

分子の構造制御と活性化を基盤とした不斉合成反応の開拓と展開
—リチウムで活性化された求核剤の不斉反応—

富岡 清

Asymmetric Reactions Based on Activation and Structure Control of Molecule
—Asymmetric Reaction of Lithiated Nucleophiles—

Kiyoshi TOMIOKA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

(Received October 6, 2003)

The methodology we developed relies on an external chiral coordinating reagent that forms a deaggregated chelate complex with organolithium reagents. Under the positive control of a chiral dimethyl ether of stilbenediol **4**, an asymmetric conjugate addition reaction of organolithium reagents with unsaturated imines and esters proceeded successfully to yield the corresponding addition products with reasonably high stereoselectivity. The sense of stereochemistry is predictable based on a coordination model. The methodology has been extended to a catalytic asymmetric 1,2-addition reaction of organolithium reagents with imines. An enantiotopic group differentiating the opening of cyclohexene oxide with organolithium was also mediated by a chiral ligand. The asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons reaction of phosphonates and Peterson reaction of α -silylester with 4-substituted cyclohexanone were another successful extension of the methodology. A three-component reagent of lithium ester enolate, lithium amide, and chiral diether reacts with imines to afford β -lactam with reasonably high enantioselectivity. Tridentate aminoether ligands were also shown to affect the catalytic asymmetric addition of lithium ester enoates to imines, giving β -lactams with high enantioselectivity. Asymmetric conjugate addition of lithium amide to enoates was mediated by a chiral diether ligand to give the β -aminoester with high yield and enantioselectivity. The methodology has been successfully applied to an asymmetric synthesis of biologically potent compounds. Dihydraxidine, a promising anti-Parkinsonism candidate, and salsolidine, a representative isoquinoline alkaloid, have been synthesized using asymmetric addition reactions of organolithium reagents as the key steps.

Key words—chelation; organolithium; lithium enolate; ligand; coordination; addition reaction

はじめに

炭素、窒素、酸素、イオウなどの元素とリチウムとの結合は分極している。電気陰性度が低いリチウムに直結する原子はアニオン性が高くなり、したがって優れた求核種となる。ルイス酸性に富むリチウム原子に電子を送り込んで安定化するルイス塩基性の配位子は、リチウム—上記異種原子結合の分極を増大させ、アニオン性を増強する。一方、1sに2個、2sに1個の単純な電子構造を持つリチウム原子は様々な配位形を採り、多彩な配位子の設計が可

能である。言い換えると、リチウムを活性化金属とする化学種の反応性の自在制御が、配位子を足掛かりとして可能であるということになる。活性化の配位子手法の内容は、(1)脱集合化、(2)分極促進、それに(3)配位不飽和のリチウムの暴露、の3点である。

研究テーマとして取り上げると、的確に設計した配位子を用いれば、活性化の必要性がない程に反応性が高いために触媒反応の求核剤として組み込まれることがほとんどなかった有機リチウム類でも、触媒反応の求核剤として組み込むことが可能になる、ということになる。周囲の暖かな援助と激励、そして実際に実験に挑戦してくれた実験化学好きの皆さんの勇気に支えられて、活性化の手法と新しい化学の開拓に取り組んできた。¹⁾ その間の経緯とささやかな成果について紹介する。

京都大学大学院薬学研究科薬品合成化学 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: tomioka@pharm.kyoto-u.ac.jp

*本総説は、平成15年度日本薬学会賞の受賞を記念して記述したものである。

1. キラル配位子活性化剤の考え方

周期表の3番目に現れる金属原子であるリチウムの電子構造は単純であるが、それが因となってリチウムを含む化学種は多彩な集合状態をとる。4配位性を満たしているリチウムが多いが、原理的にはあらゆる配位形が可能である。例えば有機リチウム類は、ヘキサンやトルエンなどの非極性溶媒中では4量体あるいは6量体などの集合体である。²⁾ リチウムに対して配位力のある化合物が有機リチウムの集合体に出会うと、特にキレート生成が可能であればキレート配位による安定化のために集合体が解されて2量体に、時にはモノマーとなる。その結果、反応性に富んだ有機リチウム反応剤へと変身する。キラルな配位錯体であればキラルな有機リチウム反応剤として機能する。触媒という観点から見れば、キラル配位子複合化有機リチウムが反応活性種となるので、触媒量のキラル配位子を用いる触媒的不斉反応の求核剤として有機リチウムを組み込める可能性が出てくる。

不斉反応の設計には、反応点を包括する不斉空間の構築が要である。リチウムに配位した2個のヘテロ原子Xを持つ5員環キレート1の上下左右に位置を定めて立体障害基を固定すれば、不斉空間が生まれる。イメージした不斉空間を構築する化学を追い求める試行錯誤の結果、連続する2個の不斉点を持つエチレン鎖の両末端にエーテル酸素が直結したジエーテル2にたどり着いたのが研究を開始してほぼ10年後のことであった (Fig. 1)。

有機リチウムのキレート3が形成されると、エーテル酸素原子上の置換基R²は隣接置換基R¹との立体反発を避けてトランス配置をとる。キレート面の上下左右に位置を定めて固定された置換基R²が、キレート錯体の立体選択性を決定する主要因子であるとする、キレート錯体3は不斉空間1の具体的化学表現となる。この設計の面白さは、本来キラルではないエーテル酸素があたかもキラルな原子

として機能する点である。この考えは、アリリックストレインによる配座制御法と反常識的立体選択的アルキル化反応、の2種の異なる有機化学の開発体験が契機となっている。³⁾

対応するジオールをエーテル化すれば2は極めて容易に得られるが、これもキラルジアミン配位子を用いるオスmium酸酸化によるジオールの不斉合成法の開拓が下敷きになっている。⁴⁾ 両絶対配置を持つジオール類は現在ではSharplessの触媒的不斉ジヒドロキシ化手法により容易に合成可能である。⁵⁾

