸を合成するためには、無保護イミン (C=NH) を直接基質に用いる反応 (*path b*) が原子効率・工程効率の点で理想的であるものの、この場合、保護基 (活性化基) による気質の活性化が不可能なため、より強力な触媒活性化が必要であり、また単純なルイス酸触媒ではイミン N の配位による金属触媒の位置固定しか期待できないため、N-M 結合の自由回転およびイミンの *E-Z* 幾何異性によって

選択性が低下してしまう等の問題が存在し、無保護イミンを用いた触媒的不斉反応はほぼ未開拓の分野であった。実際、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応の例としては、Vovkら^{4a)}、Nakamuraら^{4b)}、Onys'koら^{4c)}によって、それぞれ proline および proline 誘導体を触媒として用いた

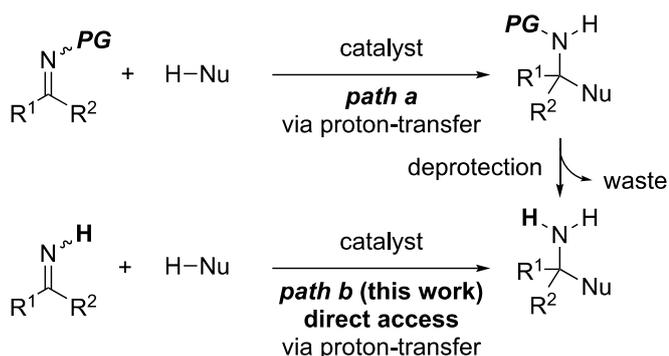


図4. ケチミンに対する触媒的不斉求核付加反応

Mannich 反応が報告されているものの、基質の適用範囲は極めて狭く（求核剤はアセトンのみ）、基質一般性に大きな改善の余地が残されていた。

2.1. 無保護ケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応の開発

無保護ケチミンを基質に用いる触接触媒反応を開発するにあたり、まず、アルキニル化反応の検討を行った。既存の触媒系を中心に様々な触媒系の検討を行ったが、Rh-Phebox 触媒を含め、全く目的物を得ることができず、また、等モル量のリチウムアルキニリド試薬を用いても目的物を得ることができなかった。そこで、より求核性は高いものの塩基性の低い亜鉛アルキニリド種の検討を行ったところ、Et₂Zn だけでは全く反応が進行しないものの、BINOL を添加するとわずかに反応が進行することを見出した。そこで、酸性プロトンをもつ添加剤により、亜鉛種を触媒的に活性化することを企図し、種々の添加剤を検討したところ、Et₂Zn とカルボン酸 1:1 の比率で調製した触媒が高い活性を示し、芳香族・脂肪族トリフルオロメチルケトン由来のケチミンおよび種々の官能基を有する末端アルキンに対して高い収率にて窒素上無保護のプロパルギルアミンを得ることに成功した⁵⁾。また、得られた生成物は直接様々な変換反応へと

利用でき、生物活性物質のアルキニル化アナログを合成することができた。これは、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的アルキニル化反応の初めての例である。さらに、触媒制御によるイミンの化学選択的なアルキニル化反応の開発にも成功した。

