

報告番号	※ 甲 第 10591 号
------	---------------

主論文の要旨

論文題目 Enantioselective Diels–Alder Reaction Catalyzed by Chiral Ammonium Salts: The Synthetic Applications and the Design of New Dienophiles
 (キラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的Diels–Alder反応：合成的応用と新規ジエノフィルの開発)

氏名 山田 浩貴

論文内容の要旨

本研究では、当研究室で開発したキラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的なDiels–Alder反応における、合成的応用と新規ジエノフィルの開発を行った。

隣接位に不斉第四級炭素を持つ含ヘテロ原子化合物は、様々な天然物や生物活性物質の鍵合成中間体に含まれる重要な骨格である。

その効率的な合成法の一つに、 α 位にヘテロ原子が置換したアクロレインを求ジエン体を用いるエナンチオ選択的Diels–Alder反応を挙げることができる。当研究室では、L-フェニルアラニンとL-ロイシンのジペプチドから誘導したキラル脂肪族第一級アミン触媒**1**を用いて、二種類の α -ヘテロ置換型アクロレインである α -(アシロキシ)アクロレイン**2**と α -(ジアシルアミノ)アクロレイン**3**を求ジエン体としたエナンチオ選択的Diels–Alder反応の開発に世界に先駆けて成功している(図1)。それぞれのDiels–Alder付加体は、重要な抗生物質の一つであるプロスタグランジンや合成の難しい人工アミノ酸の鍵合成中間体である。触媒の第三級アンモニウムプロトンとジエノフィルのアシル基との間の水素結合が、遷移状態のコンホメーションを安定化するため、高いエナンチオ選択性の発現にはアシル基の構造と塩基性が重要であると考えられる(図2)。一方で、これまでに開発された反応系は対応するジエン、ジエノフィルが限られており、さらなる反応系の拡大が可能であると考え研究を遂行した。

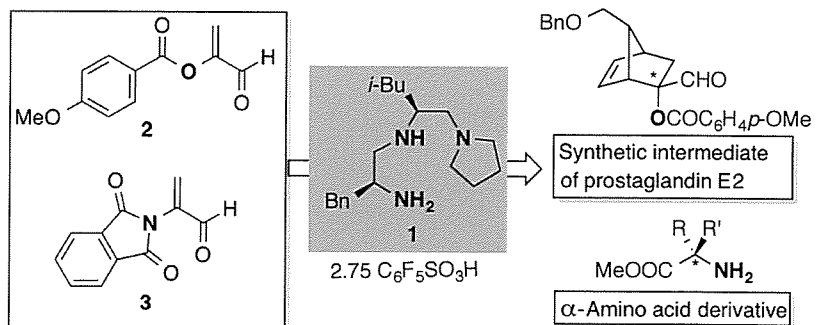


図1: α -ヘテロ置換型アクロレインのエナンチオ選択的Diels–Alder反応

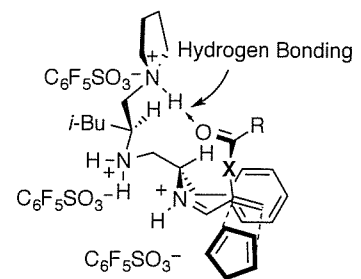


図2: 予想される遷移状態

1. キラル有機アンモニウム塩触媒を用いた1,2-ジヒドロピリジンと α -(アシロキシ)アクロレインによるエナンチオ選択的Diels-Alder反応

イソキノクリジン骨格は天然物に含まれる重要な骨格であり、キラルなイソキノクリジン骨格は様々なアルカロイドへと変換できる有用な前駆体であるため、その合成法の開発は重要な研究課題となる。

キラルなイソキノクリジン骨格の効率的な構築法の一つに1,2-ジヒドロピリジンをジエンとしたエナンチオ選択的Diels-Alder反応を挙げるができる(図3)。これまでに1,2-ジヒドロピリジンを用いたエナンチオ選択的Diels-Alder反応はいくつか報告されているものの、 α -酸素置換型のジエノフィルと1,2-ジヒドロピリジンによるDiels-Alder反応は対応する付加体が様々な生物活性物質への誘導が可能であるにもかかわらず、そのエナンチオ選択的Diels-Alder反応の報告例はなかった。そこで今回これまでの知見を生かし、当研究室で開発されたキラル第一級アンモニウム触媒を用いて、 α -(アシロキシ)アクロレインと1,2-ジヒドロピリジンによるエナンチオ選択的Diels-Alder反応を行い、生物活性物質の鍵合成中間体の効率的合成法の開発を行った。