2. 有機リチウム類の二重結合への不斉共役付加反応

イミン5を有機リチウムとキラルジエーテル4のトルエン溶液に加えると反応が進行し、加水分解すると共役付加生成物6が高収率に得られ、幸いなことに立体選択性も90%を越えた。この好ましい結果は、トルエン中では有機リチウムがキラルジエーテル4に配位されて期待通りに活性化されること、さらに立体選択性も制御されることを明確に示していた。⁶⁾ もともとナフタレン核へのアルキル化反応は、恩師であるMeyersがキラルオキサゾリンあるいはキラルイミンで活性化してジアステレオ面選択的不斉反応として開発したものであるが、⁷⁾ キラルジエーテル4によるエナンチオ面制御反応として進化したことになる (Fig. 2)。

実はこの成功はうれしい驚きであった。ルイス塩基性の弱いエーテル酸素原子がリチウムにしっかりと配位して錯体形成を十分に行うとは当初あまり予測していなかった。あくまでも期待が先行する挑戦であった。平衡で存在する有機リチウムからの反応がかなり起こるのではないかと不安であったのが事実である。幸運に恵まれた結果であった。

環状及び鎖状不飽和イミン7を基質としても99% eeに達する極めて高い立体選択性で不斉付加反応が進行する。立体選択性が高いばかりでなく、エナンチオ面選択性はキレートモデル9から明確に予

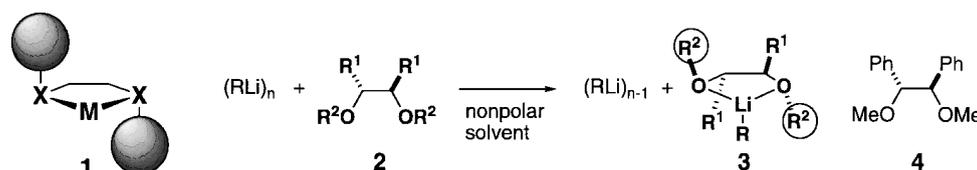


Fig. 1. The Image 1 for Chiral Environment and Reality in the Chelate 3 with 2

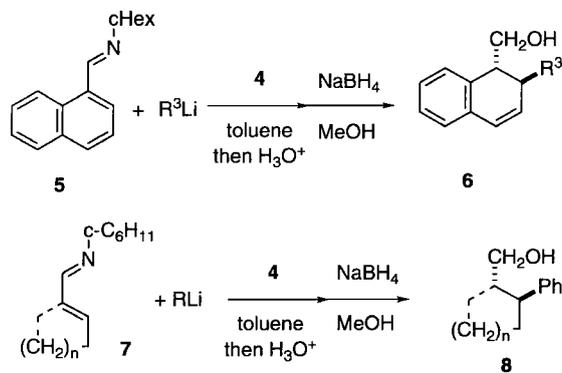


Fig. 2. Asymmetric Conjugate Addition of Organolithiums to **5** and **7**

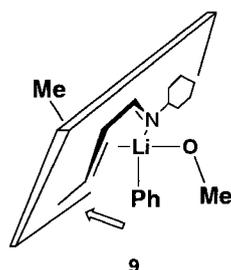


Fig. 3. Favorable Stereochemical Model for the Reaction of PhLi-4 with **7**

測可能である (Fig. 3). すなわち、イミン窒素がキレート錯体 **3** のリチウムへ配位することが契機となり、反応点 p 軌道と転移する Li-C 結合が並行になると錯体内で結合交換が起こる。この条件を満たす錯体モデルが 2 種あり、一方ではエーテル酸素上メチル基とイミン置換基との立体障害が大きく、**9** ではこの障害がない。したがって、立体障害のない錯体 **9** で反応が進行するとすれば、モデルから得られる生成物の予測立体化学と実際の反応のそれとが見事に一致する。

3. 触媒的不斉共役付加反応への展開—ビナフチルの不斉合成

キラルエーテル **4** を有機リチウムの当量よりも減らすと加えたキラルエーテルの量以上には反応が進行しなかった。第一生成物がリチオ化エナミン (アザアリルリチウム) であることに着目して、もっとルイス酸性の高いリチウムに変換すれば有機リチウムとの間で配位子交換が起こり、その結果触媒化が実現できると期待した。

付加脱離型に進行する芳香族求核置換反応では、脱離基を持つナフチルイミン **10** にナフチルリチウ

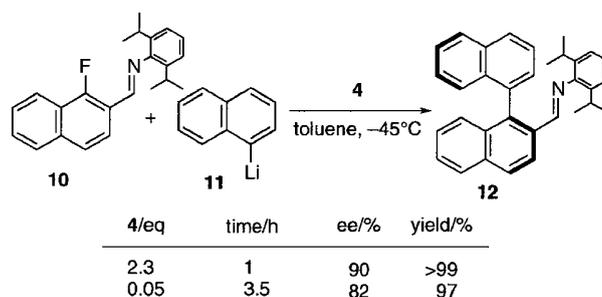


Fig. 4. Catalytic Asymmetric Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction of **10**

ムを共役付加させると脱離反応も進行してピアリールを与える。脱離基を F とし、イミン窒素上置換基を 2,6-ジイソプロピルフェニル基にすると不斉収率は 90% に達した (Fig. 4)。キラル配位子 **4** を 5 モル% に減らしても 82% ee, 97% 収率でキラルピナフチル **12** が得られた。⁸⁾ リチウムのルイス酸性が高く、しかもそれ自体で凝集するフッ化リチウムが脱離して、キラル配位子のナフチルリチウムへの配位子交換が促進されたためである。

この触媒サイクルを実現するもう 1 つの重要な因子は、Br フリーのナフチルリチウム **11** を神戸らの Te 化学を用いて調整することである。⁹⁾ Br を脱離基とすると副成する臭化リチウムが、有機リチウムとの錯形成に関与し反応性を増強するからである。

