

「単一分子・原子レベルの反応制御」  
平成7年度採択研究代表者

福山 透

(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

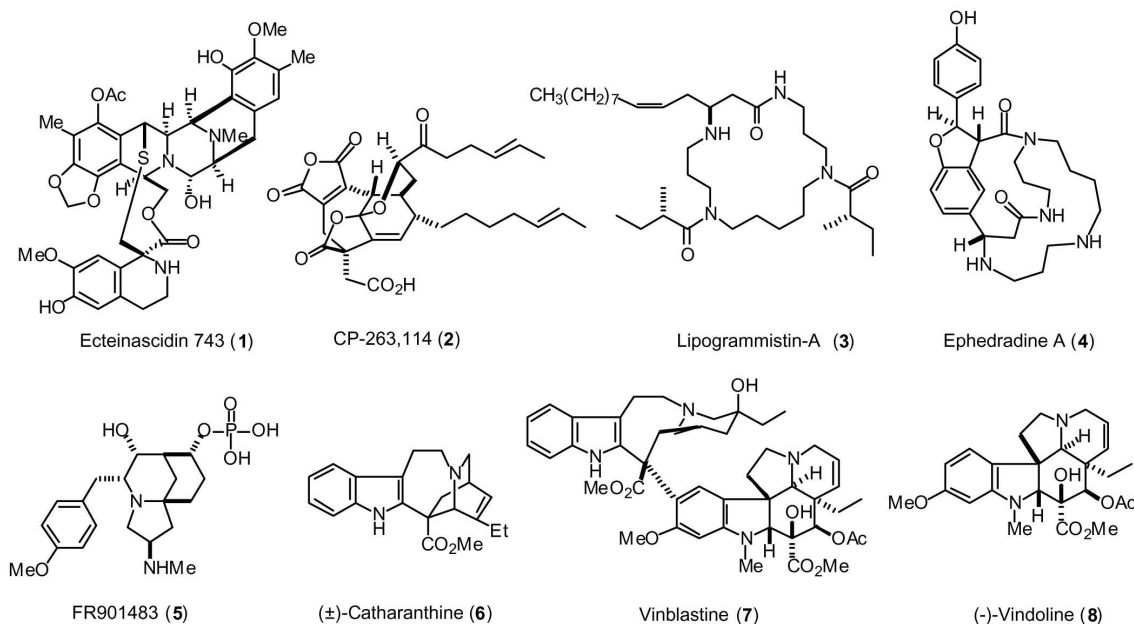
## 「高次構造を有する有機分子の極微細触媒構造を機軸とする 立体選択的構築」

### 1. 研究実施の概要

現在使用されている医薬の中には不斉中心をもった高次構造有機分子が極めて多い。しかしながら、それら医薬のうち、合成により供給されるものに関しては、光学分割によって光学活性体を得るかラセミ体をそのまま用いているのが現状である。本研究は光学活性な医薬品の実用的合成を目指している。これまでに、共同研究者の柴崎教授のグループ、笹井教授のグループおよび古賀教授のグループらは触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発に成功している。これらを効率的に応用し、医薬的に重要な有機化合物の全合成研究が進行中である。また、平成11年度までにカタランチン、ピンドリン、CP-263,114、リポグラミスチン-Aなどの顕著な生理活性を有する天然物の全合成に成功している。現在は、さらに複雑な構造を有するエクチナサイジンやピンブラスチンなどのプロジェクトも進行中である。

### 2. 研究実施内容

#### 2 - 1 高次構造有機分子の立体選択的構築



有望な抗腫瘍活性を有するエクチナサイジン743(1)の合成は、芳香環が無置換のモデル化合物において、A環部アミノアルコールとE環部アミノ酸との連結を検討した。Ugiの4成分連結反応を用いることにより、A環部とE環部を一挙に連結できた。さらにD環部は、触媒量のPdを用いたHeck反応により構築できた。このルートは、短段階で重要中間体を供給可能である。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤であるCP-263,114(2)は分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として用いて全合成を達成することができた。この全合成により、不明であった天然物の絶対配置を決定することができた。さらに、構造活性相関の解明を睨み、様々な側鎖や官能基の導入にも対応できるように合成経路の改良を図っている。一方、これまでに開発したニトロベンゼンスルホンアミド型保護基を用いる二級アミンの合成法を、環状ポリアミノトキシンの全合成に応用した。本法により、魚毒リポグラミスチン-A (3)の全合成に成功した。本合成は、18員環部の構築に高希釈条件を必要としない特徴を有する。また、この方法論の展開としてエフェドラジンA(4)の合成に着手し、コア部分を光学活性体として合成することに成功した。免疫抑制剤FR901483 (5)の合成に関しては、構造活性相関を指向した、置換基を合成の終盤で導入するルートを確立できた。現在は、光学活性体の合成を検討している。これまでに開発してきた、オルトアルケニルチオアニリドのラジカル環化反応による新規インドール合成法を鍵反応として用いることで、カタランチン(6)の合成を達成した。また、ピンブラスチン(7)の合成に関しては、新規インドール合成法により合成した鍵インドール中間体と、酵素を用いたシアノヒドリニアセテートの光学分割によって合成した光学活性アミンとの縮合を含むプロセスにより、ピンドリン(8)の合成に成功した。現在は、ピンドリンとピンブラスチンの上部インドールユニットの前駆体を用いてカップリング反応の検討を行っている。