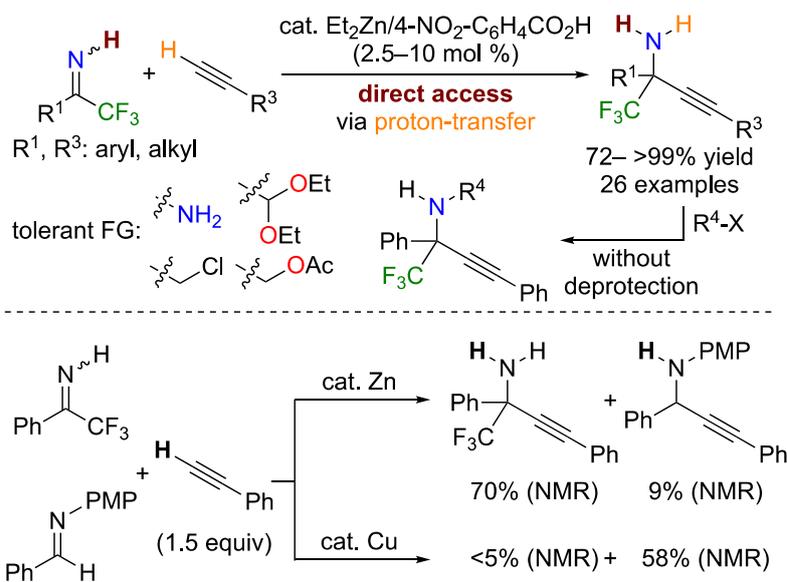


図5. 無保護ケチミンに対する触媒的アルキニル化反応

2.2. 無保護ケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発

次に、求電子剤として窒素上無保護の α -ketiminoester、求核剤として 1,3-diketone 類を用いた Mannich 反応の検討を行った。種々金属触媒について検討を行った結果、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を触媒として用いた際に高収率で目的物が得られることを見出したものの、満足いくエナンチオ選択性を得ることができなかった。そこで、不斉有機触媒を用いた触媒スクリーニングを再度行ったところ、キニーネ由来のチオウレア型協奏機能有機触媒を用いた際に良好な収率およびエナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した⁶⁾。本触

媒反応は、種々の 1,3-diketone 類だけでなく、proline 系触媒では適用困難な malonate 類に關しても適用可能であり、さらに β -ketonitrile 類、 β -ketoester 類、3 位に置換基を有する oxindole 類に対しても

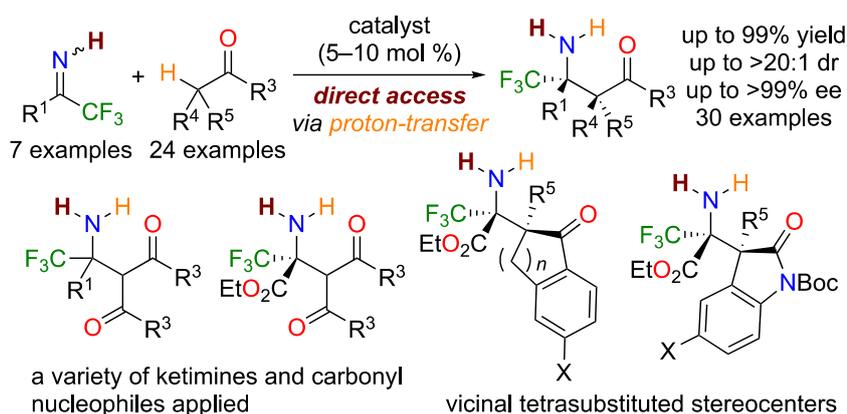


図6. 無保護ケチミンに対する触媒的不斉Mannich型反応

適用可能であることを見出し、高収率、高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的な反応を達成し、連続した不斉四置換炭素構築にも成功した。これは、窒素上無保護のケチミンを用いた連続不斉四置換炭素構築反応の初めての例である。

その他、窒素上無保護のケチミンに対するインドール類の直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応の開発、逆反応の制御によりケチミンの基質一般性の拡張に成功した触媒的脱炭酸的不斉 Mannich 型反応の開発、さらに、窒素上無保護ケチミンの環境調和型触媒的合成法の開発⁷⁾にも成功している。

3. 銅触媒によるカルボン酸等価体の α 位官能基化反応の開発 (酸性度の逆転)

非天然型 α アミノ酸は、様々な医薬品・化粧品などに用いられており、有用な化合物群である。特に非天然型 α -アミノ酸を構成成分として有するペプチド医薬品は、近年薬効の高さや副作用の少なさから注目を集めており、それに伴って非天然型 α -アミノ酸への需要も高まっている。しかし、非天然型 α アミノ酸は天然型 α アミノ酸と異なり生体内で生合成することができないため、人工的な有機合成による供給が必須である。今回我々は、非天然型 α アミノ酸の合成法として、カルボニル基 α 位への求電子的アミノ化反応に着目した。すなわち、系中で発生したエノラートが求電子的アミノ化試薬と反応することで、カルボニル基の α 位にアミノ基を導入する反応であり、Late-Stage 官能基化反応にも適応可能で、天然物や医薬品のカルボニル基の α アミノ化反応として有用である。しかしながら、通常エステルやアミドなどのカルボン酸等価体の α 位プロトンの酸性度は低く、エノラート形成に等モル量以上の強塩基を用いることが必要であるため、金属 Lewis 酸によって活性化され、弱