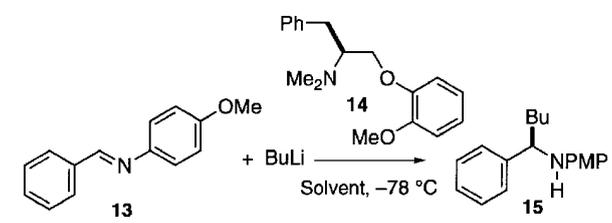
4. イミンへの触媒的不斉 1,2-付加反応

有機リチウムとナフチルイミンの反応は、イミン窒素上置換基がシクロヘキシル基だと共役付加だが、芳香族基だと 1,2-付加になる。*ab initio* 計算の結果、窒素上置換基がアルキル基あるいは芳香族基に依存した反応点 LUMO 係数の大小及び脱芳香化エネルギーが位置選択性の決定因子であることが分かった。^{10,11)} イミンへの有機リチウムの触媒的不斉 1,2-付加反応のきっかけであった。^{12,13)}

ベンズアルデヒドの PMP イミン **13** をキラルアミノエーテル **14**¹⁴⁾ とブチルリチウムから調整したトルエン溶液に加えると不斉付加反応が進行して対応するアミン **15** が得られる。アミンを Cbz 化後、CAN で酸化して PMP を除くとキラルアミンの Cbz 体が得られる。¹⁵⁾

立体選択性は 90% を超えるほどに高い。¹⁶⁾ 驚異的であったのは 5 モル% のキラルアミノエーテル **14** を用いても 40% ee でメチル化体及びブチル化体 **15**

Table 1. Asymmetric Addition of *n*-Butyllithium to **13** at -78 °C Catalyzed by **14** Producing **15**



Entry	Solvent	Equiv.	ee/%	Yield/%
1	Toluene	2.6	58	89
2	Toluene	0.3	25	99
3	<i>i</i> -Pr ₂ O	2.6	60	99
4	<i>i</i> -Pr ₂ O	0.3	60	99
5	<i>i</i> -Pr ₂ O	0.05	40	97

が得られることである。¹⁷⁾ 触媒回転の効率は溶媒の種類に依存しており、ジイソプロピルエーテルがブチルリチウムとの反応に適していた (Table 1)。反応性が高い有機リチウムを不斉触媒反応の求核剤として組み込めることを見つけた最初の反応であった。^{18–21)}

フルフラールなどの複素環を含むイミン **16** でも高選択的に反応が進行した (Fig. 5)。脱プロトン化されてアザアリルリチウムに変換される可能性があるイミン **18** を基質としチアゾールなど複素環リチオ化体 **19** を求核剤としても十分に反応制御できる (Table 2)。スパルテイン **21** も優れた配位子として機能する。^{22–30)}

4-1. 窒素上置換基に依存した高選択性の発現
イミンを活性化し、しかも選択性が高く、反応後に外せる窒素上の置換基を探し求めた。PMP 基オルト位にメチル、イソプロピル基を導入すると嵩高さに応じて選択性が向上し、90% ee に達する不斉収率が実現できた。しかしその一方で、CAN による酸化的除去の効率が低下した。酸化され易さの指標としてイオン化ポテンシャルを MOPAC 計算すると、置換ナフチル基が外し易い置換基であることが分かった。

ベラトラアルデヒドの各種イミン **22** に対する有機リチウムの付加反応では選択性を一挙に 97% にまで向上させた (Table 3)。³¹⁾ 電子供与性置換基を持つナフチル基の導入がイミンの求電子性を弱めるため反応性が減少し、イミン窒素にしっかりとリチウムが配位して初めて反応が進行し、タイトな遷移

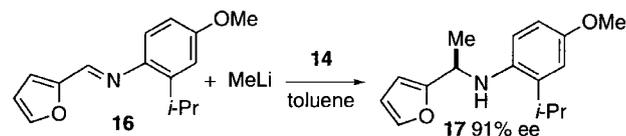


Fig. 5. Asymmetric Methylation of **16**

Table 2. Asymmetric Addition of Thiazolylithium **19** to Imines **18**

R	4		14		21	
	Yield /%	ee /%	Yield /%	ee /%	Yield /%	ee /%
Ph	86	20	95	56	82	9
PhCH ₂	21	30	19	25	19	81
Ph(CH ₂) ₂	71	32	98	35	80	85

Table 3. Asymmetric Addition of RLi to **22** Producing **23**

Entry	RLi	ee/%	Yield/%
1	Me	97	97
2	Bu	86	97
3	Ph	92	99

状態構造になったため選択性が飛躍的に向上したと理解できる。

不斉反応後の **23** のナフチル基は、実は CAN 酸化だけでは全く除去できなかった。加水分解されても生成するアミン **24** がキノン **25** に共役付加して安定な付加化合物に変化するためと仮定して、キノン **25** を NaBH₄ を用いて反応性のないカテコール **26** に変換するとアミン **24** が実際に単離されてきた。さらにアセチル化処理を加えると計 75% 収率で確実に目的アミン **24** と **27** を得ることができるようになった (Fig. 6)。時には困難に出会う PMP 基も同じ操作法できれいに除去できる。

ナフチル基を組み込んだイミンへの不斉付加あるいは酸化除去の新技术を用いて異常アミノ酸³²⁾ 及びイソキノリンアルカロイドであるサルソリジン **28**、パーキンソン症関連物質である TIQ **29**^{33,34)} の

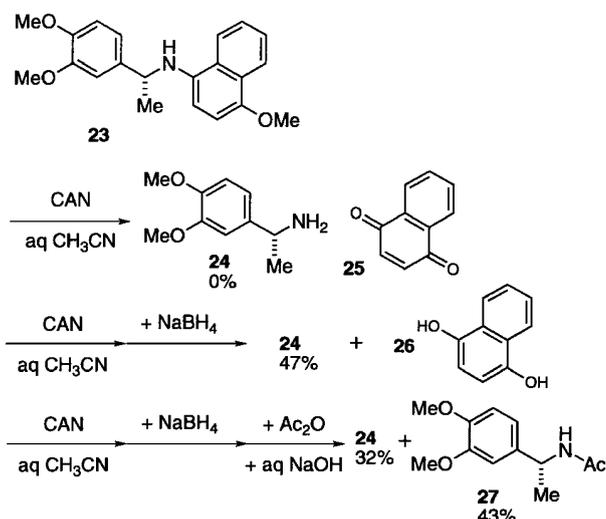
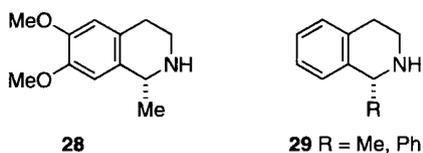


Fig. 6. CAN Removal of N-Aryl Group

Fig. 7. Salsolidine **28** and TIQ **29**

不斉合成を達成した (Fig. 7).

