

報告番号	甲 第 11448 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Development of Enantioselective
Cyano-Alkoxyacylation Induced by
Brønsted Acid–Lewis Base Cooperative
Catalysts**
 (ブレンステッド酸–ルイス塩基協奏型触媒を用いたエナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応の開発)

氏 名 小倉 義浩

論文内容の要旨

第1章 序論

高効率で環境調和型の物質変換反応が求められる現代において、有機触媒による化学反応は高価な希少金属元素を用いないため元素戦略の観点から注目を集めている。中でも不斉炭素–炭素結合形成反応として有効な不斉シアノ化反応は、生成物の有用性からこれまでも数多くの研究が行われて来た。例えば、シアノ化反応で導入されるシアノ基は様々な化合物への変換が容易であるため、医薬品などの有用化合物への合成中間体として様々な利用がなされている。特に、イミノ基に対するシアノ化反応はストレッカー反応として知られており、生成物である α -アミノニトリルのシアノ基を加水分解することで α -アミノ酸を合成可能であるため少量から工業プロセスまで多くの実用例が存在する。また、ケトンやアルデヒドなどのカルボニル化合物へのシアノ化反応も合成中間体として有用なシアノヒドリンを生成物として与えるため多くの研究がなされている。一方で、これまでの研究の多くはシアノ化剤として高毒性なシアン化水素や、湿気に対して不安定なトリメチルシリルシアニド (図 1 左) を用いており、より安全で取り扱い易い試薬を用いた効率的な不斉シアノ化反応の開発が求められている。

これらの問題を解決するための一つの手法として、シアノ蟻酸エステルを用いたシアノ

アルコキシカルボニル化反応が注目を集めている (図 1 右)。シアノ蟻酸エステルは水や空気に対して安定であり取り扱いやすだけでなく、反応生成物として生じるシアノヒドリンエステルはシアノヒドリンそのものや、シアノヒドリンシリルエーテルに比べて安定であるという特徴を有しており、有用な合成中間体として期待できる。

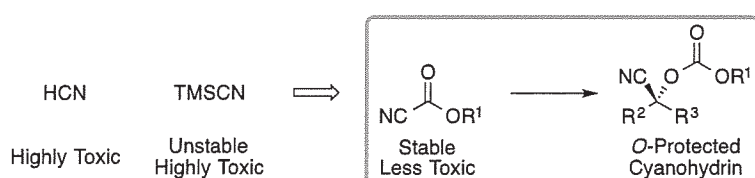


図 1: シアノ蟻酸エステルの有用性

これまでに報告された不斉触媒によるシアノアルコキシカルボニル化反応は、反応性が高いアルデヒドやアセトフェノン類などの単純な基質に対して有効であり、真に有用な化合物を効率的に合成するための手法としては未だ改良の余地が残されていた。基質一般性を拡大するにはさらなる触媒活性の向上が必要であり、また様々な官能基を持つ基質にも適応可能な優れた基質認識能を持つ触媒の開発が必要である。

このような研究背景の下、私は Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒を用いたエナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応の開発を行った。

第 2 章では Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒の設計と、イサチン類のエナンチオ選択的シアノエトキシカルボニル化反応、及びその反応機構と不斉認識について、第 3 章では α -ケトエステル類のエナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応について記述している。

第 2 章 Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒を用いたイサチン類のエナンチオ選択的シアノエトキシカルボニル化反応

植物から単離されるオキシインドールアルカロイドには生物活性を有するものが数多く報告されている。これらのオキシインドールアルカロイドを効率合成するための手法としてイサチン類の不斉変換反応が数多く開発されてきた (図 2 左)。しかし、これらの研究にも関わらず、有用と考えられるイサチン類に対するシアノ化反応は未だ報告されていない (図 2 中央)。そこで、私は安定で扱いやすいシアノ化剤を用いたイサチン類のエナンチオ選択的シアノ化反応と、シアノ化反応を鍵とするオキシインドールアルカロイドの効率合成を目指し研究を行った。

