

ルイス酸—ルイス塩基複合多点認識概念を基盤とした新規不斉触媒反応の開発と展開

金井 求

東京大学大学院薬学系研究科, 〒113-0033 文京区本郷 7-3-1

Development and Application of Enantioselective Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalyst

Motomu KANAI

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan*

(Received September 3, 2001)

The design, synthesis, and application of a new bifunctional enantioselective catalyst containing both Lewis acidity and Lewis basicity are described. Recent developments of chiral quaternary stereocenter synthesis through catalytic enantioselective Reissert-type reaction and cyanosilylation of ketones forming the *S*-enantiomer are chiefly reviewed. The catalysts are composed of a Lewis acid metal (aluminum, titanium, or lanthanide) and a Lewis base (the oxygen atom of a phosphine oxide), of which positions are defined by 2,2'-binaphthol (BINOL) or a carbohydrate scaffold. Utilizing these catalysts, we have developed a variety of enantioselective cyanation reactions, such as cyanosilylation of aldehydes and ketones, Strecker-type reaction, and Reissert-type reaction. These reactions showed a broad substrate generality. Investigations toward the elucidation of the reaction mechanism, involving kinetic studies, comparison of the results by control catalysts, and absolute configurations of the products, revealed that these reactions are catalyzed by a dual activation of a substrate and trimethylsilyl cyanide (TMSCN) by the Lewis acid and the Lewis base of these catalysts. Catalytic enantioselective synthesis of several drug lead compounds, such as anti-cancer epothilones, potent N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, phenytoin analogs, salsolinol carboxylic acid, and anti-cancer camptothecin was achieved, using these reactions as key steps.

Key words—bifunctional catalyst; enantioselective reactions; drug lead; BINOL; sugar; dual activation

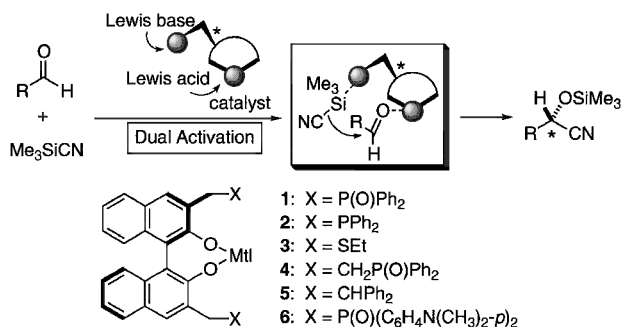
1. はじめに

立体化学を含めた反応の触媒的促進及び制御は 21 世紀初頭の有機合成化学が達成しなければならない夢の 1 つである。¹⁾ 新規な不斉触媒の創製は、合成経路の簡略化、環境への配慮など産業界に大きな革新をもたらすだけでなく、反応の理解やデザインといった確固たる学術的基盤に裏打されたものであり、広く一般にサイエンスの進歩に寄与する。私の所属する柴崎研究室では、単一触媒中に複数の機能を組み込み、それぞれが基質を位置を定めて活性化することにより不斉触媒機能を発現させる多点認識概念を基盤として新規不斉触媒の開発を行っている。²⁾ 分子間であれ分子内であれ化学反応とは 2 つ以上の基質(部位)間での結合形成であることから、この概念は極めて高い一般性を発現する。私は、4 年前に当研究室に参加してから、新規な機能の組み

合わせであるルイス酸—ルイス塩基複合型多点認識不斉触媒の開発に従事してきた。この成果により平成 13 年度日本薬学会奨励賞を受賞した。この経緯に関しては最近他の雑誌で総説を発表しているので、³⁾ ここではこの触媒の基本的なコンセプトと最近の展開について述べる。

2. アルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化反応⁴⁾

アルデヒドのシアノシリル化は、ルイス酸によるアルデヒドの活性化⁵⁾とルイス塩基によるトリメチルシリルシアニドの活性化⁶⁾の双方によって触媒されることが既知であった。⁷⁾ シアノヒドリンは重要なキラルビルディングブロックであり、多くの不斉合成研究が精力的に行われてきた。⁸⁾ しかし、基質の一般性と実用的な触媒活性を兼ね備えた不斉触媒は開発されていなかった。したがってこの反応が我



Scheme 1. Concept and Design of Lewis Acid-Lewis Base Bi-functional Catalysts

々のコンセプトを確立するために最適であると考え研究を開始した。

我々の多点認識不斉触媒設計の概念を Scheme 1 に示す.⁹⁾ アルデヒドが触媒のルイス酸部位で活性化されると同時にトリメチルシリルシアニドがルイス塩基部位で活性化されれば、シアニドのアルデヒドに対する反応の方向が規定され不斉誘起が起こるといふ考え方である。この考え方に基づき BINOL を母核とし中心にルイス酸金属、3,3'側鎖にルイス塩基を配置した触媒設計を行った。

ルイス塩基としてホスフィン、スルフィド、ホスフィンオキシドなどを有する不斉配位子を合成し、それぞれに関してルイス酸金属との組み合わせをベンズアルデヒドのシアノシリル化で検討した結果、ルイス酸としてアルミニウム、ルイス塩基としてホスフィンオキシドの組み合わせ(触媒 1)が反応性、選択性ともに最も優れていることが分かった (Table 1)。触媒活性にはルイス酸とルイス塩基の種類のみでなく、両部位の相対的位置関係が重要であり、ルイス塩基を繋ぐリンカーの長さを炭素数 2 にした触媒 4 では反応がほとんど進行しなかった。これは分子内でルイス塩基がルイス酸に強固に配位し、双方の機能を損なってしまったためと考えられる。分子モデルによる考察から触媒 1 では分子内の配位はひずみがかかり、不安定であることが示唆された。

触媒 1 がルイス酸とルイス塩基の協同作用によって反応を促進させていることの傍証を得る目的で、ホスフィンオキシドの位置に立体障害のみとして働くジフェニルメチル基を有する触媒 5 を合成し反応に付したところ、検討したすべてのアルデヒドに対して生成物の絶対配置の逆転が見られた (例えば

Table 1. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Benzaldehyde: Combinations of Lewis Acid and Lewis Base

| Entry | Cat. (Mtl) | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Yield (%) | ee (%) | Conf. |
|-------|--|---------------------------------|------------|----------|-----------|--------|-------|
| 1 | 1 (AlCl) | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 36 | 91 | 87 | S |
| 2 | 2 (Ti (O ⁱ Pr) ₂) | Toluene | -40 | 192 | 75 | 29 | S |
| 3 | 3 (AlCl) | CH ₂ Cl ₂ | -20 | 110 | 27 | 24 | R |
| 4 | 4 (AlCl) | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 36 | 4 | — | — |
| 5 | 5 (AlCl) | CH ₂ Cl ₂ | -40 | 36 | 50 | 12 | R |