5. 不飽和エステルへの不斉共役付加反応

有機銅による不飽和エステルへの共役付加反応は素晴らしいが、有機リチウムが直接使えるようになったら面白い。^{35–37} エステルカルボニル基への1,2-付加反応を防ぐためにCooke³⁸によるBHAエステル法を用いて検討した。ナフタレンカルボン酸のBHAエステル**30**にTHF中有機リチウムを反応させると定量的に位置選択的付加体を与えた。³⁹ 付加体エステルを芳香化させると置換ナフタレンに変換できる。⁴⁰ 芳香化することなくBHAを外すのが結構大変であったが、⁴¹ 付加中間体**31**のBHAを脱離させてケテンを生成させ、これを系中で還元してアルデヒドエノラート**32**に変換させる一挙工程法を開発した。⁴² 有機リチウムと反応後、スーパーヒドリドを加えて反応液を還流し、ついでメチル化した後にメタノールを加えてNaBH₄還元するとワンポットで対応するアルコール体**33**が高収率で得られた。⁴³ トルエン中キラルエーテル**4**による不斉反応に拡張すると4級炭素構築体**33**が90% eeの高選択性で得られた (Fig. 8)。触媒反応でも70% eeが

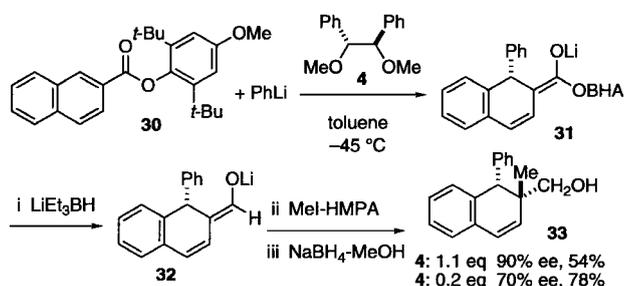
Fig. 8. Asymmetric Alkylation of **30** giving **33**

Table 4. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Organolithiums

Entry	Ligand	Eq	RLi	ee/%	Yield/%
1	4	1.1	Ph	84	62
2	21	1.4	Bu	96	73
3	21	0.3	Bu	85	95

達成できる。⁴⁴

不飽和エステル**34**はソフトで反応性の若干低いフェニルリチウムを求核剤とし**4**を配位子とすると84% eeで付加体**35**を与える (Table 4)。スパルテイン**21**を用いるとブチルリチウムは96% eeで**35**を与えた。⁴⁵ 触媒量にしても85% eeと比較的高い選択性が達成できる。⁴⁶ ルイス塩基性の高いアミン系配位子の利点である。

ジエーテル配位子**4**はビニルやアリールリチウムの付加反応で高い選択性を発揮し、スパルテイン**21**はアルキルリチウムの付加反応で高い選択性を発揮する相補的な関係にある。有機リチウムの共役付加や有機リチウム自体のキラル化に**21**は効果的であることをBeakらも確認している。^{47–50} メルクグループは多くのキラル配位子の中でもジエーテル**4**がアリールリチウムの付加反応に最も高い選択性を与えたことを報告している。⁵¹ 他のグループが自分たちの開拓したキラル配位子**4**を使っているのを見ると誠に化学者冥利に尽きる。^{52,53}

ジヒドロナフタレンカルボン酸エステル**36**へのフェニルリチウムの不斉付加反応を鍵工程としたパーキンソン症治療薬ジヒドレキシジン**40**の不斉合成が可能であった (Fig. 9)。⁵⁴ ニトロオレフィン

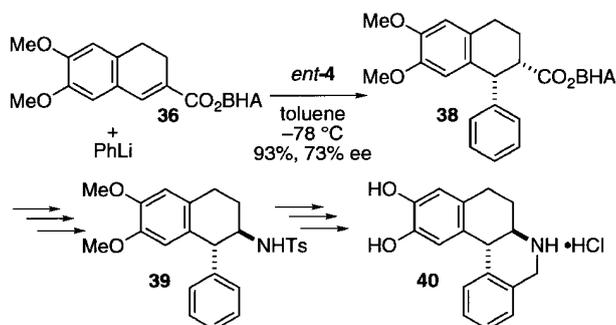


Fig. 9. Asymmetric Synthesis of Anti-Perkinsonism, (+)-Dihydroxidine **40**

をアクセプターとする高選択的な不斉付加反応を鍵行程とする短段階不斉合成法に改良拡張中である。

6. 有機リチウム類によるオキシランの不斉開環反応

エナンチオトピックグループ区別反応も有機リチウム—キラル配位子錯体化不斉反応剤を用いると可能である。シクロヘキセンオキシド **41** に対するフェニルリチウムの不斉開環反応は、山口らの手法⁵⁵⁾ に従うとトルエン中 BF_3 の存在下進行し、47% ee で付加開環体 **42** を与えた。^{56,57)} エナンチオトピック区別炭素—炭素結合形成反応の最初の数少ない例であろう (Fig. 10).⁵⁸⁾

7. フォスフォナートとシリル化エステルの不斉化—不斉 Horner-Wadsworth-Emmons 反応及び不斉 Peterson 反応

リチオ化フォスフォナートはリチオ化エノラートの不斉触媒反応の実現に向けた道の途中に待ち受けるリチオ化反応剤であった。Denmark らによって報告されているリチオ化ベンジルフォスフォナートの結晶構造の特徴は、⁵⁹⁾ 反応点であるカルボアニオンの炭素が sp^2 混成であり、そのローブは同一平面上にあるリチウム原子、フェニル基及び $\text{P}=\text{O}$ 結合に対して垂直に広がる。リチウムはアニオン炭素側に傾いた方向に位置し、2個の THF 分子が配位している。すなわち、リチオ化フォスフォナートはエステルエノラートとは異なり、リチウムは $\text{C}-\text{P}=\text{O}$ の3原子とから成る4角形の1点を占める。これを基に期待を込めて設計したモデルを Fig. 11 に示す。