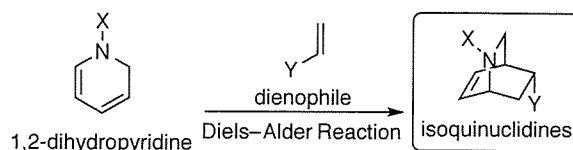


図3: 1,2-ジヒドロピリジンを用いたDiels-Alder反応

まず始めにキラル脂肪族第一級アンモニウム塩触媒1を用いて、 α -(アシロキシ)アクロレイン2と1,2-ジヒドロピリジン4によるエナンチオ選択的Diels-Alder反応について検討を行った。その結果、対応するendo付加体を最高95%eeと高いエナンチオ選択性で得ることができた。同時に1,2-ジヒドロピリジンの基質一般性についても検討を行ったところ、4位に置換基を持つ1,2-ジヒドロピリジンについて高いエナンチオ選択性で目的とする付加体を得ることができた(図4)。

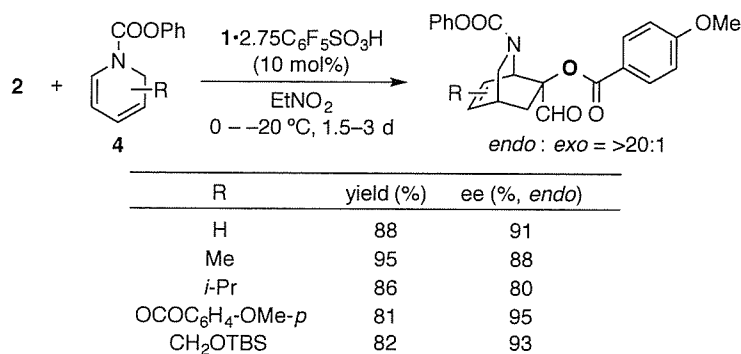


図4: 1,2-ジヒドロピリジンと α -(アシロキシ)アクロレインを用いたエナンチオ選択的Diels-Alder反応

まず始めにキラル脂肪族第一級アンモニウム塩触媒1を用いて、 α -(アシロキシ)アクロレイン2と1,2-ジヒドロピリジン4によるエナンチオ選択的Diels-Alder反応について検討を行った。その結果、対応するendo付加体を最高95%eeと高いエナンチオ選択性で得ることができた。同時に1,2-ジヒドロピリジンの基質一般性についても検討を行ったところ、4位に置換基を持つ1,2-ジヒドロピリジンについて高いエナンチオ選択性で目的とする付加体を得ることができた(図4)。

1,2-ジヒドロピリジンを用いたDiels-Alder反応を鍵とする Reserpin の合成は、その有用性の高さにも関わらず、アキラルな合成法に留まっている。そこで、本反応系で得られた付加体5に対して、塩基性条件下での酸化を試みた。その結果、中程度の収率ながらワンポットで三カ所の官能基変換が可能であることを見出し、三級アルコールをアセチル化することで Reserpin の鍵合成中間体6を合成した(図5)。

続いて、Catharantin の鍵合成中間体の短

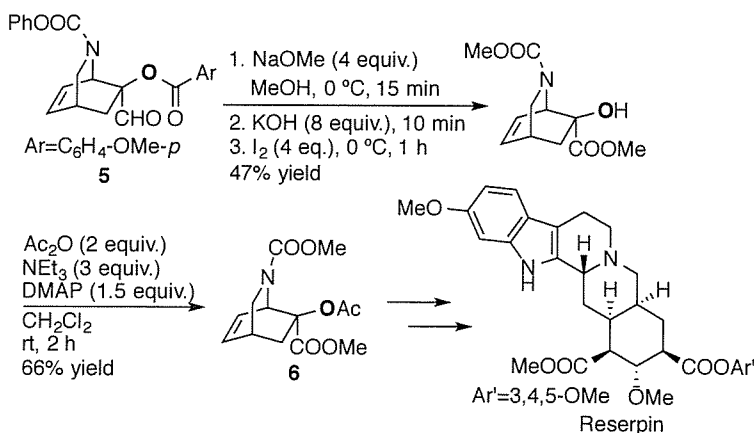


図5: Diels-Alder付加体5を用いた鍵中間体6への誘導

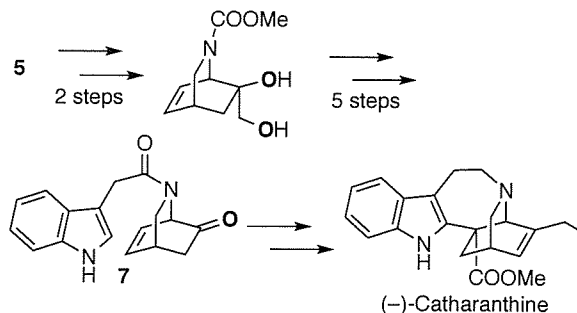


図6: Diels-Alder付加体5を用いた鍵中間体7への誘導

工程合成法の開発を行った。既存の中間体であるキラルなイソキヌクリジン-7-オン7の合成法は、*N*-Cbz-L-serinから15段階必要である。本反応系で得られた付加体はジオールへの変換が容易であり、過ヨウ素酸によるジオールの酸化を行い高収率で、目的とするイソキヌクリジン-7-オン7をDiels-Alder付加体から7段階で合成することができた。また同時に、旋光度によって絶対立体配置を決定した(図6)。