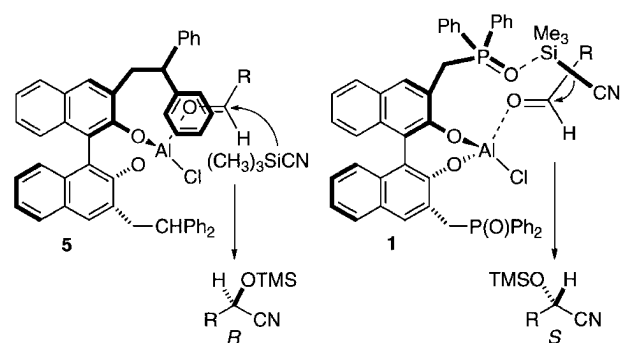


Fig. 1. Reversed Sense of Enantioselectivity by 5 or 1

Table 1, entry 5)。これは触媒 5 においてはアルミニウムによって活性化されたアルデヒドに対して立体障害となるジフェニルメチル基と逆側からトリメチルシリルシアニドが攻撃するのに対し、ルイス塩基性を持つ触媒 1 ではホスフィンオキシド側からトリメチルシリルシアニドが攻撃していることを示している (Fig. 1)。

以上のように 1 はベンズアルデヒドに対しては良好な結果を与えたのに対し、反応性の高い脂肪族アルデヒドに対しては 9–25% ee と満足のいく結果を与えなかった。これは反応性の高いアルデヒドではルイス酸のみによる活性化でおこる反応経路が混在するためと考えた。そこで基質一般性を広げる目的で、アルミニウムに配位してそのルイス酸性度を低下させる additive によりルイス酸—ルイス塩基協同作用を促進することを期待した (Fig. 2)。Additive は反応の遷移状態においてアルミニウムの第 5 番目の配位子になることからトリゴナルピラミダルなアルミニウム¹⁰⁾が生成すると考えられる。このときアルミニウムによって活性化されたアルデヒドは、

ルイス塩基により活性化されたトリメチルシリルシアニドと反応するための最適な位置に来ることが分子模型から予想できた。検討の結果、反応性の高い脂肪族アルデヒドに対してはトリブチルホスフィンオキシド (36 mol%) の添加が効果的であり、さらに競合する低選択性の触媒の生成を抑制するためにトリメチルシリルシアニドを 10 時間かけて滴下したところ、ヒドロシナムアルデヒドに対して 97% ee と飛躍的な不斉収率の向上が見られた。反応性の比較的低い芳香族置換アルデヒドは、メチルジフェニルホスフィンオキシドを添加することで良好な収率、選択性が得られた。以上のような最適条件により Table 2 に示すように様々なアルデヒドに対して 9 mol% の触媒により最高 99% ee と一般性良

く高い立体選択性を得ることに成功した。これらの反応は 5–10 g のスケールでの実施が可能であることが分かっている。これらの大量スケールでの反応においては、後ほど述べる理由からプロトン源の添加が必要であった。本反応は現在知られている最も基質一般性の高い、高エナンチオ選択的な触媒的不斉シアノシリル化反応である。

本触媒がルイス酸とルイス塩基の協同作用に反応を促進していることが、反応速度解析により明らかになった。すなわちアルデヒド **7a** の反応でトリメチルシリルシアニドを一挙に加える条件 (最適条件は slow addition) では、よりルイス塩基性が高いホスフィンオキシドを有する触媒 **6** は **1** に比べて反応初速度が 1.2 倍速く、生成物の不斉収率も 12% 高い (**1** によって 56% ee のところ **6** によって 68% ee) ことが示された。このことは、より強いルイス塩基によってトリメチルシリルシアニドがより強く活性化及び位置固定されるためであると考えられる。以上の知見をもとに触媒サイクルとして Fig. 3 を提唱した。すなわち、アルデヒドが五配位アルミニウムのアピカル位で活性化されると同時にトリメチルシリルシアニドが側鎖のルイス塩基ホスフィンオキシドにより活性化されることで **10** に示すように反応が起こり、*S* 体の生成物が得られる。このモデルによりすべての生成物の絶対配置が説明でき

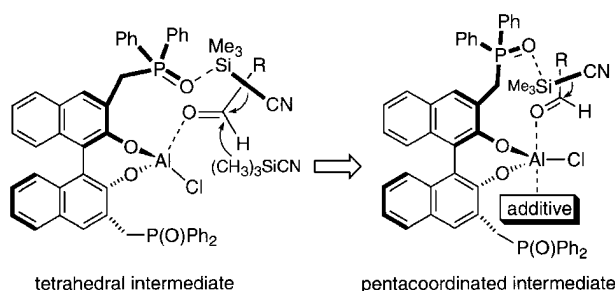
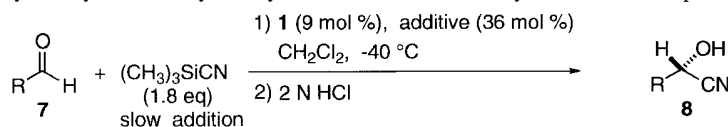


Fig. 2. Assumption for Improvement of Enantioselectivity by Additive

Table 2. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Various Aldehydes under the Optimized Conditions



| Entry | R | Aldehyde | Product | Additive | Time (h) | Yield (%) | ee (%) |
|------------------|---|-----------|-----------|-------------------------------------|----------|-----------|--------|
| 1 | Ph(CH ₂) ₂ | 7a | 8a | Bu ₃ P(O) | 37 | 97 | 97 |
| 2 | CH ₃ (CH ₂) ₅ | 7b | 8b | Bu ₃ P(O) | 58 | 100 | 98 |
| 3 | (CH ₃) ₂ CH | 7c | 8c | Bu ₃ P(O) | 45 | 96 | 90 |
| 4 | (CH ₃ CH ₂) ₂ CH | 7d | 8d | Bu ₃ P(O) | 60 | 98 | 83 |
| 5 | <i>trans</i> -CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH | 7e | 8e | Bu ₃ P(O) | 58 | 94 | 97 |
| 6 | PhCH=CH | 7f | 8f | Bu ₃ P(O) | 40 | 99 | 98 |
| 7 ^{a)} | | 7g | 8g | Bu ₃ P(O) | 50 | 97 | 99 |
| 8 ^{b)} | Ph | 7h | 8h | CH ₃ P(O)Ph ₂ | 96 | 98 | 96 |
| 9 | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | 7i | 8i | CH ₃ P(O)Ph ₂ | 79 | 87 | 90 |
| 10 ^{c)} | | 7j | 8j | CH ₃ P(O)Ph ₂ | 70 | 86 | 95 |

a) 5 mol% of **1** was used. b) TMSCN was added over 1 min. c) 18 mol% of **1** and 72 mol% of additive were used.