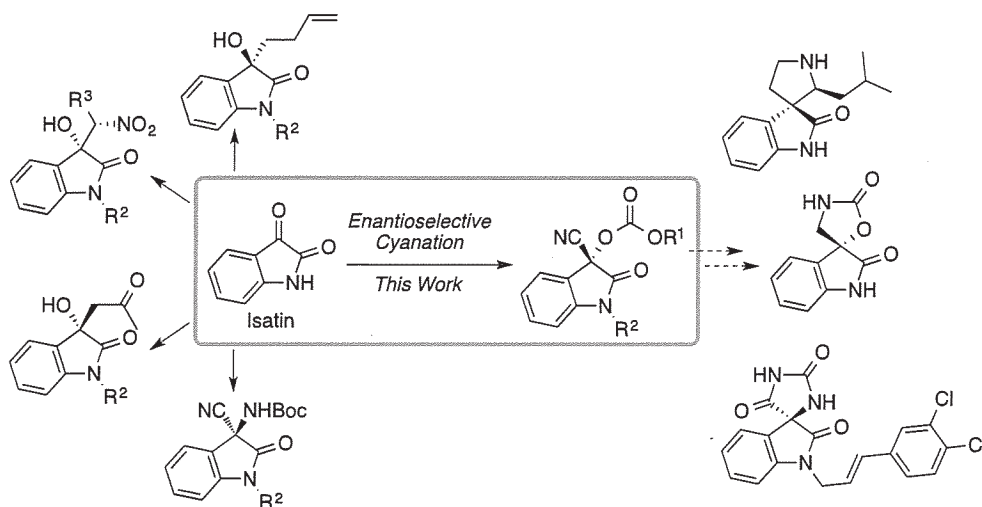


図2: イサチン類を基質とする不斉反応

研究初期において、イサチン類のシアノ化反応が平衡過程であり不安定なオキシアニオン中間体を経るため、逆反応が優位に進行してしまうことが明らかになった (図3左)。反応を円滑に進行させるためには、このオキシアニオン中間体を反応系中で水素結合などを用いて一時的に安定化する必要があると推測された (図3中央、右)。

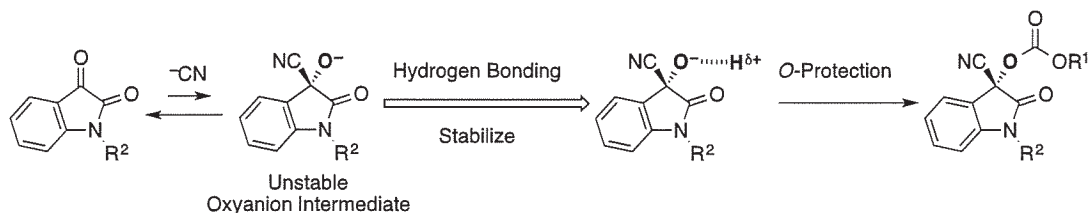


図3: イサチン類のシアノ化反応

一般に、強塩基である第三級アルコキシドの不安定中間体を一時的に捕捉・安定化することは困難であると考えられる。一方で、生体反応においては、生体触媒である酵素のオキシアニオンホールと呼ばれる領域において、オキシアニオン中間体が水素結合によって安定化されることが分かっている (図4中央)。そこで、私は安定で低毒性なシアノ蟻酸エチルをシアノ化剤として用いることができる Deng らによって報告された Lewis 塩基有機触媒 (図4左) と、酵素のオキシアニオンホールを組み合わせた Brønsted 酸・Lewis 塩基協奏型触媒 (図4右) を設計することでイサチン類に対するエナンチオ選択的シアノ化反応を達成できると考えた。

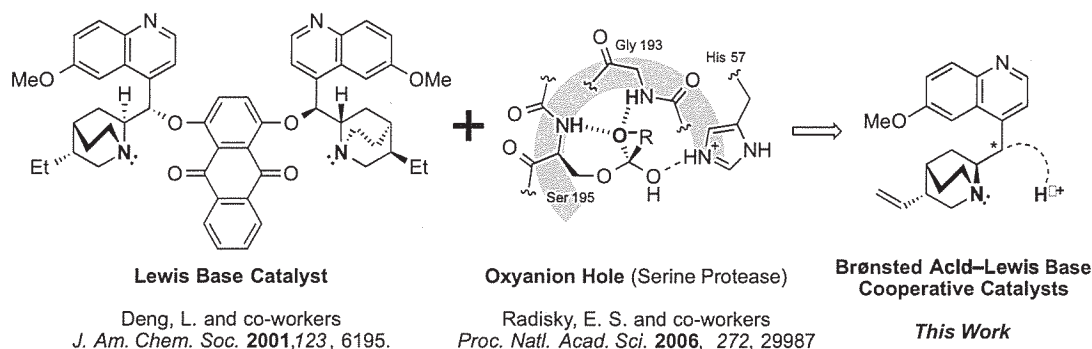


図 4: Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒の設計

検討の結果、下図に示す 3 つの Brønsted 酸部位を有する酸・塩基協奏型触媒が高い触媒活性とエナンチオ選択性を示すことを見出した。さらに、*p*-ニトロベンジル基 (PNB 基) がイサチン類のアミド部位の保護基として有用であること、反応系中に少量のメタノールを添加剤として加えることで反応が加速されることを見出した (図 5)。