2. α -ヘテロ原子置換型 β -アルキルアクロレインによるエナンチオ選択的Diels-Alder反応

β 位に置換基を持つ α -ヘテロ原子置換型アクロレインによるDiels-Alder付加体は不斉第四級炭素の隣接位に新たに不斉点を持つ含ヘテロ原子化合物である(図7)。同様の構造がテトロドトキシンを始めとする天然物や医薬品の鍵合成中間体に含まれ、これらの短段階合成法を実現するための有用な反応である。

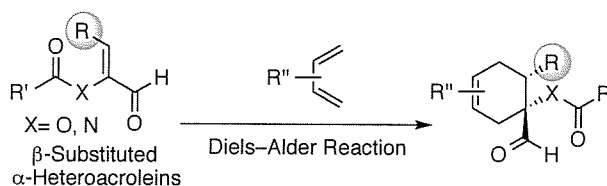


図7: β -置換型- α -ヘテロアクロレインによるエナンチオ選択的Diels-Alder反応

しかしながら、 β 位に置換基を持つ α -ヘテロ原子置換型アクロレインは三置換ビニルエーテル及びエナミン構造のために立体選択的に合成することが大変困難な化合物である。さらに、従来の β 位無置換の α -ヘテロ置換型アクロレインの合成法が適用できないため新たな合成法の開発が必要となった。

そこでまず、 β 位に置換基をもつ α -(カルバモイロキシ)アクロレイン9の合成法の開発を行った。新たなアシロキシ基として適度な塩基性度を持つカルバモイロキシ基に注目した。新規求ジエン体の α -(カルバモイロキシ)アクロレイン9は、アリルカルバマート8を出発物質とし、*Z*体選択的なビニルカルバマートへの異性化反応を行った後、 α 位にホルミル基を導入することで合成できた。この合成法によりの β 位にシリルエーテルやオレフィンなどの官能基を持つ求ジエン体を合成が可能である。

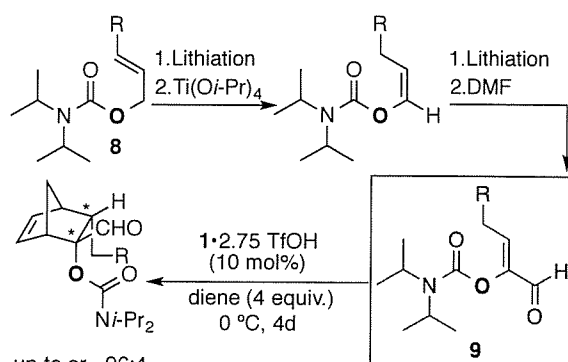


図8: 異性化反応を鍵とする α -(カルバモイロキシ)アクロレイン9の合成法とエナンチオ選択的Diels-Alder反応

また、シクロペンタジエンとのDiels-Alder付加体を最高92%eeで得ることができた(図9)。

続いて、 β 位に置換基をもつ α -(ベンゾイルアミノ)アクロレイン12の設計を行った(図5)。アミノ基の保護基として還元条件に耐性のあるBoc保護されたグリシメチルエステルを出発物質として選択した。Horner-Emmons反応を行うことで*Z*体選択的に β 位に置換基を導入し、エステルを還元

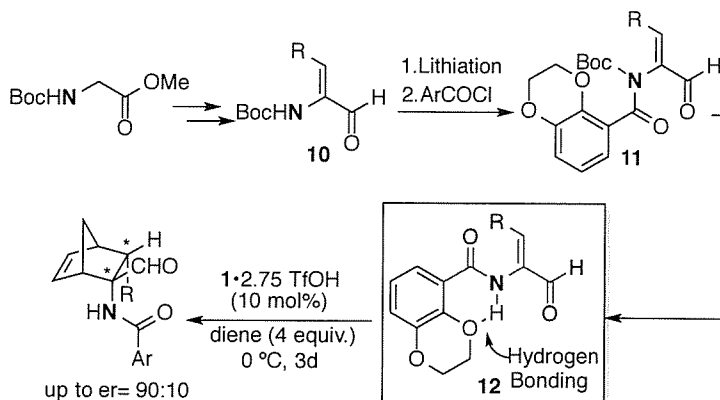


図9: アリル化反応を鍵とする α -(ベンゾイルアミノ)アクロレイン7の合成法とエナンチオ選択的Diels-Alder反応

プロトンのリチオ化する事でベンゾイルを付加し、アミド11とした後に酸性条件でBocを脱保護して目的とする生成物を得る事ができた。このようにして得られたアクロレインを用いてDiels-Alder反応を行ったところ α -(ベンゾイルアミノ)アクロレイン12のベンゾイル部位のオルソ位にアルコキシ基がある場合に、そのアルコキシ基は隣接するアミドプ