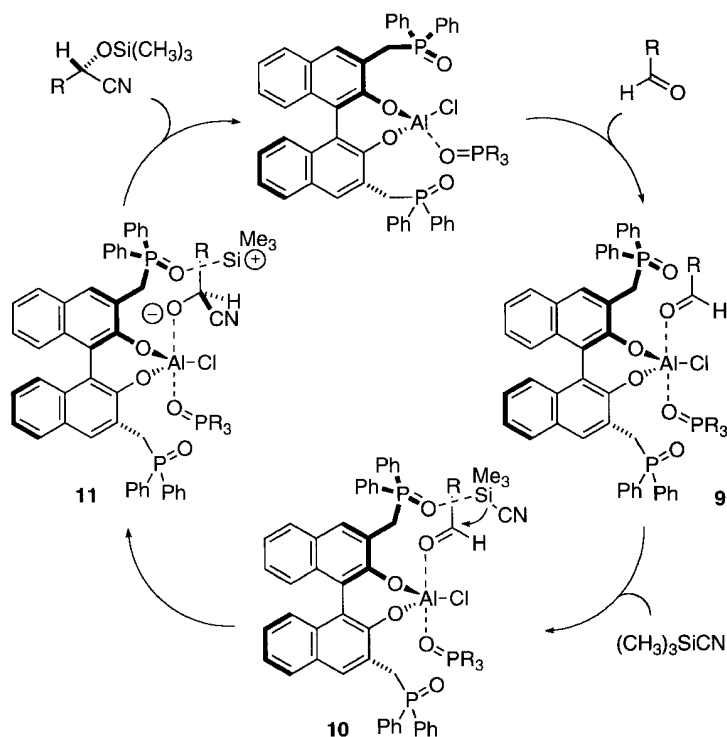


Fig. 3. Proposed Catalytic Cycle

た。大量スケールでのプロトン源の効果は、シアニドが付加した後に生じる触媒活性のない **11** から生成物をプロトン化により解離させることで活性な触媒を再生するためであると考えている。¹¹⁾ 同様の現象はストレッカー型反応のときに極めて顕著であった。¹²⁾

3. ルイス酸—ルイス塩基不斉触媒の応用と展開 (Fig. 4)

本反応を鍵工程に用い、タキソール様の作用機序を有し高い注目を集めているエポシロン類 (**16**, **17**) の触媒的不斉全合成を達成した。¹³⁾

また、同じ考え方から基質一般性に優れた触媒的不斉ストレッカー型反応¹²⁾と世界初の触媒的不斉ライセルト型反応¹⁴⁾を開発した。これらの反応は、アルミニウムに結合した活性な状態でリサイクル可能な固相担持型不斉触媒を用いて行うことができることを明らかにした。¹⁵⁾ キノリン誘導体に対する触媒的不斉ライセルト型反応を鍵工程として、強力な脳内 NMDA レセプターのグリシン結合部位選択的アンタゴニスト L-689,560 (**20**)¹⁶⁾の効率的触媒的不斉合成ルートを確認することができた。

さらに同じ概念に基づいて、骨格的に全く新規な糖 (D-グルコース) を母核とする不斉触媒を用い

たアルデヒドのシアノシリル化,¹⁷⁾ 世界初の一般性の高いケトンの触媒的不斉シアノシリル化を達成した。¹⁸⁾ 本触媒に関しては現在、X線結晶構造解析による最終的な触媒構造の確認と、本反応を用いた生物活性天然物の触媒的不斉全合成へと展開中である。

これらの結果は、既に他の総説で詳細に述べたので、それらを参考にさせていただきたい。³⁾

4. 触媒的不斉四置換炭素構築ライセルト型反応の開発¹⁹⁾

ケトンのシアノシリル化の成功に刺激を受け、触媒的不斉ライセルト型反応を四置換炭素構築反応へと展開することとした (Scheme 2)。ライセルト型反応を用いて合成できる生物活性アルカロイドなどの医薬リード化合物には、不斉四置換炭素を含むものが数多く存在している (例えば **24**, **25**, **26**)。これらは、現在最も成熟した触媒的不斉反応である不斉水素化 (野依反応) では合成することができない。したがって、炭素—炭素結合形成により不斉四置換炭素を触媒的に構築する方法論²⁰⁾の開発は、極めて重要かつチャレンジングな課題である。炭素求核剤のケトイミン型カルボニル誘導体への付加 (四置換炭素構築型) とアルドイミン型カルボニル誘導体に対する付加 (三置換炭素構築型) を比較してみると、

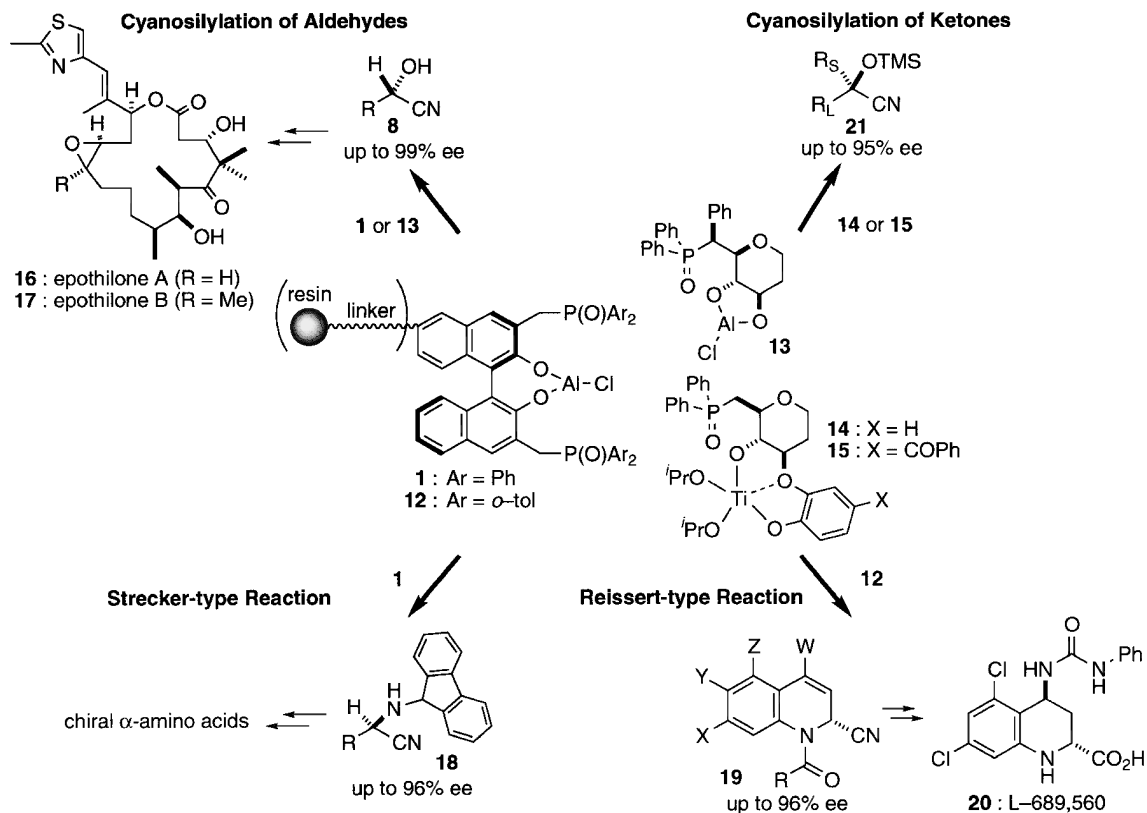
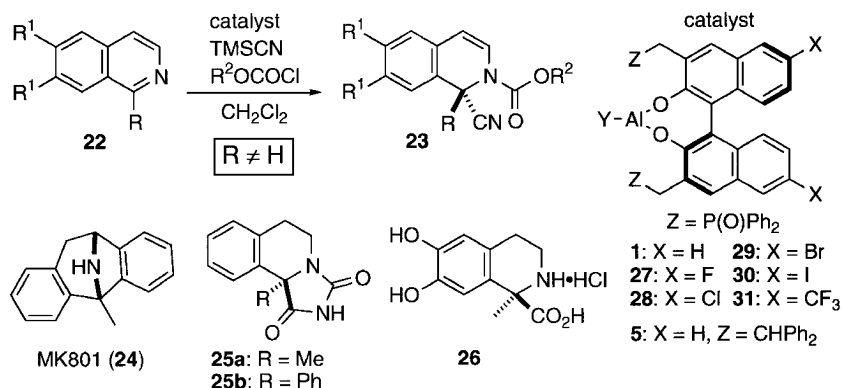


