

研究課題別評価

1 研究課題名: 遷移状態相補的反応場の設計と不斉触媒化

2 研究者氏名: 金井求

グループメンバー: 吉川直樹(平成14年4月1日～8月31日)

市川英子(平成15年4月1日～平成16年8月31日)

加藤信樹(平成15年4月1日～平成17年3月31日)

3 研究の狙い:

合成的に極めて強力な方法論であるケイ素やホウ素で活性化された求核剤(TMSCN, アリルシラン、アリルボラン、ケテンシリルアセタール等)を用いるケトンやケトイミンに対する polar な遷移状態を経る求核付加反応を、遷移状態に相補的な静電的および立体的なポテンシャル空間を人工分子によって構築することで不斉触媒化することを研究の狙いとした。

4 研究成果:

4-1. 不斉チタン触媒を用いたケトンに対する不斉シアノシリル化反応の創製

D-グルコース由来の新規不斉配位子と $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ から調製した不斉触媒を用いることで高い基質一般性を有する初のケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化反応を開発することができた。反応機構解析の結果、本反応はチタンがルイス酸として基質を活性化すると同時にホスフィンオキシドがルイス塩基として求核剤を活性化する Dual activation 機構で進行していることが強く示唆された。本反応を鍵工程とする抗腫瘍活性天然物ホストリエシンの触媒的不斉全合成を達成した。

4-2. 不斉希土類金属触媒を用いたケトンに対する不斉シアノシリル化反応の創製

中心金属をチタンからガドリニウムやサマリウムといった希土類金属に変えることによって、単一の不斉配位子を用いても上記とは逆配置のケトンシアノヒドリンが基質一般性高く合成できることを見いだした。反応機構解析の結果、希土類金属と不斉配位子の2:3錯体が実際の触媒活性種であり、反応は金属交換によって生成する希土類金属シアニドから進行していることが強く示唆された。本反応を鍵工程とした抗癌剤カンプトテシン、抗頻尿薬オキシブチニンの触媒的不斉合成を達成した。

4-3. 不斉希土類金属触媒を用いたケトイミンに対する不斉シアノ化反応の創製

上記希土類金属不斉触媒を用いて、反応系にプロトン源(例えば 2,6-ジメチルフェノール)を添加することで、ホスフィニルケトイミンに対する極めて基質一般性とエナンチオ選択性に優れた触媒的不斉 Strecker 反応を開発することができた。プロトン源は触媒構造をシリル化された2:3錯体から、より高活性、高エナンチオ選択性のプロトン含有 2:3 錯体へと変化させていることが ESI-MS を用いた構造論的研究から示唆された。本反応は現在知られているもっとも基質一般性の高い触媒的不斉 Strecker 反応であり、生成物は酸加水分解により容易に重要キラルビルディングブロックであるキラルジ置換アミノ酸へと誘導できる。本反応を鍵工程とする強力なアルドース還元酵素阻害剤ソルビニルの触媒的不斉合成ルートを確立した。

4-4. 不斉希土類金属触媒を用いたシアノマイケル反応

最近、上記希土類金属不斉触媒が…-不飽和アシルピロールに対するシアノ基の触媒的不斉マイケル反応を促進できることを見いだした。アシルピロールは容易にカルボン酸に加水分解できるために、本反応によりキラル・アミノ酸合成が可能になったことになる。本反応を鍵工程とした抗てんかん薬として世界的な市場を持つプレガバリンの触媒的不斉合成ルートを確立した。

4-5. 新規多点認識不斉触媒創製によるピリジンに対する不斉 Reissert 反応の開発

BINOL を母核として、ルイス酸としてアルミニウム、ルイス塩基としてキラルなスルホキンドを有する新規多点認識不斉触媒を創製し、ピリジン誘導体に対する脱芳香族化をとまなう不斉シアノ化反応である Reissert 反応に世界で初めて成功した。本反応を鍵工程として、ドパミン D4 受容体選択的阻害剤である CP-293,019 の中間体の触媒的不斉合成を達成した。