ロトンと水素結合を形成し、Diels–Alder反応において付加体の収率とジアステレオ選択性が向上することを見出した。

3. α -(アシルチオ)アクロレインによるエナンチオ選択的Diels–Alder反応

これまでに、隣接位に不斉第四級炭素を持つ含硫黄化合物の触媒的合成法についてはいくつか報告されている。しかし、その合成法の多くはチオエーテル構造を構築するものであり、生成物からチオール

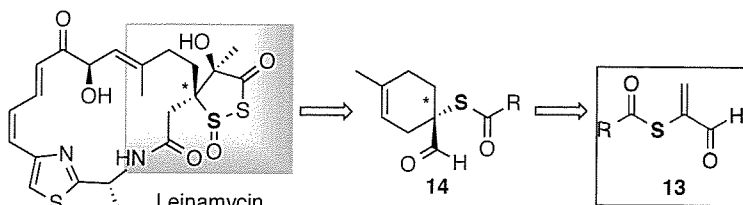


図10: α -(アシルチオ)アクロレイン13を用いたエナンチオ選択的Diels–Alder 反応の有用性

への変換はきわめて困難である。そのため、合成法として汎用性に欠けるという問題がある。一方で、 α -(アシルチオ)アクロレイン13から合成されるDiels–Alder付加体14はアシル基を除去することで光学活性第三級チオールに容易に変換することができるため有用な合成中間体である。また、隣接位に不斉第四級炭素を持つ含硫黄化合物は抗腫瘍性物質であるレイナマイシンを始めとし、様々な天然物や医薬品の鍵合成中間体に含まれる重要な骨格である。レイナマイシンの鍵合成中間体はイソプレンとのDiels–Alder付加体より誘導できると期待される (図10)。

まず始めに、これまでの知見を基にアシル基としてベンゾイル基に注目し、 α -(ベンゾイルチオ)アクロレイン15を用いて2,3-ジメチルブタジエンとのDiels–Alder反応の検討を行った。その結果、ベンゾイル基の4位に電子供与性の置換基を導入するとエナンチオ選択性の向上がみられたが、これらの求ジエン体は溶解性に乏しく反応性に問題があるため、新たなアシル基の開発が必要になった(図11)。

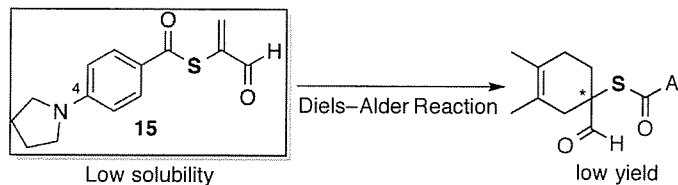


図11: α -(ベンゾイルチオ)アクロレイン14のDiels–Alder 反応

そこで、新たな求ジエン体として溶解性が高く、アシル基の電子供与性の高い α -(カルバモイルチオ)アクロレイン15を設計した。この化合物は既知の化合物であるビス(カルバモイル)ジスルフィド16に対して、 α -ブロモアクロレイン17のアセタール保護体から合成したビニルリチウム18を付加させ、アセタールを脱保護することで合成することができた(図8)。この合成法により β 無置換および β 置換型のアクロレインの両方を合成することができた。次いで、シクロペンタジエンとのDiels–Alder反応を検討した結果、期待通り求ジエン体の溶解性が向上し収率を改善することができた。また、目的とする付加体が最高92%eeで得られた。また、カルバモイル基は良好な収率で還元的に除去し、アセチル基へと変換した。

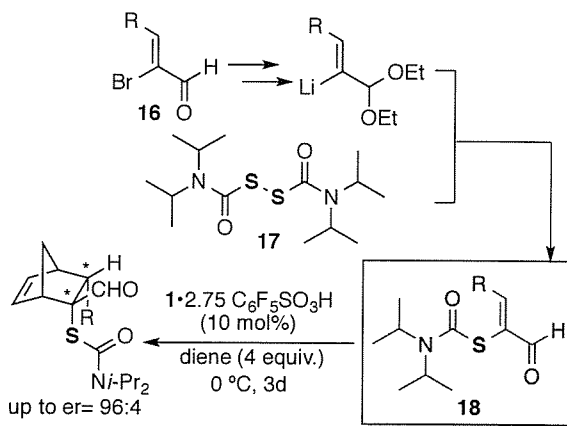


図8: 開裂反応を鍵とする α -(カルバモイルチオ)アクロレイン18の合成法とエナンチオ選択的Diels–Alder 反応