Fig. 4. Reactions and Applications of Lewis Acid-Lewis Base Enantioselective Bifunctional Catalysts



Scheme 2. Catalytic Enantioselective Reissert-Type Reaction: Chiral Quaternary Stereocenter Synthesis

ケトイミン型プロキラル炭素には水素が存在しないため結合形成において求核剤と基質との間により強い立体的反発がおき、より高い活性化エネルギーが必要となる。すなわち、触媒はより高活性でなければならない。またプロキラル炭素上置換基の立体的大きさに差が小さいことから、不斉触媒にはより厳密な立体識別が要求される。この高活性と厳密な立体識別という要請に対して、多点認識概念から設計した不斉触媒が優れた解決法を与えるものと期待し

た。

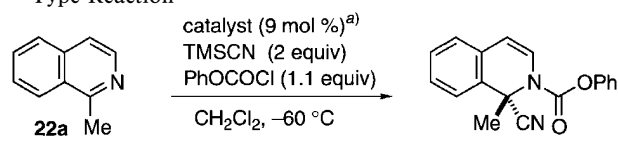
当初、キノリンに対する触媒的不斉ライセルト型反応の最適条件（触媒 **1** (9 mol%), 2-塩化フロイル, TMSCN, 溶媒 CH_2Cl_2) をケトイミン型基質である 1-メチルキノリンに適用したところ、生成物は全く得られず原料が回収されるのみであった。それに対しより反応性の高い 1-メチルイソキノリン (**22a**) を基質として用いたところ、 $-40^\circ C$, 48 時間で 60% 収率, 38% ee の対応する不斉四置換炭

素を持つライセルト体が得られることが分かった。そこで酸クロリドの検討を行ったところ、クロロホルムエートエステルを用いるとより高い反応性とエナンチオ選択性が得られることが分かった。中でも PhOCOCl を用いると、 -60°C 、48 時間で収率 72%，56% ee で生成物が得られた (Table 3, entry 1)。

さらなる反応効率の向上を目指し、キラル配位子のチューニングを行うこととした。チューニングは、BINOL 骨格 6,6' 位に電子求引性基を導入することによりルイス酸性を向上させることと、ホスフィンオキシドのアリール基に電子供与性置換基を導入してルイス塩基性を向上させることをポイントとした。 $\text{Z} = (p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{P}(\text{O})$ の強いルイス塩基性を有する触媒はよい結果を与えなかったものの (29% 収率, 40% ee)，BINOL 上の置換基によりルイス酸性を強化した触媒はより優れた結果を与えることが分かった (Table 3)。中でも、6,6'-ジブromo BINOL を母核とした触媒 **29** が最も優れており、ビニルクロロホルムエートを用いることで、収率 93%，88% ee の生成物が得られることが分かった (entry 5)。

次に、脳内 NMDA レセプターの強力な阻害剤であり脳機能改善薬のリードとして高い注目を集めている MK801 (**24**) の触媒的不斉合成を指向して、この時点での最適条件により基質 **22h** を用いた触媒的不斉ライセルト型反応を行ったが、目的物 **23h** が収率 53%，73% ee でしか得られなかった。そこ

Table 3. Ligand Effect on Catalytic Enantioselective Reissert-Type Reaction



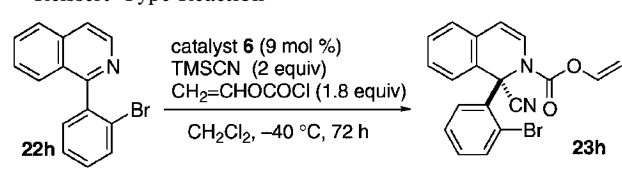
| Entry | Catalyst | Time (h) | Yield (%) ^b | ee (%) ^c |
|----------------|----------------------------------|----------|------------------------|---------------------|
| 1 | 1 (X = H) | 48 | 72 | 56 |
| 2 | 27 (X = F) | 48 | 74 | 71 |
| 3 | 28 (X = Cl) | 48 | 88 | 81 |
| 4 | 29 (X = Br) | 48 | 91 | 84 |
| 5 ^d | 29 (X = Br) | 48 | 93 | 88 |
| 6 | 30 (X = I) | 60 | 85 | 81 |
| 7 | 31 (X = CF ₃) | 60 | 68 | 48 |

^a Y (counterion of aluminum) = Cl. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis. ^d Vinyl chloroformate (1.2 equiv) was used instead of phenyl chloroformate.