2-ナフチルメチルフォスフォナート **43** を **4** の存在下トルエン中でブチルリチウムを用いてリチオ化し4-*t*-ブチルシクロヘキサノン **44** と反応させると

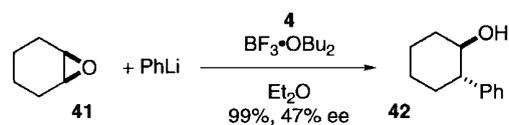


Fig. 10. Enantioselective Group Differentiation of **41**

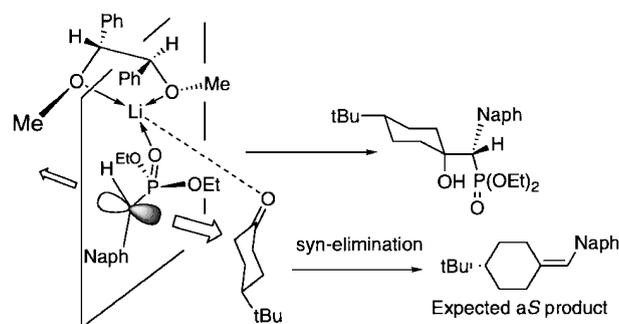


Fig. 11. Plausible Model for Asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons Reaction

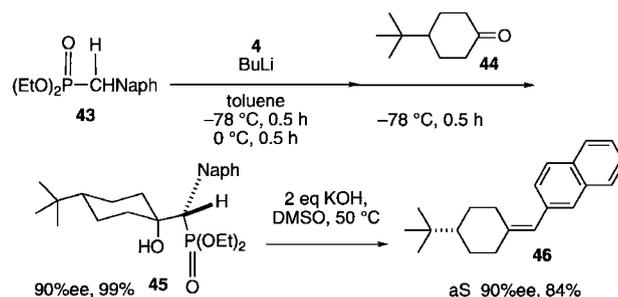


Fig. 12. Asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons Olefination

90% ee の付加体アルコール **45** が得られた。KOH を塩基として用いて Horner-Wadsworth-Emmons 反応を完結させると軸不斉を持つオレフィン **46** が 90% ee で得られた (Fig. 12).⁶⁰⁾ 立体障害の小さな面から接近する Fig. 11 のモデルは絶対配置を予測可能にしている。^{61,62)}

α 位にシリル基を持つエステルはフォスフォナートと並んでオレフィンを形成するよい反応剤となる。エステルとキラル 3 座型アミノエーテル配位子 **48** の存在下トルエン中で LDA によりリチオ化してエノラート—キラル配位子錯体に変換した後 4-*t*-ブチルシクロヘキサノン **44** と反応させると 85% ee の軸不斉オレフィン **50** を高収率で与えた。配位子制御による初めての不斉 Peterson 反応である (Fig. 13).⁶³⁾

8. リチウムエステルエノラートの不斉付加反応 —3成分反応剤

エステルエノラートはエステルをリチウムアミドで脱プロトン化して発生する優れた炭素求核剤である。有機リチウムの活性化と不斉化が可能なキラル配位子法は極めて魅力ある課題でありながら手付かずであった。キラルジエーテルと錯形成させたリチウムエノラート **51** とイミン **53** の反応はトルエン中 -20 度で進行し高収率で β -ラクタム **54** を一挙に与えるものの不斉収率はそれほど高くなかった

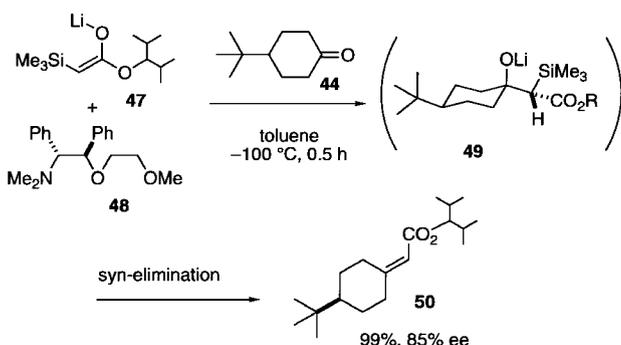


Fig. 13. Asymmetric Peterson Olefination with Binary Reagent of Lithium Ester Enolate

(Fig. 14).

より低温で反応させるにはリチウムエノラートのよりほぐされた会合が必要であると思いつき、その一手法として異なったリチウム化合物とのヘテロ錯体の形成と反応を試みた。まず手始めに LDA **52**, リチウムエノラート **51**, キラルジエーテル配位子 **4** との 3 成分複合化錯体を試してみたところ、反応時間が 1/7 に短くなるとともに不斉収率も 77% に達した。より低温の -50 度でも反応は進行し 85% にまで選択性が向上した。活性化と選択性の向上は共存するリチウムアミドの種類に依存し、シクロヘキシルイソプロピルアミドで 88% に達した (Fig. 14).⁶⁴⁾

イミンによっては 90% の不斉収率が達成できるばかりか、キラルジエーテル **4** を 20 モル% しか加えなくても 82% の不斉収率で反応が進行し不斉触媒化も達成できた (Fig. 15)。リチウムケトンエノラートとリチウムアミドとの複合化錯体は結晶も得られており構造解析がなされているが、我々の見出した 3 成分複合化反応剤も同様な構造であると考えている。^{65,66)}

この 3 成分反応剤で好結果を与えるキラル配位子

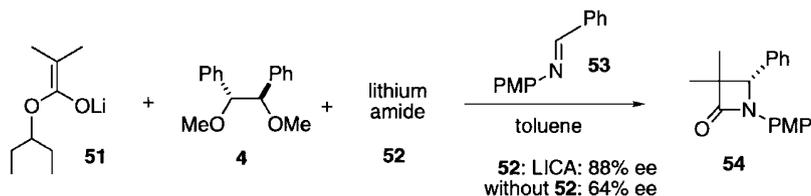


Fig. 14. Asymmetric Addition of a Lithium Enolate to Imine with Ternary Complex Reagent