塩基性条件下でもエノラートを形成可能な *N*-Acylpyrazole に着目した。*N*-Acylpyrazole は Lewis 酸を作用させることにより 5 員環キレート構造を形成できるため、より酸性度の高いケトンなどの官能基が共存しても *N*-Acylpyrazole 選択的に反応が進行するのではないかと考えた。また、*N*-Acylpyrazole のカルボニル基とピラゾール環の窒素原子との炭素-窒素結合は弱く、反応後適切な試薬を用いることで、カルボン酸やエステルなど様々な官能基への変換が可能である。

このような反応設計に基づいて触媒探索を行ったところ、Cu(OTf)₂ を用いた時に外部から塩基を加えることなく良好な収率で目的のアミノ化体が得られることが分かった。次に求核剤であるカルボン酸等価体のスクリーニングを行った結果、Lewis 酸金属触媒による求核剤の二座配位型活性化が重要であった。本反応の官能基許容性は高く、ハロゲン、シリルエーテル、フタルイミド、ボロン酸エステルなど、様々な官能基を有する基質を用いた場合にも、反応は円滑に進行した^{8a)}。

分子内により酸性度の高いプロトンをも有する官能基が存在しても、期待通り *N*-Acylpyrazole の α 位で化学選択的に進行することが分かった^{8a)} (図 7)。分子内にニトロ基を有する基質は、重水-

THF 溶媒中、触媒量のトリエチルアミンを作用させると、ニトロ基の α 位のみ選択的に重水素化された化合物が得られた (すなわち、本質的な α 位プロトンの酸性度はニトロ基の方が高い)。

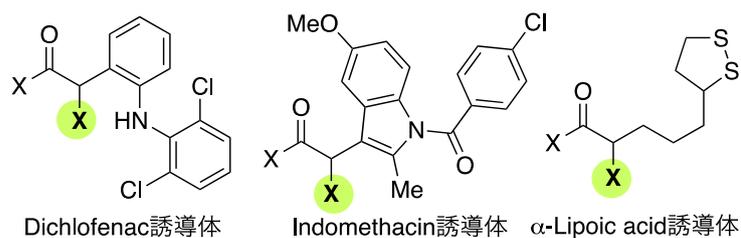
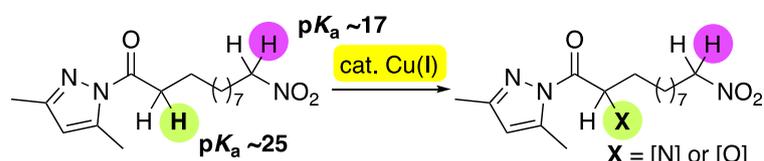


図 7. カルボン酸等価体の α 位官能基化反応

はニトロ基の方が高い)。一方で、同じ基質を本触媒反応系に適用したところ、良好な収率で *N*-Acylpyrazole の α 位がアミノ化された化合物を得ることができた。本反応ではニトロナートを生成することなく *N*-Acylpyrazole 由来のエノラートが化学選択的に生成しており、触媒制御によって化学選択性 (酸性度) を逆転していると考えられる。また、上記の α 位アミノ化反応の反応機構解析の過程で、TEMPO による α 位酸化反応が進行することを見出した。種々検討の結果、CuCl 触媒を用いることで、目的の反応が効率的に進行することを見出し、様々な α ヒドロキシカルボン酸を合成することに成功し、Late-Stage 官能基化反応に応用することができた^{8b)} (図 7)。

4. おわりに

このように、(より反応性の低い) 特定の官能基を選択的に活性化できる官能基標的触媒を開発することによって、従来保護基や活性化基を用いて行われていた反応を、保護基や活性化基フリーの基質を直接反応に用いることが可能となり (直接変換反応)、また、従来保護基や等モル量以上の試薬を用いられてきた化学選択性の逆転を触媒的制御により実現可能であることを示すことができた。これらの反応以外