で不斉触媒のルイス酸性をさらに高めることによってエナンチオ選択性が向上することを期待して、アルミニウムの対イオン (Y) をクロリドよりもさらに求電子性のものを用いることとした (Table 4)。その結果、対イオンとしてトリフラート (TfO) を用いることで、収率 63%，98% ee と最高の結果を得ることができた (entry 3)。対イオンとしてシアニドを有する触媒を用いると、収率は高いもののエナンチオ選択性は低下する (entry 2, 65% ee) ことから、カチオン性の高まったアルミニウムにおいて OTf が CN に置き換わった触媒は全く存在していないと結論できる。このように、多点認識不斉触媒を電子的にチューニングすることにより不斉四置換炭素構築を可能にする高活性、高エナンチオ選択的な触媒を創製することに成功した。

以上のように最適化した条件で 2.5 mol% の触媒量を用いて基質一般性を調べたところ、本反応が極めて高い一般性を有していることが明らかとなった (Table 5)。いくつかの基質に対しては触媒量を 1 mol% まで減量することができた。比較的電子不足な **22i** に対しては対イオンがトリフラートの触媒よりもクロリドの触媒の方が高収率、高選択性を与えた。エナンチオ選択性がプロキラル炭素上置換基 R の立体的な大きさにそれほど影響を受けないのは注目すべき点であるが、後で述べるように R がエキソになった Fig. 5 に示す想定遷移状態から説明できるものと考えられる。ルイス塩基性を持っていないコントロール触媒 **5** を用いた反応の結果が本反応においても **29** がルイス酸とルイス塩基の協同機構

Table 4. Counterion Effect on Catalytic Enantioselective Reissert-Type Reaction



| Entry | Catalyst | Yield (%) ^a | ee (%) ^b |
|-------|-----------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 | 29 (Y = Cl) | 53 | 73 |
| 2 | 29 (Y = CN) | 73 | 65 |
| 3 | 29 (Y = OTf) | 63 | 98 |
| 4 | 29 (Y = NTf ₂) | 55 | 88 |
| 5 | 29 (Y = BF ₄) | 58 | 31 |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis.

Table 5. Catalytic Enantioselective Quaternary Stereocenter-Forming Reissert-Type Reaction

| Entry | 22 (R) | Catalyst 29 Y | Temp (°C) | Yield (%) | ee (%) |
|--------------------|---|-------------------------|--------------|--------------|-----------|
| 1 | 22a (Me) | OTf | -60 | 88 | 89 |
| 2 | 22b (Et) | OTf | -60 | 98 | 88 |
| 3 | 22c (CH ₂ Ph) | OTf | -60 | 95 | 92 |
| 4 | 22d (CH ₂ OCH ₃) | OTf | -60 | 84 | 73 |
| 5 | 22e (CH=CH ₂) | OTf | -60 | 80 | 84 |
| 6 | 22f ((<i>E</i>)-CH=CHCH ₃) | OTf | -60 | 88 | 87 |
| 7 | 22g (Ph) | OTf | -40 | 95 | 95 |
| 8 ^{a)} | 22g (Ph) | OTf | -50 | 88 | 95 |
| 9 ^{b)} | 22h (<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄) | OTf | -40 | 62 | 95 |
| 10 ^{a)b)} | 22h (<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄) | OTf | -40 | 59 | 93 |
| 11 | 22i | Cl | -60 | 94 | 94 |

a) 1 mol% of catalyst was used. b) The reaction time was 72 h.

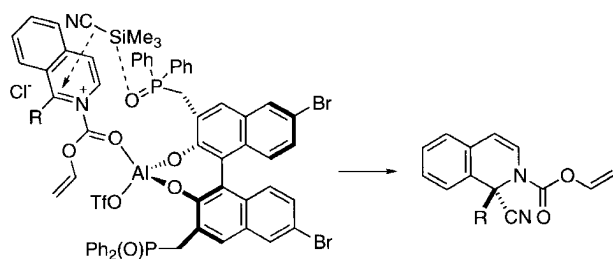


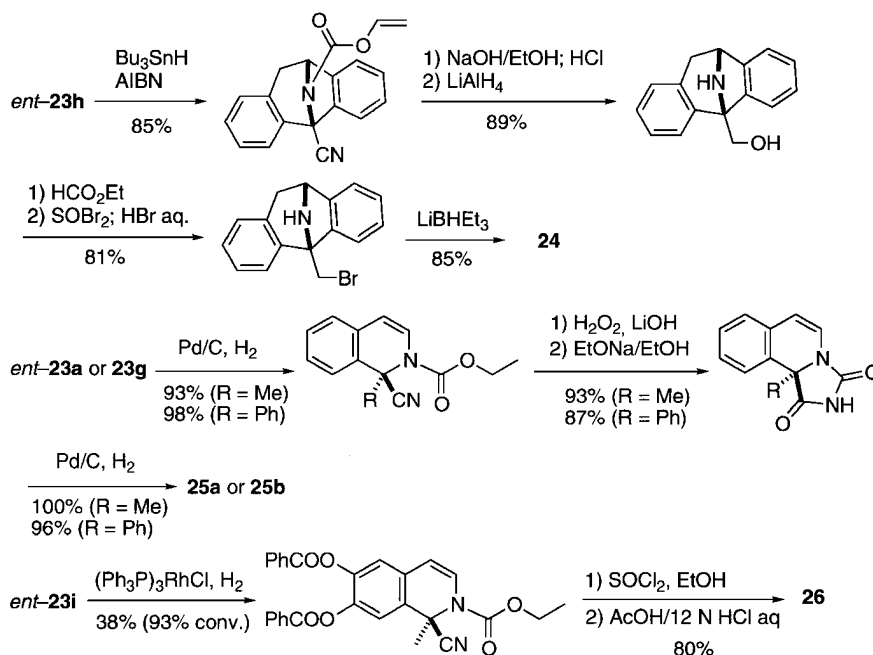
Fig. 5. Working Model

で不斉触媒機能を発現していることを支持している。すなわち、2.5 mol% の **5** (Y=Cl) 及び **5** (Y=OTf) をそれぞれ用いると、逆配置の **23a** と **23g** が 12% ee (36% 収率)、4% ee (95% 収率) でそれぞれ得られた。この結果は、ジフェニルメチル基は立体障害として働きルイス酸部位で活性化されたアシルイソキノリニウム中間体に対して TMSCN がこれとは逆側から攻撃して生成物を与えるのに対し、触媒 **29** ではルイス塩基ホスフィンオキシドの側から TMSCN が攻撃していることを示唆している。以上の結果から Fig. 5 に示す遷移状態を想定している。立体障害をさけるためにアシルイソキノリニウムは R 基をエキソにした状態でルイス酸に配位して活性化される。これに対して側鎖ホスフィンオ

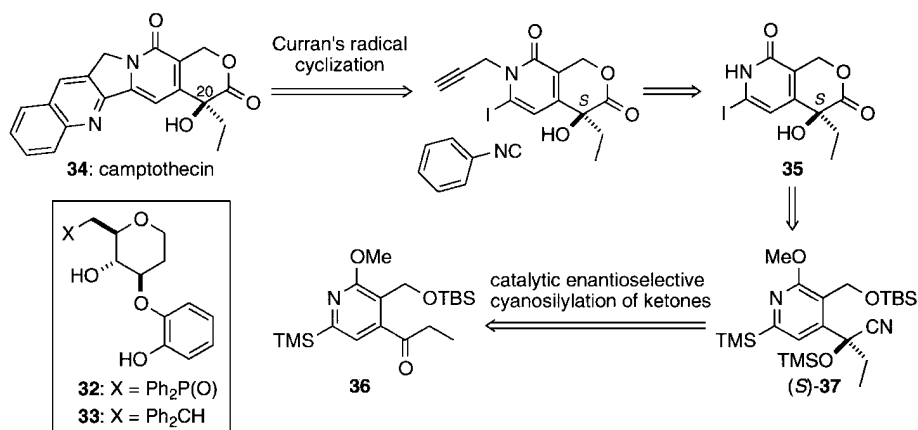
キシドにより活性化された TMSCN が攻撃することで生成物が得られるものと考えられる。