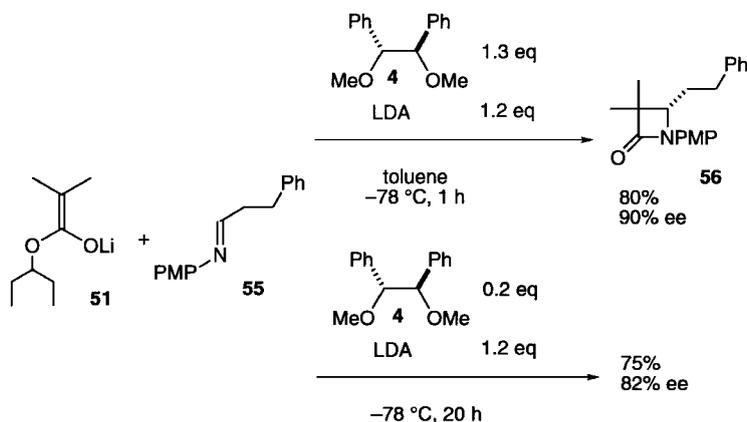


Fig. 15. Catalytic Asymmetric Process with Ternary Complex

は2座配位子に限られており3座型配位子では効果に乏しい。その一方で、3座型アミノエーテル配位子はリチウムエステルエノラートとの2成分型反応剤を形成し、極めて高い選択性で β -ラクタムを与えた。さらに驚異的なことにはわずか5モル%でも反応を触媒し87%の不斉収率を達成し、まさに不斉触媒反応を実現できた。^{67,68)} エノラート **57** とイミン **58** の反応は三座型配位子 **59** で触媒され **60** を高い選択性で与える。コレステロール吸収阻害活性を示す **62** の短段階不斉全合成が達成できる (Fig. 16).⁶⁹⁾

リチウムエステルエノラートを触媒的不斉活性化する2つの方法論、すなわちリチウムアミドとの複合化を特徴とする3成分反応剤と3座型配位子による2成分反応剤を開拓できたと自負している。リチウムアミドとの複合化手法は通常のTHF中での反応に適用可能で、リチウムエノラートの反応性をはるかに高めることができる。本手法は高選択的不斉マイケル反応及びタンデム型不斉閉環反応に展開中である。

9. リチウムアミドの不斉共役付加反応

リチウムエステルエノラート、キラル配位子そしてリチウムアミドから構成される3成分反応剤は、リチウムエステルエノラートとリチウムアミドの2種の求核種を含んでいる。マイケルアクセプターとの反応では時としてリチウムアミドの付加体が得られる。この知見を基にリチウムアミドの不斉共役付加反応を開拓することにした。

山本らによって開発されたシリル化されたリチウムアミド **63** をキラルジエーテル **4** の存在下トルエン中でマイケルアクセプター **64** と反応させると高収率高選択的に付加体 **65** が得られた。触媒量のキラルジエーテル **4** を用いても比較的高い選択性で付加体アミン **65** が得られる (Fig. 17).⁷⁰⁾

おわりに

本稿で紹介した化学は東大薬、阪大産研、京大薬と所と時を変えながら長い期間をかけて着実に進めてきたテーマの一部を纏めたものである。周期表を眺めていて一番簡単な金属がリチウムであることに気づき、さらに1970年に山田俊一先生の研究室に入れて頂いて初めて触れた有機金属がブチルリチウ

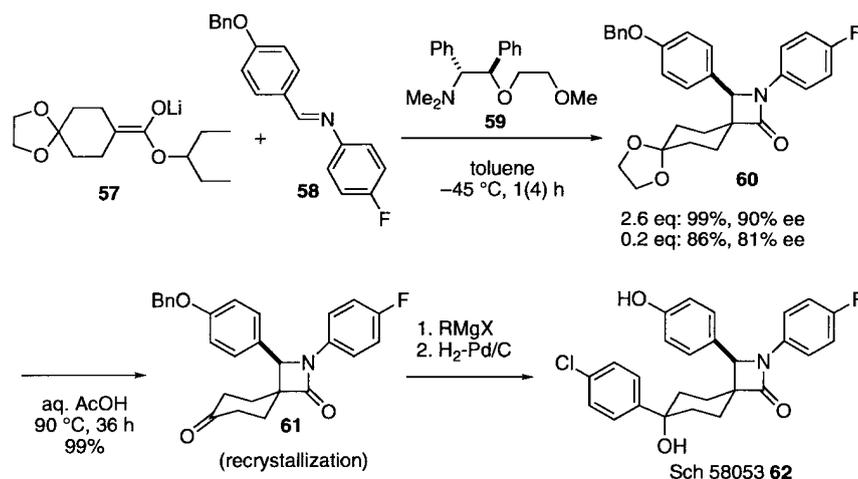


Fig. 16. Short-Step Catalytic Asymmetric Synthesis of Cholesterol Absorption Inhibitor Sch 58053