にも、Cu や Ag 触媒による化学選択的 1,4-付加反応（求核性の逆転：-OH V.S. -NH₂）⁹⁾、La 触媒による化学選択的アミド化反応（求電子性の逆転）¹⁰⁾、これまでにない弱酸性条件によるチオール選択的 S_N1 型置換反応によるペプチドの位置・選択的な修飾反応の開発と pH 応答性生体共役反応への応用¹¹⁾にも成功している（図 8）。しかしながら、これらの反応は様々な官能基の組み合わせのごく一部であり、化学選択性の触媒制御法としては、まだまだ未解決の問題が数多く残されており、生体高分子などを基質に用いた反応も含め、夢の実現に向けて日々研究に取り組んでいる。

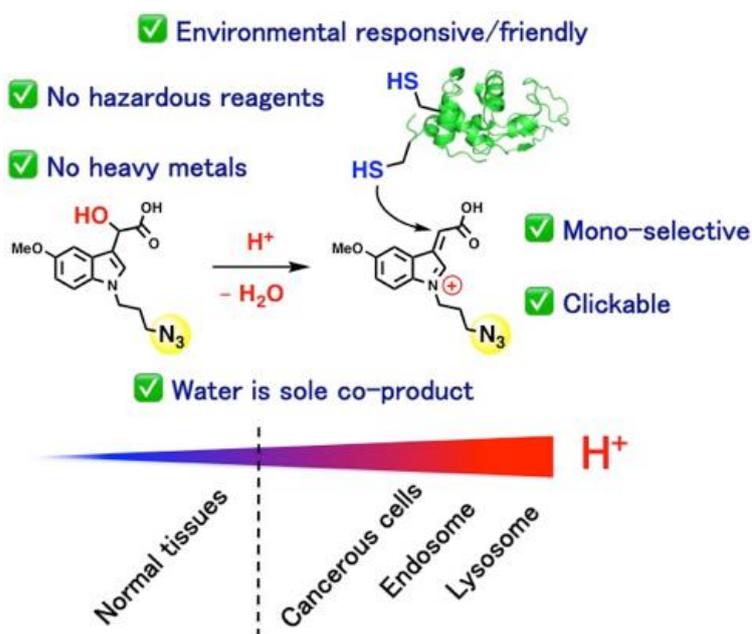


図8. チオール化反応を用いたpH応答性生体共役反応

参考文献

- 1) (a) T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2944; (b) Y. Hayashi, S. Santoro, Y. Azuma, F. Himo, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 6192.
- 2) (a) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8952; (b) L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 698; (c) H. Takada, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4762.
- 3) (a) T. Ohshima, T. Kawabata, Y. Takeuchi, T. Kakinuma, T. Iwasaki, T. Yonezawa, H. Murakami, H. Nishiyama, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6296; (b) K. Morisaki, M. Sawa, J.-y. Nomaguchi, H. Morimoto, Y. Takeuchi, K. Mashima, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 8417; (c) K. Morisaki, M. Sawa, R. Yonesaki, H. Morimoto, K. Mashima, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 6194.
- 4) (a) V. A. Sukach, N. M. Golovach, V. V. Pirozhenko, E. B. Rusanov, M. V. Vovk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 761; (b) N. Hara, R. Tamura, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1662; (c) Y. V. Rassukana, I. P. Yelenich, Y. G. Vlasenko, P. P. Onys'ko, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 1234.
- 5) K. Morisaki, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 6319.
- 6) M. Sawa, K. Morisaki, Y. Kondo, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 17022.
- 7) 大嶋孝志、森本浩之、森崎一宏、近藤優太、室素上無保護イミン化合物の合成方法、特願 2018-082703、平成 30 年 4 月 24 日
- 8) (a) K. Tokumasu, R. Yazaki, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 2664; (b) S. Taninokuchi, R. Yazaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3187.
- 9) (a) S. Uesugi, Z. Li, R. Yazaki, T. Ohshima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1611; (b) Z. Li, R. Yazaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3350; (c) Z. Li, M. Tamura, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Pharm. Bull.*, **2017**, *65*, 19.
- 10) H. Morimoto, R. Fujiwara, Y. Shimizu, K. Morisaki, T. Ohshima, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2018.
- 11) K. Watanabe, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 3959.