不斉四置換炭素を有するイソキノリン誘導体は、脳内レセプターのアンタゴニストによく見られる構造である。MK801 (**24**)²¹⁾ は強力な NMDA レセプターの非競合的阻害剤であり、現在この化合物を用いた学習、記憶などの脳の高次機能解明の研究が脳研究の分野では精力的に行われている。今回開発に成功した触媒的不斉ライセルト型反応を用いて、MK801 の初めての触媒的不斉合成ルートを確立した (Scheme 3)。Table 5 で示した通り、**22h** から 1 mol% あるいは 2.5 mol% の触媒 **29** (Y=OTf) により 93% ee あるいは 95% ee のライセルト成績体 **23h** が得られる。これをベンゼン溶媒中 Bu₃SnH、AIBN でラジカル環化反応を行うと、85% 収率で所望の環化体が完璧なレジオ選択性で得られた。官能基変換の後、最後に側鎖を還元することにより MK801 が **23h** から 6 工程 52% 全収率で得られた。

また、抗癌薬のリードとして期待されているフェニトイン類縁体 **25a** と **25b**²²⁾ の効率的触媒的不斉合成を **23a** 及び **23g** から達成した。さらにドパミン由来アルカロイドの生合成中間体である sal-solinol-1-carboxylate (**26**)²³⁾ の触媒的不斉合成にも



Scheme 3. Application of the Catalytic Enantioselective Reissert-Type Reaction to Synthesis of Biologically Active Compounds



Scheme 4. Synthetic Plan of Camptothecin Intermediate

成功した。

以上の結果は本反応が実際の天然物合成にも応用できる高い実践性を持っていることを示している。

5. *S*-選択的ケトンのシアノシリル化反応の開発と抗腫瘍活性天然物カンプトテシン中間体の触媒的不斉合成²⁴⁾

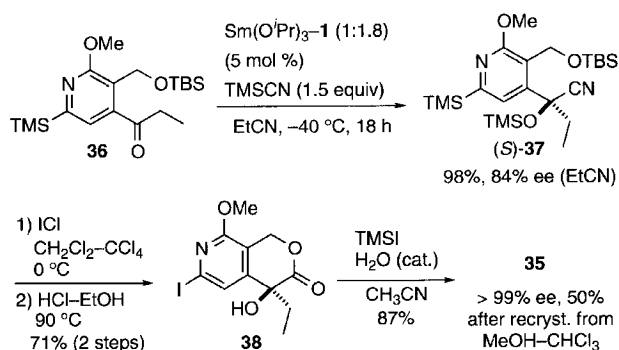
D-グルコースを不斉源とするチタン錯体 **14** を用いた *R*-選択的ケトンのシアノシリル化は一般性が高いが、²⁵⁾ *S* 体の生成物を目的とする場合には比較的高価な非天然型 L-グルコースからキラル配位子を合成する必要がある。²⁶⁾ 反応条件を検討することによって同じ D-グルコースを不斉源とする触媒が

ら *S* 体が一般性高く得られるならば、不斉触媒の実用性は格段に向上する。

我々はケトンの不斉シアノシリル化反応を用いて、固形癌にも有効性を示す抗癌剤であるカンプトテシン (**34**) の触媒的不斉合成を計画した。この合成計画を Scheme 4 に示す。ここで問題になったのが、目的物が *S*-体であることと、基質のケトンが立体的に込み合っておりかつ触媒のルイス酸性を低下させるルイス塩基ピリジンが存在するために反応が極めて遅いことであった。実際、チタン触媒 **14** を 20 mol% 用いても THF 中室温 6 日間の反応で目的と逆配置の *R* 体シアノヒドリン **37** が収率 94

%, 18% ee で得られたに過ぎなかった. 反応性の向上を目的としてルイス酸性金属を種々検討した結果, 希土類金属錯体を用いると反応性が格段に向上し, しかも生成物の絶対配置が逆転して目的とする *S* 体が主生成物として得られることが分かった. すなわち, $\text{Sm}(\text{O}^i\text{Pr})_3$: 不斉源 **32** = 1:1 から調製した触媒を 5 mol% 用いると反応は -40°C で完結し, シアノヒドリン (*S*)-**37** が 20% ee で得られた. さらに反応条件の検討を行ったところ, $\text{Sm}(\text{O}^i\text{Pr})_3$: **32** = 1:1.8 の比から調製した触媒を用いることで -40°C , 24 時間で 72% ee まで選択性が向上することが分かった. 最新のデータではプロピオニトリルを反応溶媒として用いることで, 18 時間で 98% 収率 84% ee まで選択性が向上することが分かっている. 本反応はグラムスケールの実施が可能であった. 本反応を鍵工程として Scheme 5 に示すようにカンプトテシンの類縁体合成も視野に入れた汎用性の高い合成中間体 **35** を効率的に触媒的不斉合成することができた.

希土類金属錯体は, チタン錯体とは逆配置の生成物が得られることと, 触媒活性が高いことから極めて魅力的であり, 他より単純な基質で一般性を検討することとした. アセトフェノンを基質として用いたところ, $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$: **32** = 1:2 から調製した触媒が最も優れた結果を与え, 5 mol% の触媒量, THF 中 -40°C , 2 時間で 92% 収率, 92% ee で *S* 体のシアノヒドリン **21a** が得られた. ガドリニウムと不斉配位子の比を系統的に変化させて ee との関係調べたところ Fig. 6 に示す結果が得られ, ほぼ 1:1.5 の比で ee は最高に近い結果に達することが分かった. これは, 後で述べる触媒の構造を決定す



Scheme 5. Catalytic Enantioselective Synthesis of Key Intermediate **35**

る上で極めて重要なデータである.

以上のように最適化した条件で様々な基質への適用性を検討したところ, 芳香族ケトンやエノンで優れた結果が得られることが分かった (Table 6). 脂肪族ケトンでは中程度の ee しか得られなかったが (entry 13), これらの生成物はエノンのシアノヒドリンをパラジウム触媒により接触還元することでエナンチオ選択性を損なうことなく容易に合成できた. したがって中心金属としてチタンと希土類金属を使い分けることによって, 基質一般性高くケトンシアノヒドリンの両エナンチオマーを単一不斉源から作り分けることが可能となった.