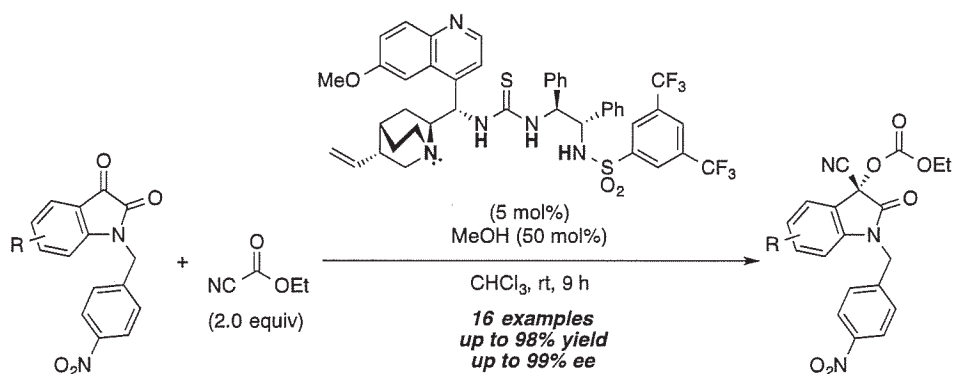


図 5: イサチン類のエナンチオ選択的シアノエトキシカルボニル化反応

さらに、反応機構の解明により触媒の役割を明らかにした。反応速度測定から、本反応の律速段階はオキシアニオンがカルボニル基を捕捉する二段階目であり、一段階目のシアノ化は速い平衡過程であることが明らかになった。この結果から、各触媒複合体イオン対の安定性を計算化学によって求めた結果、本触媒が (*R*) 体を認識し、選択的に捕捉していることが分かった。本結果は、カルボニルの面認識ではなく、中間体の不斉認識により高い選択性を発現するこれまでにない反応機構を示唆している (図 6)。

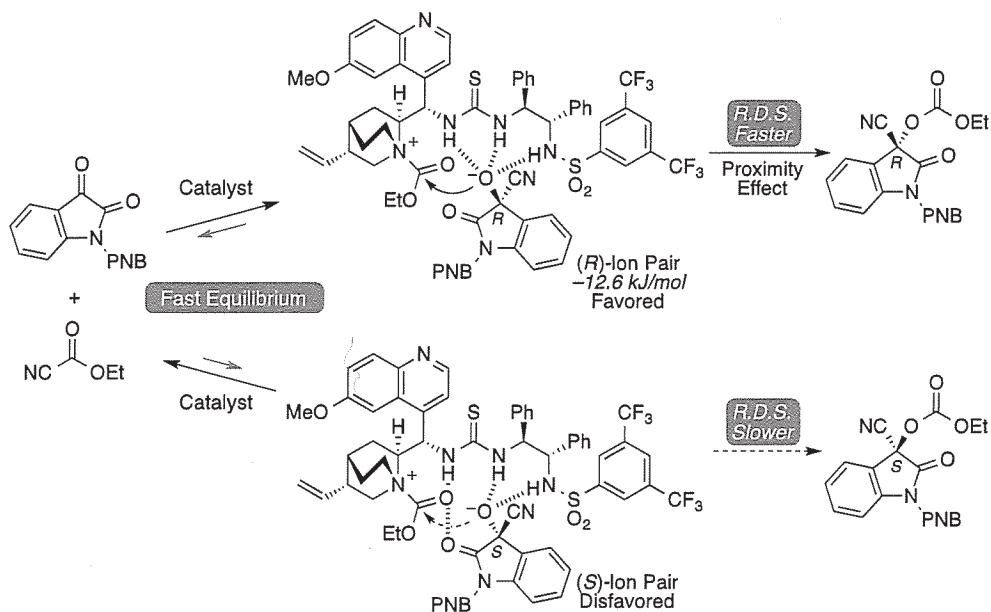


図 6: 想定される反応機構

最後に得られた生成物の有用化合物への変換を試みた。反応生成物から新規脱保護法による PNB 基の脱保護と、ニトリル基の選択的還元反応を経て、生物活性スピロオキシインドールの合成に成功した (図 7)。

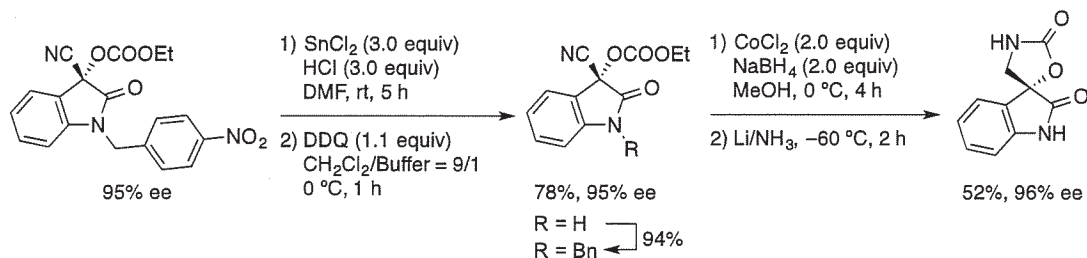


図 7: PNB 基の脱保護と生物活性スピロオキシインドールへの誘導

第3章 Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒を用いた α -ケトエステル類のエナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応