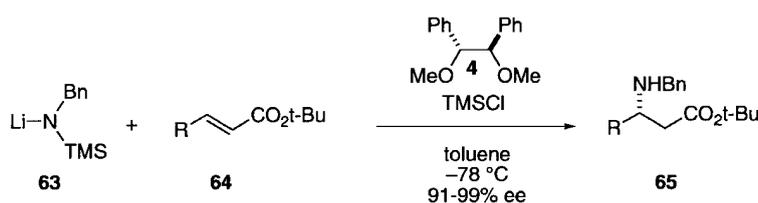


Fig. 17. Asymmetric Conjugate Addition of Lithium Amides

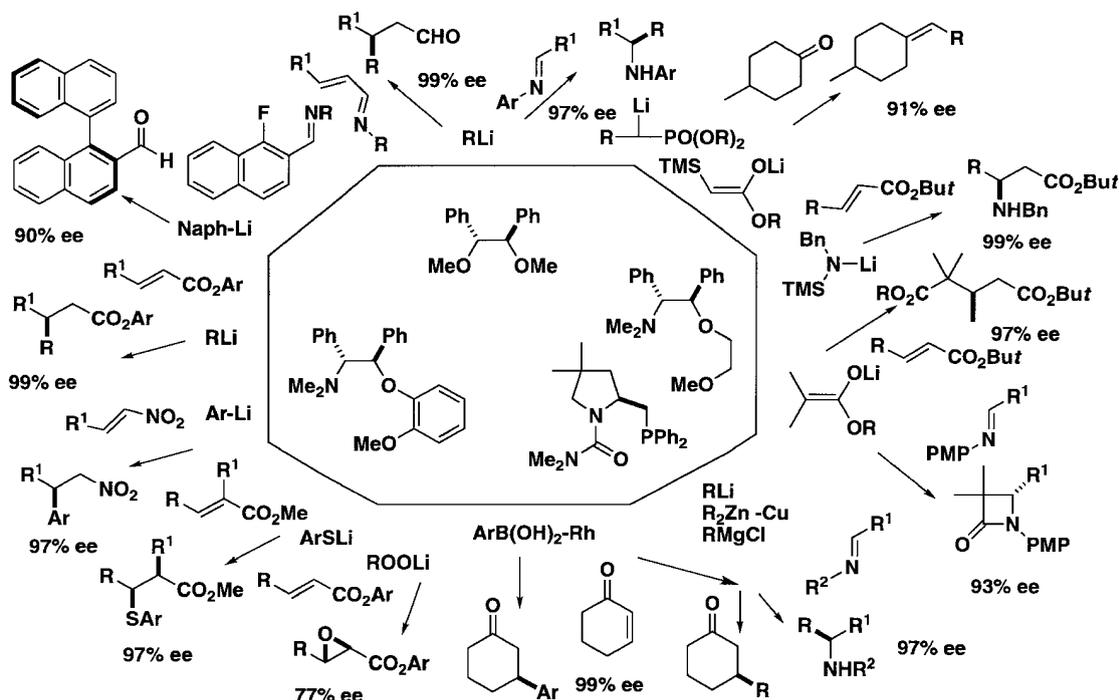


Fig. 18. Chiral Ligand-Controlled Asymmetric Reactions

ムであったこともきっかけとなって、有機リチウム類を求核剤とする不斉触媒反応を実現することになった。キラル配位子として設計したジエーテル **4** はとてもシンプルなよい構造をしている。先達の成果に乗りながらも自分たちが生みだしてきたものを大事にして必然性のある化学をテーマとして取り上げてきたつもりである。そのために実際に取り組んで頂いた院生諸君の苦労と努力は並大抵のものではなかったはずである。

有機リチウムばかりでなくリチウムチオレート⁷¹⁾ やパーオキシド⁷²⁾ などリチウムで活性化できる多彩な反応剤の不斉触媒反応が可能となってきている。金属錯体を用いる多くの触媒的不斉反応^{73,74)} の試みも進めているが全体図を記して紹介するに留めたい (Fig. 18)。

取り組んでくれた院生諸君に改めて感謝を申し上げますとともに益々のご活躍を期待する。はらはらしながらも見守ることに徹して自由な環境を提供して頂いた古賀憲司先生、激励し続けて頂いた故山田俊一先生と A. I. Meyers 先生に深く感謝する。生命に迫る新しい化学^{75,76)} の開拓に益々力を注ぎ激励に報いたいと思っている。

本研究は 21 世紀 COE プログラム「ゲノム科学

の知的情報基盤・研究拠点形成」を初めとする多くの助成を頂いて遂行したことを付記して感謝に代える。

REFERENCES

- 1) Tomioka K., *Synthesis*, 541–549 (1990).
- 2) Reich H. J., Green D. P., Medina M. A., Goldenberg W. S., Gudmundsson B. Ö., Dykstra R. R., Phillips N. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7201–7210 (1998).
- 3) Tomioka K., Kawasaki H., Yasuda K., Koga K., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3597–3601 (1988).
- 4) Nakajima M., Tomioka K., Iitaka Y., Koga K., *Tetrahedron*, **49**, 10793–10806 (1993).
- 5) Mckee B. H., Gilheany D. G., Sharpless K. B., *Organic Synthesis*, **70**, 47–53 (1991).
- 6) Tomioka K., Shindo M., Koga K., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8266–8288 (1989).
- 7) Robichaud A. J., Meyers A. I., *J. Org. Chem.*, **56**, 2607–2609 (1991).
- 8) Shindo M., Koga K., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8732–8733 (1992).
- 9) Hiroy T., Kambe N., Ogawa A., Miyoshi N., Murai S., Sonoda N., *Angew. Chem. Int. Ed.*

