

報告番号	甲 第 12282号
------	------------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Enantioselective Cyanation of Ketones and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxides**  
(キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いるケトン及び $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノ化反応)

氏 名 山川 勝也

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 第1章 序論

カルボニル化合物のシアノ化反応は、最も重要な炭素-炭素結合形成反応の 1 つである。得られる光学活性 $\alpha$ -シアノヒドリンは、カルボン酸やエステル、アミド、アミンなどに容易に変換できるため、合成上重要な化合物である。特に、ケトン由来の光学活性 $\alpha$ -シアノヒドリンは、医薬品や天然物に多く含まれる第四級不斉炭素を有しており、キラルビルディングブロックとしての合成価値が高い。しかし、ケトンのエナンチオ選択的シアノ化反応の開発例は限られている。その理由は 2 つある。第一に、ケトンはアルデヒドに比べて立体的および電子的要因により反応性が低いため、反応性を高める適切な触媒が必要である。第二に、ケトンのエナンチオ面制御がアルデヒドに比べて困難なため、より精密な不斉触媒の設計が必要である。

これまでに、ケトンのエナンチオ選択的シアノ化反応がいくつか開発され、特にケトンとシアノ化剤を二重活性化する Lewis 酸-Lewis 塩基複合型触媒が高い触媒活性を示した。しかし、基質適応範囲や反応時間、スケールアップの点で開発の余地が未だに残っていた。これらの問題の原因の一つは、シアノ化剤であるトリメチルシリルシアニドの反応性の低

さによると考えられる。トリメチルシリルシアニドを活性化する手法として、トリメチルシリルシアニドとリチウム(I)塩触媒(LiX)に代表される Lewis 塩基触媒により生成する 5 配位シリカートがよく知られており、5 配位シリカートを用いたアルデヒドやケトン、イミン由来の $\alpha$ -シアノヒドリンのラセミ体合成法が報告されている。

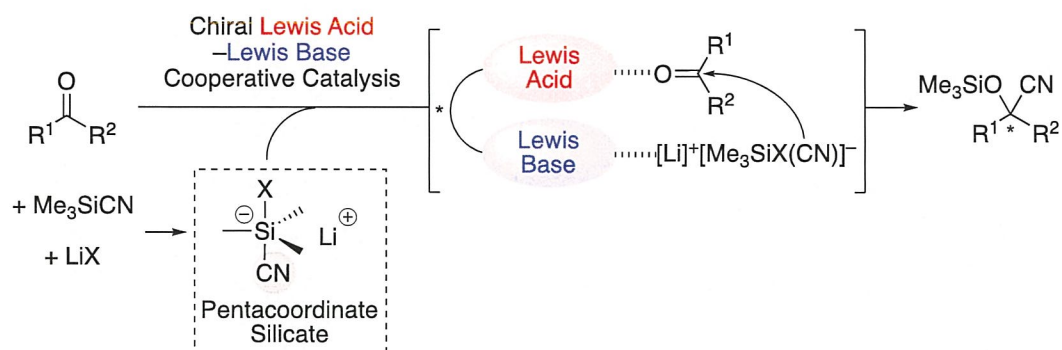


図 1. キラル Lewis 酸-Lewis 塩基複合型触媒と 5 配位シリカートを用いたケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応