## 2 - 2 異種金属含有不斉触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応

2分子のBINOLをリンカーによりつなぐことで、BINOLの高い不斉誘起能は維持したまま配位子交換のおこりにくい安定な錯体が得られるのではないかと考え、新規不斉配位子連結BINOLを設計、合成した。これらの配位子のうち、配位性のヘテロ原子として酸素原子をリンカーに導入した配位子が4-メトキシフェノールによるメソエポキシドの不斉開環反応に有効であることが分かった。本触媒を用いると、GaLBの場合に見られた配位子交換や配位子とエポキシドとの副反応は完全に抑制された。条件検討の結果、触媒量を10 mol %に減じても全く問題なく反応が進行し、不斉収率は維持したまま化学収率をGaLB (20 mol %)の場合よりも大幅に向上できた (y.67 - 94 %)。さらに、本錯体により環状のエポキシドだけでなく鎖状のエポキシドからも高い化学収率、不斉収率で反応物を得ることができた。また、本錯体は触媒量を3 mol %までおとしても化学収率、不斉収

率ともに良好な結果で生成物が得られることもわかっている。これらの良好な結果が得られたのは2分子のBINOLを連結することにより錯体の安定性が大きく向上したためであると考えている。なお触媒溶液はアルゴン下0 ° Cで少なくとも1カ月間は活性に変化なくストック可能である。

リンカー中の酸素原子の効果を我々は、錯体形成時にGaに配位することによりGaLB類似のモノマー錯体の生成が促進されるためであると考えている。本錯体の構造に関してはGa(O-i-Pr)<sub>3</sub>より調製したLiClを含まない錯体のX線結晶構造解析により、予想どおりモノマー構造を有していることが確認された。なお、これはGaを含む不斉触媒のはじめてのX線結晶構造解析の例であり、我々の研究室および他の研究室より報告されている様々なGa錯体の構造に関する重要な知見を与えるものである。

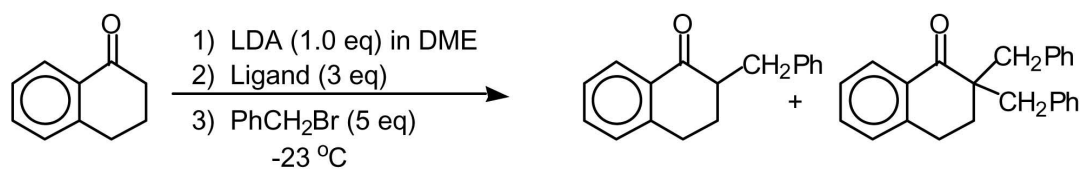
我々は、金属を含んだまま再利用可能な不斉触媒の開発にも力を注いでいる。その目的のために連結BINOLは優れた配位子であることが期待できた。空気や水に対して安定であると考えられる希土類金属の錯体を選択することで、環状、鎖状エノンに対し一般性が高く、高い選択性が得られるマイケル反応を開発した。本触媒は期待通りの安定性を示し、空気中で少なくとも4週間保存した後でも、反応性、エナンチオ選択性ともに全く遜色のない結果が得られた。本触媒は金属を含んだままの再利用が可能であることがわかった。

## 2 - 3 キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発

エノラートイオンは有機合成化学におけるもっとも基本的な化学種であり、この中間体を經由して合成化学上重要な反応を様々に行うことができる。本研究は、リチウムエノラートの合成と反応を不斉化、さらには不斉触媒化することを目的としている。本研究の本年度の研究成果について、以下に述べる。