反応機構 (Scheme 6) を解明する目的で, 最初に触媒構造の決定を行った. 構造解明のための NMR 実験では磁性のないプラセオジミウム (Pr) 錯体を用いた. $\text{Pr}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ から調製された触媒では **21a** が 77% ee で得られることから, 最も良い結果を与えるガドリニウム触媒の構造をある程度反映しているものと考えている. $\text{Pr}(\text{O}^i\text{Pr})_3$: **32** = 1:2 の比率で反応させると ^1H NMR から 3 当量の $^i\text{PrOH}$ の遊離が観測されたことから, 完全なりガンド交換が起こっていることが分かった (**40**). 溶媒と $^i\text{PrOH}$ を完全に留去した後, TMSCN を過剰量加えたところ不斉配位子 **32** のジ-シリル体 **42** とモノ-シリル体 (**41** 由来) が理論量の 90% 生成することが分かった. したがって, 触媒活性種は希土類金属と不斉配位子の 2:3 錯体で, 不斉配位子のフェノールがトリメチルシリル化され希土類金属シアニドとなった **41** のような構造をとっていることが示唆された. さらにこの構造は ESI-MS から確認

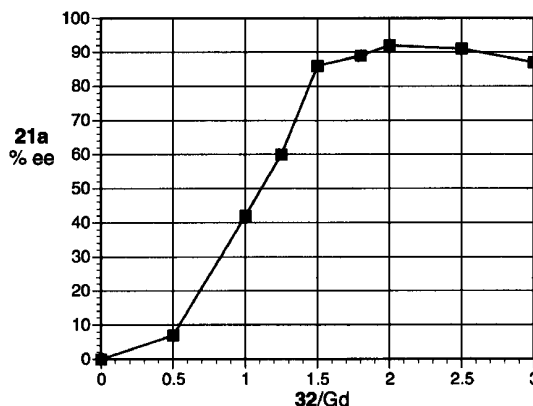
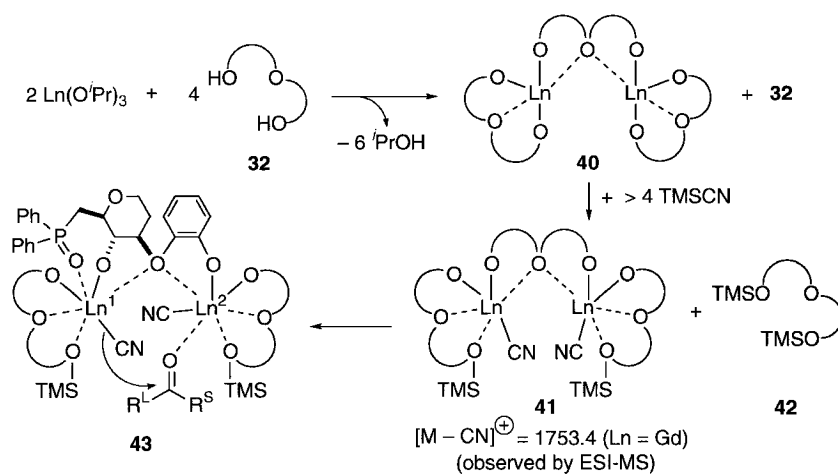


Fig. 6. Relationship between ee and **32**/Gd Ratio

Table 6. Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Ketones

| Entry | Ketone | Catalyst (X mol%) | Temp (°C) | Time (h) | Yield (%) | ee (%) | S/R |
|-------|------------------|-------------------|-----------------|----------|-----------|--------|----------|
| 1 | R = H 39a | 41 (5) | -40 | 2 | 92 | 92 | <i>S</i> |
| 2 | | 14 (10) | -30 | 36 | 85 | 92 | <i>R</i> |
| 3 | | R = Cl 39b | 41 (5) | -60 | 55 | 89 | <i>S</i> |
| 4 | | 14 (10) | -40 | 80 | 82 | 92 | <i>R</i> |
| 5 | | | 41 (5) | -60 | 24 | 95 | 87 |
| 6 | 14 (10) | | -40 | 80 | 82 | 95 | <i>R</i> |
| 7 | | 41 (5) | -60 | 14 | 93 | 97 | <i>S</i> |
| 8 | | 14 (10) | -20 | 64 | 89 | 91 | <i>R</i> |
| 9 | | 41 (10) | -60 | 14 | 97 | 86 | <i>S</i> |
| 10 | | 14 (10) | -50 | 88 | 72 | 91 | <i>R</i> |
| 11 | 39f | 41 (15) | -60 | 18 | 87 | 80 | <i>S</i> |
| 12 | 39g | 41 (15) | -60 | 4 | 95 | 89 | <i>S</i> |
| 13 | | 41 (5) | -60 | 1 | 90 | 62 | <i>S</i> |
| 14 | | 14 (10) | -50 | 24 | 79 | 84 | <i>R</i> |



Scheme 6. Working Model of the Catalyst Structure and the Reaction Mechanism

された。また、この結果から Fig. 6 で示した ee とガドリニウム/**32**の比の関係をよく説明できる。

本触媒の高い活性から、トランスメタル化後の希

土類金属シアニドが求核剤として働いていることが予想されたが、以下の一連の実験によりこれを証明することができた。第一に、 TMS^{13}CN を合成シラ

ベル化されたガドリニウムシアニド触媒を調製した。これに1当量のアセトフェノンと1, 2, 3当量の TMS^{12}CN をそれぞれ加えて反応を行ったところ, 生成物には完全に統計的な割合で ^{12}CN と ^{13}CN が導入されていることが明らかとなった。また ^{13}CN でラベル化した触媒を TMS^{13}CN の存在下で ^{13}C NMR を -60°C で測定しても, 117 ppm に単一のシグナルが観測されるのみであった。以上の結果から金属シアニドは TMSCN と極めて速い平衡状態にあることが明らかになった。次に, TMSCN に関する反応速度次数を速度論的実験により求めたところ, 0次であることが分かった。それに対して TMSCN が活性な求核剤になっているチタン錯体 **14** の反応では TMSCN の次数は0.7と, 明らかに律速段階に参与していることが分かった。以上の結果から, 希土類金属錯体触媒の反応では TMSCN からトランスメタル化により生成した金属シアニドが活性な求核剤として機能していることが明らかとなった。

以上の結果を基に, Scheme 6, **43** に示すルイス酸-金属シアニド-ルイス塩基の三機能が関与する機構を提唱した。 Ln^2 は2つのフェノールと結合しているために Ln^1 よりルイス酸性が高く, これがルイス酸としてケトンを活性化するものと考えられる。 $\text{Ln}^1\text{-CN}$ は2つのアルコキシドと結合しておりさらにルイス塩基ホスフィンオキシドの活性化を受けるためにより求核性の高いシアニドであり, こちらから分子内でシアニドが転位することにより生成物が得られるものと考えている。