そこで、著者はリチウム(I)塩に由来する 5 配位シリカートと適切なキラルリチウム(I)Lewis 酸-Lewis 塩基複合型触媒を用いれば、従来の触媒より触媒活性が向上すると期待した(図 1)。触媒の設計では、ケトンを活性化できる酸性度を持ちつつ、高い塩基性を有する 5 配位シリカートにより中和失活しない適切な Lewis 酸性部位の設計が重要である。従って、従来の Lewis 酸性度の高いランタノイドや前周期遷移金属などの金属塩触媒は適用できない。また、配位子と中心金属が解離しないような構造的に安定性を保持した Lewis 塩基部位の設計も必要である。アルカリ金属の中でもリチウムは高い共有結合性を有しているため、Lewis 塩基性の強い配位子と安定な錯体を形成する。実際、これまでにキラルリチウム(I)Lewis 酸-Lewis 塩基複合型触媒を用いるカルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノシリル化反応が開発されている。当研究室では、Kagan らが開発したキラルリチウム(I)ビナフトラート触媒 **1**(図 2 左)をもとに、第 1 世代のキラルリチウム(I)ビナフトラート触媒 **2**を用いたアルデヒドの高エナンチオ選択的シアノシリル化反応を開発済である(図 2 中)。本触媒の会合を防ぐ水やアルコールの配位子効果により、反応性が劇的に向上することを見出した。しかし、触媒 **2** はケトンには適応できなかった。さらに、当研究室は第 2 世代のキラルリン酸リチウム(I)塩触媒 **3** を用いたケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応を開発済である(図 2 右)。しかし、基質適応範囲が狭い上、エナンチオ選択性が中程度に留まっていた。

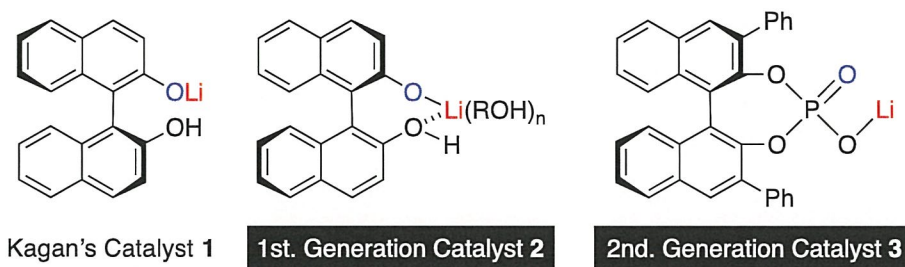


図 2. カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノシリル化反応に有効なキラルリチウム(I)塩触媒

## 第 2 章

このような背景のもと、著者はリチウム(I)塩に由来する高活性 5 配位シリカートを鍵とするケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応に有効な新規 Lewis 酸-Lewis 塩基複合型キラルリチウム(I)塩触媒の開発を行った。この際、アルデヒドと一部のケトンに有効であった触媒 2 及び 3 の設計をもとにして、第 3 世代の触媒 4 を設計した(図 3)。すなわち、触媒 4 は第 1 世代触媒 2 のフェノキシド部位と第 2 世代触媒 3 のホスホリル部位を組み合わせた構造を持つ。触媒 4 はリチウム中心、ホスホリル部位およびフェノキシド部位によって 6 員環を形成し、触媒構造を安定化する鍵となる。さらに、触媒 4 と高活性 5 配位シリカートをを用いることで、反応性の向上を期待した。