4 - 6 . キラルフッ化銅触媒を用いたケトンに対する触媒的不斉アリル化反応

アリルホウ素化合物やアリルケイ素化合物は、TMSCN に比較してルイス塩基による活性化が格段に困難である。我々は一価フッ化銅がこれらのアリル化剤と金属交換をおこし、極めて求核力の高いアリル銅を生成し、ケトンやアルデヒド、イミンといった基質に対して温和な条件下でアリル化反応を促進することを見いだした。/ Pr DuPHOS を銅に対する不斉配位子として用い、さらにランタントリイソプロポキシドを触媒量添加することで反応性の劇的な向上がおこり、基質一般性の高いケトンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発に成功した。同様の概念がケトンに対する触媒的不斉アルドール反応にも適用できることを明らかとした。

5 自己評価:

当初の目標以上のものが得られたものと考えている。特に4-6に示すフッ化銅触媒の反応は、遷移状態相補的反応場の考え方から設計したものであったが、予想外なトランスメタル化を経由する反応であることが明らかになりつつある。本概念は将来的に大きな発展性を秘めているものと期待している。実際、最近キラル銅アルコキシドを用いたニトリル化合物のアルデヒドへの直接的付加反応へと展開している。

6 研究総括の見解:

触媒的有機合成反応の開発において、ワールドリーダー級の結果を達成している。1点制御ではなく、2点あるいはそれ以上の反応点を制御することが望ましいことは自明であるが、人工的にしかも効率よくそれを実現することは容易でない。本研究では、この点を克服し新しい多点認識不斉触媒のいくつかの系を開発しており、さらに有用化合物の簡単合成への応用を達成している点が高く評価される。

7 主な論文等:

さきがけ研究に関する代表的論文

1) “Formal Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Fostriecin”

Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 733-736.

2) “Switching Enantiofacial Selectivities Using One Chiral Source: Catalytic Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for (20S)-Camptothecin Family by (S)-Selective Cyanosilylation of Ketones”

K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9908-9909 (2001)

3) “General and practical catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines: significant improvement through catalyst tuning by protic additives”

Nobuki Kato, Masato Suzuki, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3147-3151.

4) “Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to α,β -Unsaturated *N*-Acylpyrroles”

Tsuyoshi Mita, Kazuki Sasaki, Motomu Kanai, Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127,

514-515.

5) “New Entries in Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Asymmetric Catalyst: Catalytic Enantioselective Reissert Reaction of Pyridine Derivatives” Eiko Ichikawa, Masato Suzuki, Kazuo Yabu, Matthias Albert, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808-11809.

6) “Catalytic Enantioselective Allylboration of Ketones”
Reiko Wada, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911.

特許

- 1) 柴崎正勝、金井求、浜島義隆「配位子及びそれを用いた不斉触媒」特開 2002-255985.
- 2) 柴崎正勝、金井求、山崎真五「触媒およびそれを用いたアリル化合物の製法」特開 2003-3311156.
- 3) 柴崎正勝、金井求「オキシブチニン及びその誘導体の製法」特開 2003-342229
- 4) 柴崎正勝、金井求、須藤豊「シアノ化合物の製造法」特願 2003-271127
- 5) 柴崎正勝、金井求、加藤信樹「ケイミンのシアノ化、及び当該シアノ化によるシロキシニトリルの製法」特願 2004-008262
- 6) 柴崎正勝、金井求、加藤信樹「配位子の合成方法」特願 2004-057387
- 7) 柴崎正勝、金井求、美多剛「 α , β -不飽和カルボン酸誘導体からのエナンチオ選択的 α -シアノカルボン酸誘導体の調製方法、及び該方法に用いる触媒」特願 2004-341949

受賞

Thieme Journals Award 2003 (2003)

招待講演

- 2003.6.21 京都大学化学系 COE 主催:有機合成プロセスのサイエンス
「多点認識概念を基盤とする不斉四置換炭素の触媒的合成」
京都大学大学院理学研究科
- 2004.8.20 8.25 The 7th IUPAC International Conference on Heteroatom Chemistry
“Recent Progress in Lewis Acid Lewis Base Bifunctional Asymmetric Catalysis” Shanghai, China
- 2004.11.11 11.12 北海道大学触媒化学研究センター研究討論会:明日を創る有機化学
「触媒的不斉四置換炭素構築法の開発」
- 2004.12.17 理研シンポジウム第1回「有機金属化学の最前線」
「不斉四置換炭素の触媒的構築法の開発」