本反応におけるホスフィンオキシドの重要性は, ルイス塩基性のない **33** から調製される触媒の結果から明らかになった。すなわちジフェニルメチル基を有する **33** から調製される触媒はルイス塩基を有する触媒 **41** に比較して15倍反応が遅く(速度論実験は *p*-メトキシアセトフェノンで行った), アセトフェノン **39a** は -40°C , 10時間で反応が完結し **21a** が98%収率, 7% eeで, **39h** からは -40°C , 18時間で **21h** が97%収率, 2% eeで得られた。したがってホスフィンオキシドが触媒の活性とエナンチオ選択性の双方に極めて重要な役割を果たしている。この理由としては, 1つには上で述べたような希土類金属シアニドの活性化が挙げられる。それに加えて **33** から調製される触媒では顕著な ESI-MS の

ピークが観測されなかったこと, 及び ^1H NMR 実験からシリル化される配位子の割合が少なかったことから, ホスフィンオキシドが高活性, 高エナンチオ選択的な2:3錯体 **43** の構造を安定化していると同時に希土類金属シアニドの生成を促進していることが考えられる。

本触媒を用いた医薬リード化合物の触媒的不斉合成を現在展開中である。

8. おわりに

以上, ルイス酸-ルイス塩基多点認識不斉触媒の創製と数種の重要生物活性化合物の触媒的不斉合成への展開を概観した。今後, 活性な触媒のX線結晶解析による最終的な構造決定と求核剤の適用範囲の拡張が最重要課題であると考えている。新規な不斉触媒の開発と合わせ更なる発展が期待される。

謝辞 本研究を行うにあたり終始暖かいご指導とご支援を賜りました東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授に心より感謝申し上げます。本研究を強力に推進してくれた, 浜島義隆修士(現東北大学助手), 高村昌弘博士(住友製薬), 澤田大介博士(現帝京大学助手), 山崎真五修士, 船橋憲修士, 野上弘之修士, 藪一雄修士, 増本秀治修士, G. Manickam 博士, 臼田裕之氏, W. Du 博士, D. P. Curran 教授(University of Pittsburgh)に感謝します。本研究の一部は1999年度有機合成化学協会「研究企画賞」(ファイザー製薬), 日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業と科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業及び文部省科学研究費補助金により援助を受けたものであり, 感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) a) Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, 2000; b) Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, 1999.
- 2) a) Shibasaki M., *Enantiomer*, **4**, 513 (1999); b) *Idem*, *Chemtracts-Organic Chemistry*, **12**, 979 (1999); c) Shibasaki M., Iida T., Yamada, Y. *J. Synth. Org. Chem.*, **56**, 344 (1998); d) Shibasaki M., Sasai H., Arai T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 1236 (1997).
- 3) a) Kanai M., Hamashima Y., Takamura M.,

- Shibasaki, M., *J. Synth. Org. Chem.*, **59**, 766 (2001); b) Shibasaki M., Kanai M., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 511 (2001).
- 4) a) Hamashima Y., Sawada D., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2641 (1999); b) Hamashima Y., Sawada D., Nogami H., Kanai M., Shibasaki M., *Tetrahedron*, **57**, 805 (2001).
 - 5) a) Evans D. A., Truesdale L. K., Carroll G. L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 55 (1973); b) Lidy W., Sundermeyer W., *Chem. Ber.*, **106**, 587 (1973).
 - 6) a) Evans D. A., Wong R. Y., *J. Org. Chem.*, **42**, 350 (1977); b) Kobayashi S., Tsuchiya Y., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, 537 (1991).
 - 7) Kobayashi S., Tsuchiya Y., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, 541 (1991).
 - 8) a) Gregory R. J. H., *Chem. Rev.*, **99**, 3649 (1999); b) Belokon' Y. N., Caveda-Cepas S., Green B., Ikonnikov N. S., Khrustalev V. N., Larichev V. S., Moscalenko M. A., North M., Orizu C., Tararov V. I., Tasinazzo M., Timofeeva G. I., Yashkina L. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3968 (1999); c) Hwang C.-D., Hwang D.-R., Uang B.-J., *J. Org. Chem.*, **63**, 6762 (1998).
 - 9) Kanai M., Hamashima Y., Shibasaki M., *Farumashia*, **35**, 690 (1999).
 - 10) a) Ooi T., Kagoshima N., Maruoka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5754 (1997); b) Murakata M., Jono T., Mizuno Y., Hoshino O., *ibid.*, **119**, 11713 (1997).
 - 11) Unpublished results.
 - 12) a) Takamura M., Hamashima Y., Usuda H., Kanai M., Shibasaki M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 1650 (2000); b) *Idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1586 (2000).
 - 13) a) Sawada D., Shibasaki M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 209 (2000); b) Sawada D., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10521 (2000).
 - 14) a) Takamura M., Funabashi K., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6327 (2000). b) *Idem*, *ibid.*, **123**, 6801 (2001).
 - 15) Nogami H., Matsunaga S., Kanai M., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 279 (2001).
 - 16) Leeson P. D., Carling R. W., Moore K. W., Moseley A. M., Smith J. D., Stevenson G., Chan T., Baker R., Foster A. C., Grimwood S., Kemp J. A., Marshall G. R., Hoogsteen K., *J. Med. Chem.*, **35**, 1954 (1992).
 - 17) a) Kanai M., Hamashima Y., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2405 (2000); b) Manickam G., Nogami H., Kanai M., Gröger H., Shibasaki M., *Synlett*, **5**, 617 (2001).
 - 18) a) Hamashima Y., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7412 (2000); b) Hamashima Y., Kanai M., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 691 (2001).
 - 19) Funabashi K., Ratni H., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10784 (2001).
 - 20) Corey E. J., Guzman-Perez A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 388 (1998).
 - 21) Thompson W. J., Anderson P. S., Britcher S. F., Lyle T. A., Thies J. E., Magill C. A., Varga S. L., Schwering J. E., Lyle P. A., Christy M. E., Evans B. E., Colton D., Holloway M. K., Springer J. P., Hirshfield J. M., Ball R. G., Amato J. S., Larsen R. D., Wong E. H. F., Kemp J. A., Tricklebank M. D., Singh L., Oles R., Priestly T., Marshall G. R., Knight A. R., Middlemiss D. N., Woodruff G. N., Iversen L. L., *J. Med. Chem.*, **33**, 789 (1990).
 - 22) Brouillette W. J., Brown G. B., DeLorey T. M., Liang G., *J. Pharm. Sci.*, **79**, 871 (1990).
 - 23) Dostert P., Varasi M., Della Torre A., Monti C., Rizzo V., *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 57 (1992).
 - 24) Yabu K., Masumoto S., Yamasaki S., Hamashima Y., Kanai M., Du W., Curran D. P., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9908 (2001).
 - 25) a) Belokon' Y. N., Green B., Ikonnikov N. S., North M., Tararov V. I., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8147 (1999); b) Tian S.-K., Deng L., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6195 (2001).
 - 26) For example, Aldrich supplies D-glucose with ¥1,800/kg and L-glucose with ¥6,000,000/kg.