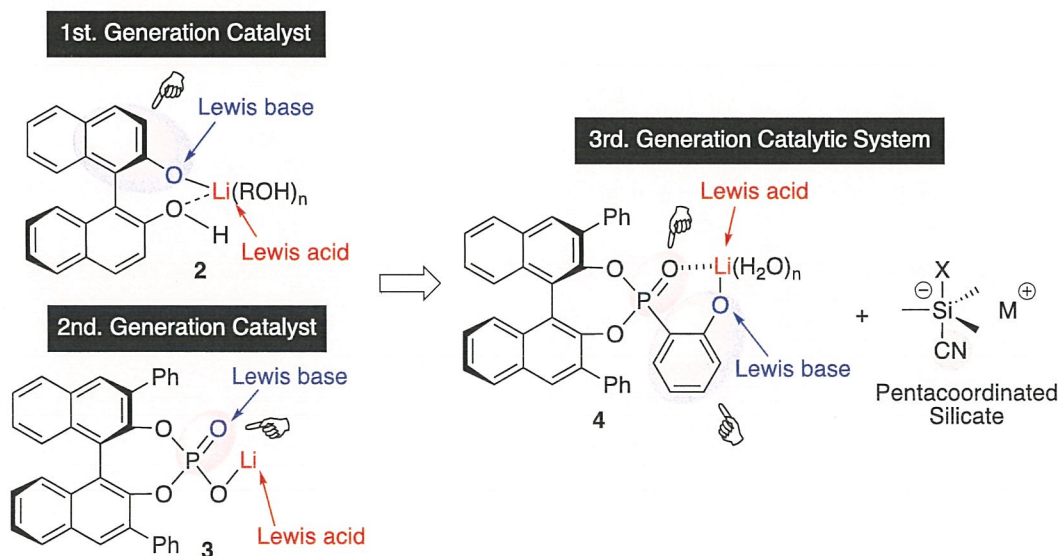


図 3. 5 配位シリカートをを用いたキラル Lewis 酸-Lewis 塩基複合型触媒 4 の設計

第 2 章では、触媒 **4** を用いるケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応について記述した(図 4)。幅広い基質に対して短時間(2~9 時間)で高収率、高エナンチオ選択的に生成物が得られ、最高 30 グラムスケールでの適用も可能であった。さらに、(+)-13-hydroxyisocyclocelabenzine の鍵中間体を光学的に純粋に得た(図 5)。ESI-MS 分析や NMR 実験、コントロール実験から、トリメチルシリルシアニドとシアン化リチウムから系中で生成した 5 配位シリカートが触媒 **4** に配位した錯体が触媒活性種だと考えられる。

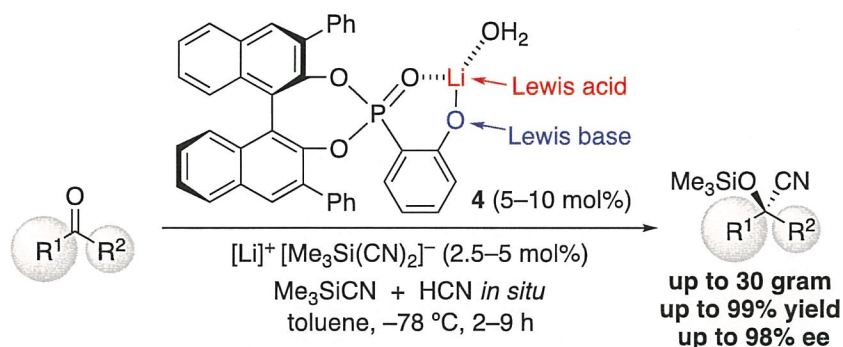


図 4. キラルリチウム(I)触媒 **4** と 5 配位シリカートを用いたケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応

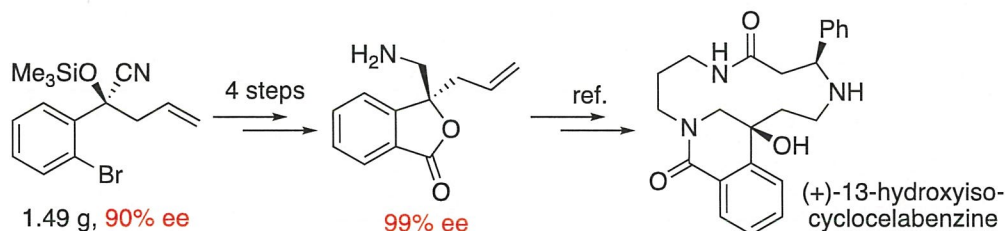


図 5. (+)-13-hydroxyisocyclocelabenzine の鍵中間体への変換

### 第 3 章

$\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応によって得られる光学活性  $\beta$ -シアノカルボニル化合物は、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)を含む種々な天然物や医薬品の重要な合成鍵中間体である。しかし、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物はケトンと同様に反応性が低い上、配位点であるカルボニル基から遠隔の  $\beta$  位でのエナンチオ面認識が困難なため、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応の開発例は未だ限られている。こうした中、既にいくつかの研究グループにより、1,2-シアノ化反応に有効だったキラル酸塩基複合型触媒は  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応にも有効であることが報告されている。