- Engl.*, **26**, 1187–1188 (1987).
- 10) Tomioka K., Okamoto T., Kanai M., Yamataka H., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1891–1892 (1994).
 - 11) Tomioka K., Shioya Y., Nagaoka Y., Yamada K., *J. Org. Chem.*, **66**, 7051–7054 (2001).
 - 12) Enders D., Reihold U., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1895–1946 (1997).
 - 13) Bloch R., *Chem. Rev.*, **98**, 1407–1438 (1998).
 - 14) Tomioka K., Sudani M., Shinmi Y., Koga K., *Chem. Lett.*, 329–332 (1985).
 - 15) Tomioka K., Inoue I., Shindo M., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6681–6684 (1990).
 - 16) Inoue I., Shindo M., Koga K., Tomioka K., *Tetrahedron*, **50**, 4429–4438 (1994).
 - 17) Inoue I., Shindo M., Koga K., Kanai M., Tomioka K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2527–2533 (1995).
 - 18) Tomioka K., Inoue I., Shindo M., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3095–3098 (1991).
 - 19) Inoue I., Shindo M., Koga K., Tomioka K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1603–1606 (1993).
 - 20) Taniyama D., Kanai M., Iida A., Tomioka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1705–1707 (1997).
 - 21) Taniyama D., Kanai M., Iida A., Tomioka K., *Heterocycles*, **46**, 165–168 (1997).
 - 22) Tomioka K., Satoh M., Taniyama D., Kanai M., Iida A., *Heterocycles*, **47**, 77–81 (1998).
 - 23) Denmark S. E., Stiff C. M., *J. Org. Chem.*, **65**, 5875–5878 (2000).
 - 24) Inomata K., Ukaji H., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **56**, 11–21 (1998).
 - 25) Kobayashi S., Ishitani H., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **56**, 357–367 (1998).
 - 26) Ukaji H., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **57**, 581–586 (1999).
 - 27) Itsuno S., Yanaka H., Hachisuka C., Ito K., *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 1341–1342 (1991).
 - 28) Soai K., Shibata T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **55**, 994–1005 (1997).
 - 29) Denmark S. E., Nicaise O. J.-C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 999–1004 (1996).
 - 30) Nakamura M., Hirai A., Nakamura E., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8489–8490 (1996).
 - 31) Taniyama D., Hasegawa M., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5533–5536 (2000).
 - 32) Hasegawa M., Taniyama D., Tomioka K., *Tetrahedron*, **56**, 10153–10158 (2000).
 - 33) Taniyama D., Hasegawa M., Tomioka K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 221–224 (1999).
 - 34) Sano T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **57**, 136–140 (1999).
 - 35) Kanai M., Nakagawa Y., Tomioka K., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **54**, 474–480 (1996).
 - 36) Tomioka K., Nagaoka Y., “Comprehensive Asymmetric Catalysis,” Vol. III Chap. 31, eds. by Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H., Springer-Verlag, Germany 1999.
 - 37) Iguchi M., Yamada K., Tomioka K., “Topics in Organometallic Chemistry. Lithium in Enantioselective Synthesis,” Springer, Germany 2003.
 - 38) Cooke M. P. Jr., *J. Org. Chem.*, **51**, 1637–1638 (1986).
 - 39) Tomioka K., Shindo M., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1739–1740 (1990).
 - 40) Shindo M., Koga K., Tomioka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1318–1321 (1999).
 - 41) Hattori T., Miyano S., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **55**, 121–131 (1997).
 - 42) Tomioka K., Shindo M., Koga K., *J. Org. Chem.*, **55**, 2276–2277 (1990).
 - 43) Shindo M., Koga K., Asano Y., Tomioka K., *Tetrahedron*, **55**, 4955–4968 (1999).
 - 44) Tomioka K., Shindo M., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 681–682 (1993).
 - 45) Asano Y., Iida A., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8973–8976 (1997).
 - 46) Asano Y., Iida A., Tomioka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 184–186 (1998).
 - 47) Park Y. S., Weisenburger G. A., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10537–10538 (1997).
 - 48) Kawasaki T., Kimachi T., *Tetrahedron*, **55**, 6847–6862 (1999).
 - 49) Tomooka K., Komine N., Nakai T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5513–5516 (1998).
 - 50) Manabe S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 737–738 (1997).
 - 51) Xu F., Tillyer R. D., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J., *Tetrahedron Asymmetry*, **9**, 1651–1655 (1998).
 - 52) Amurrio D., Khan K., Kündig E. P., *J. Org. Chem.*, **61**, 2258–2259 (1996).
 - 53) Ishimaru K., Monda K., Yamamoto Y., Akiba

- K., *Tetrahedron*, **54**, 727–734 (1998).
- 54) Asano Y., Yamashita M., Nagai K., Kuriyama M., Yamada K., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8493–8495 (2001).
- 55) Yamaguchi S., Kabuto K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 3033–3038 (1977).
- 56) Mizuno M., Kanai M., Iida A., Tomioka K., *Tetrahedron*, **53**, 10699–10708 (1997).
- 57) Mizuno M., Kanai M., Iida A., Tomioka K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2483–2484 (1996).
- 58) Oguni N., Miyagi Y., Itoh K., *Tetrahedron Lett*, **39**, 9023–9026 (1998).
- 59) Denmark S. E., Dorow R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 864–866 (1990).
- 60) Mizuno M., Fujii K., Tomioka K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **37**, 515–517 (1998).
- 61) Kumamoto T., Koga K., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 753–755 (1997).
- 62) Arai S., Hamaguchi S., Shioiri T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2997–3000 (1998).
- 63) Iguchi M., Tomioka K., *Organic Lett.*, **4**, 4329–4331 (2002).
- 64) Fujieda H., Kanai M., Kambara T., Iida A., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2060–2061 (1997).
- 65) Kambara T., Hussein M. A., Fujieda H., Iida A., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9055–9058 (1998).
- 66) Hussein M. A., Iida A., Tomioka K., *Tetrahedron*, **55**, 11219–11228 (1999).
- 67) Tomioka K., Fujieda H., Hayashi S., Hussein M. A., Kambara T., Nomura Y., Kanai M., Koga K., *Chem. Commun.*, 715–716 (1999).
- 68) Kambara T., Tomioka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 720–721 (1999).
- 69) Kambara T., Tomioka K., *J. Org. Chem.*, **64**, 9282–9285 (1999).
- 70) Doi H., Sakai T., Iguchi M., Yamada K., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2886–2887 (2003).
- 71) Nishimura K., Tomioka K., *Yakugaku Zasshi*, **123**, 9–18 (2003).
- 72) Tanaka Y., Nishimura K., Tomioka K., *Tetrahedron*, **59**, 4549–4556 (2003).
- 73) Kuriyama M., Nagai K., Yamada K., Miwa Y., Taga T., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8932–8939 (2002).
- 74) Fujihara H., Nagai K., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12055–12056 (2000).
- 75) Tomioka K., Sumiyoshi T., Narui S., Nagaoaka Y., Iida A., Miwa Y., Taga T., Nakano M., Handa T., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11817–11818 (2001).
- 76) Sumiyoshi T., Nishimura K., Nakano M., Handa T., Miwa Y., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12137–12142 (2003).