第 2 章でのイサチン類のシアノエトキシカルボニル化反応における反応機構と鍵となる認識機構の解明により、新たな基質への展開が可能になると考え、 α -ケトエステルへの展開を試みた。

鍵となるオキシアニオン中間体と触媒との水素結合相互作用を想定し、従来までの触媒

から Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒の再設計を行った。その結果、嵩高い(9-アントラセニル)メチル基を有する α -ケトエステルに対して、下図に示すスクワリン酸アミドを Brønsted 酸部位として有する触媒が高いエナンチオ選択性で目的生成物を与えることを見出した。本反応の反応機構もイサチン類の時と同様にアニオン中間体の認識によってエナンチオ選択性が発現していることが分かっている。

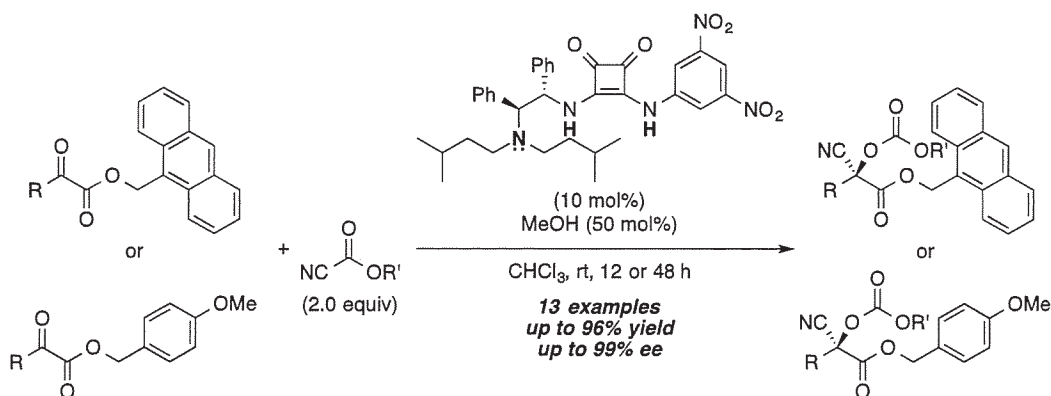


図 8: α -ケトエステル類のエナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応

最後に反応生成物の有用化合物への変換を行った。 α -ケトエステルの反応生成物から Parkins' 触媒を用いた高ニトリル選択的加水分解反応を見出し、Alloc 基の脱保護や、生物活性物質として期待できるオキサゾリジンジオン骨格への環化反応に成功している (図 9)。

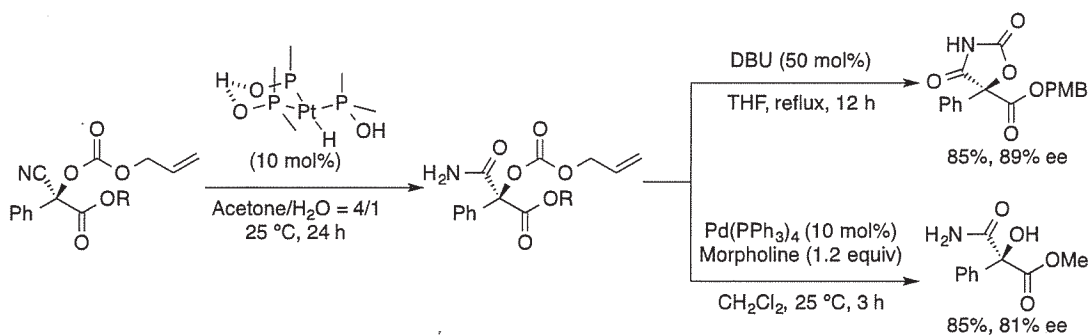


図 9: Alloc 基の脱保護とオキサゾリジンジオン骨格への誘導

結論

以上のように、私はオキシアニオンホールとしての機能を有する Brønsted 酸-Lewis 塩基協奏型触媒の設計により、イサチン類及び α -ケトエステル類の高エナンチオ選択的シアノアルコキシカルボニル化反応に成功した。イサチン類への直截的エナンチオ選択的シアノ化反応は世界初の報告であり、未だにこの方法しか存在しない。また、高ニトリル選択的変換反応を利用し、各反応生成物を有用化合物へと誘導することにも成功した。