そこで、著者は第 2 章のケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応に有効だった Lewis 酸-Lewis 塩基複合型キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒 **4** を用いる  $\alpha,\beta$ -不

飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応を試みた。反応条件を検討した結果、触媒 **4** は  $\alpha,\beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールのエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応に有効であることがわかった(図 6)。 $\beta$ 位に様々な置換基を有する基質に対して、高収率、高エナンチオ選択的に生成物が得られる上、グラムスケールでの適用も可能であった。さらに、得られた生成物を変換し、様々な生物活性物質の基礎骨格となるキラルコハク酸ジエステルや GABA 受容体作動薬である (*R*)-Baclofen や (*S*)-Pregabalin、細胞分化の自己調節因子として働く A-factor の鍵中間体である (*S*)-Paraconic acid の合成にも成功した(図 7)。

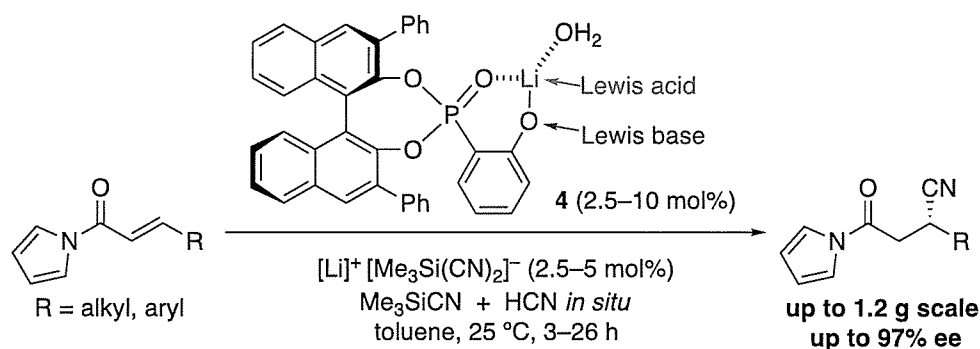


図 6. キラルリチウム(I)触媒 **4** と 5 配位シリケートを用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールのエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応

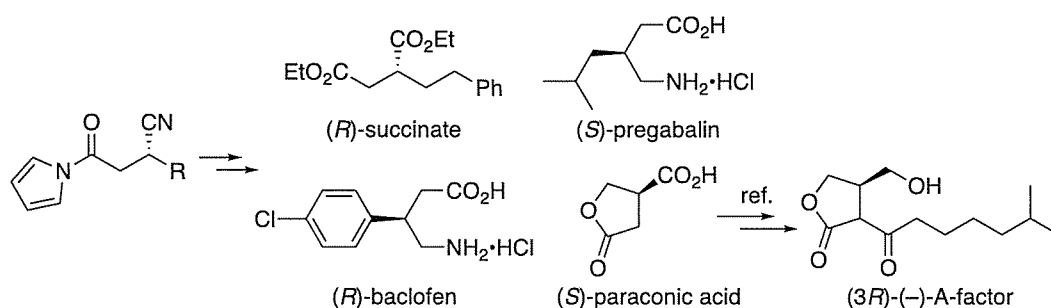


図 7. 生物活性物質への変換

## 結論

以上のように、著者はリチウム(I)塩に由来する 5 配位シリケートを鍵とする Lewis 酸–Lewis 塩基複合型キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒 **4** を用いて、開発例の限られているケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応及び  $\alpha,\beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールのエナンチオ選択的 1,4-シアノ化反応を開発した。本触媒システムは、キラルホスホリルフェノールとリチウム源である *n*-BuLi または LiOH、トリメチルシリルシアニド、水から系中でキラルリチウム(I)触媒 **4** 及び 5 配位シリケート双方を調製することで高い触媒活性を示した。本触媒は、幅広い基質に有効で、目的生成物を高収率、高エナンチオ選択的に得た。また、グラムスケール合成や様々な生物活性化合物への誘導に成功した。