### 不斉アルキル化反応

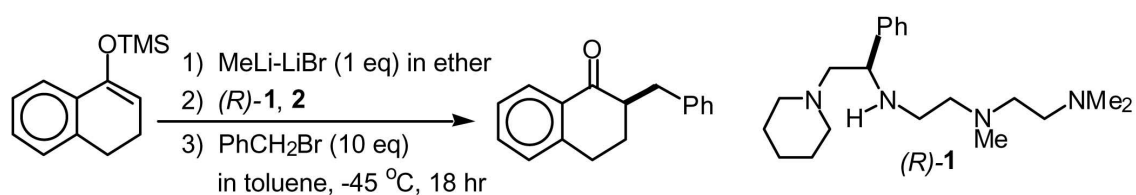
さきに我々は、アキラルなリチウムエノラートを四座配位子方キラルアミン(1当量)とLiBr(1当量)の存在下にアルキル化することによって、不斉三級炭素あるいは不斉四級炭素をもつ化合物を効率よく不斉合成しうること、これらの反応は、アキラルジアミンの存在下に四座配位子型キラルアミンについて触媒化できることを報告した。不斉触媒化できる理由を検討するため、リチウムエノラートのベンジル化反応の反応速度が、二座、三座、四座、および五座配位子型アミンの共存によってどのようになるかを検討した。



| Ligand | Time   | Chem. y. (%) | Chem. y. (%) |
|--------|--------|--------------|--------------|
| none   | 40 min | 6            | ~0           |
| none   | 18 hr  | 54           | 13           |
| HMPA   | 40 min | 34           | 2            |
|        | 40 min | 6            | ~0           |
|        | 18 hr  | 42           | 4            |
|        | 40 min | 50           | 1            |
|        | 40 min | 72           | 1            |
|        | 40 min | 33           | ~0           |

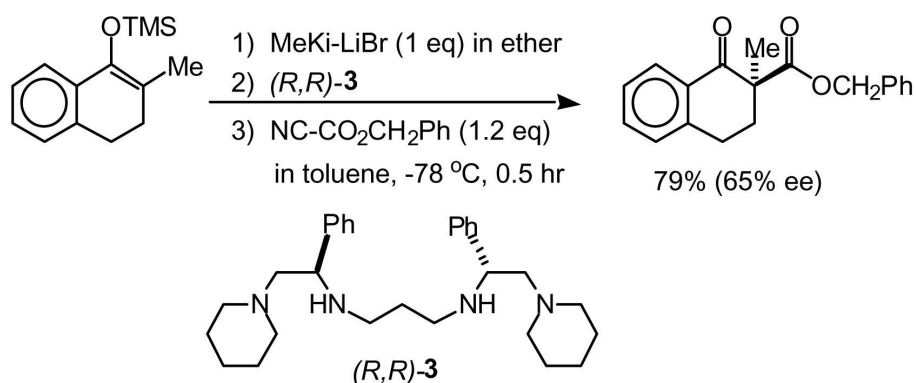
上記の結果は、DME 中において、二座配位子型アミンはベンジル化反応の速度を加速しないが、四座配位子型アミンは大きく加速することを示している。

したがって、下記の触媒反応は、四座配位子型キラルアミンと二座配位子型アキラルアミンの関与した中間体の錯体が生成し、四座配位子型キラルアミンの関与した錯体が速く反応すること、および、速い配位子交換が起こることによって実現されていることが明らかとなった。



### 不斉アシル化反応

不斉アルキル化反応と同様の手法により、下記の不斉アシル化反応による不斉四級炭素を持つ $\alpha,\alpha$ -ジアルキル-ケトエステル類の不斉合成の検討を行った。反応生成物の絶対配置を決定した結果、本不斉アシル化反応も不斉アルキル化反応と同様の立体化学で進行していることが明らかとなった。



本不斉アシル化反応は未だ不斉収率が低いため、より有効な四座配位子型キラルアミンの検索を現在行っている。

### 3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

T. Fukuyama, M. Cheung and T. Kan, "N-Carboalkoxy-2-Nitrobenzenesulfonamides: A Practical Preparation of N-Boc-, N-Alloc-, and N-Cbz-Protected Primary Amines," *Synlett.*, 1301-1303 (1999).

A. Endoh, T. Kan, and T. Fukuyama, "Synthetic Study on Ecteinascidin 743 Starting from D-Glucose," *Synlett.*, 1103-1105, (1999).

Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama, "Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b Utilizing the 2-Nitrobenzenesulfonamide Protecting Group," *Tetrahedron. Lett.*, 40, 4711-4714 (1999)

M. T. Reding and T. Fukuyama, "Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Catharanthine via Radical-Mediated Indole Formation," *Org. Lett.*, 1, 973-976 (1999).

Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama, "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-K252a," *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 6501-6502 (1999).

H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama, "Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles," *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 3791-3792 (1999).

S. Kobayashi, Ge Peng, and T. Fukuyama "Efficient Total Synthesis of (±)-Vincadiformine and (-)-Tabersonine," *Tetrahedron Lett.*, 40, 1519-1522 (1999).

H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen and T. Fukuyama, "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Palladium Mediated Coupling of 2-Indoles," *Synthesis*, 428-434 (2000).

M. Shibasaki and E. M. Vogl, "The palladium-catalysed arylation and vinylation of alkenes--enantioselective fashion," *J. Organometallic Chemistry*, 576, 1-15 (1999).

M. Kanai, Y. Hamashima, and M. Shibasaki, "Design and Development of Lewis acid-Lewis base Bifunctional Asymmetric Catalyst," *Pharmacia*, 35, 690-694 (1999).

E. Emori, T. Iida, and M. Shibasaki, "Catalytic Kinetic Resolution Reaction of (7)-5-Methylbicyclo[3.3.0]oct-1-ene-3,6-dione," *J. Org. Chem.*, 64, 5318-5320 (1999).

S. Yamasaki, T. Iida, and M. Shibasaki, "Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Unmodified Ketons: Cooperative Catalysis of an Al<sub>2</sub>Li<sub>2</sub>(binaphthoxide) Complex and La(OTf)<sub>3</sub>," *Tetrahedron*, 55, 8857-8867 (1999).

E. M. Vogl, H. Groeger, and M. Shibasaki, "Towards Perfect Asymmetric Catalysis: Additives and Cocatalysts," *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 1570-1577 (1999).

F. Miyazaki, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki, "The Synthesis of a New Palladacycle Catalyst. Development of a High Performance Catalyst for Heck Reactions," *Tetrahedron Lett.*, 40, 7378-7383 (1999).

K. Yamada, S. J. Harwood, H. Groeger, and M. Shibasaki, "The First Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich-Type Reaction Promoted by a New Heterobimetallic Complex," *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 3504-3506 (1999).

M. Shibasaki, "Multifunctional Asymmetric Catalysis," *CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY*, 12, 978-988 (1999).

M. Shibasaki, "Phorbols: Chemical Synthesis and Chemical Biology," *YAKUGAKU ZASSHI*, 120, 76-90 (2000).

A. Sekine, N. Kumagai, K. Uotsu, T. Ohshima, and M. Shibasaki, "An Efficient Method for the Synthesis of Versatile Intermediates Leading to 13-Deoxy- and 9,13-Dideoxyphorbols," *Tetrahedron Lett.*, 41, 509-513 (2000).

I. Sakurada, S. Yamasaki, R. Goetlich, T. Iida, M. Kanai, and M. Shibasaki, "Direct Chlorohydrin and Acetoxy Alcohol Synthesis from Olefins Promoted by a Lewis Acid, Bis(trimethylsilyl) Peroxide and (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiX," *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 1245-1246 (2000).

D. Sawada and M. Shibasaki, "Enantioselective Total Synthesis of Epothilone A Using Multifunctional Asymmetric Catalyses," *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 209-213 (2000).

M. Shibasaki, "Multifunctional Asymmetric Catalysis," *Enantiomer*, 4, 513-527 (2000).

S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki, "Catalytic Enantioselective meso-Epoxyde Ring Opening Reaction with Phenolic Oxygen Nucleophile Promoted by Gallium Heterobimetallic Multifunctional Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2252-2260 (2000).

M. Goto, K. Akimoto, K. Aoki, M. Shindo, and K. Koga, "1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylenetetramine: A Reagent to Enhance the Rate of Alkylation Reaction of the Lithium Enolate of 1-Tetralone with Alkyl Halides," *Tetrahedron Letters*, 40, 8129-8132, (1999).

Y. Yamashita, Y. Emura, K. Odashima, and K. Koga, "Catalytic Asymmetric

Protonation by a Chiral Tetraamine Ligand with Water as a Proton Source,"*Tetrahedron Letters*, 41, 209-213 (2000).

M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, and K. Koga, "Stereoselective Reactions, Part 31. Catalytic Asymmetric Alkylation of Achiral Lithium Enolates Using a Chiral Tetradentate Amine in the Presence of an Achiral Bidentate Amine,"*Tetrahedron*, 56, 179-185 (2000).

K. Aoki and K. Koga, "Stereoselective Reactions. XXXII. Enantioselective Deprotonation of 4-tert-Butylcyclohexanone by Fluorine-Containing Chiral Lithium Amides Derived from 1-Phenylethylamine and 1-(1-Naphthyl)ethylamine,"*Chem. Pharm. Bull.*, 48, 571-574 (2000).

M. A. Arai, T. Arai, and H. Sasai "Design and Synthesis of the First Spiro Bis(isoxazoline) Derivatives as Asymmetric ligands,"*Org. Lett.*, 1, 1795-1798 (1999)