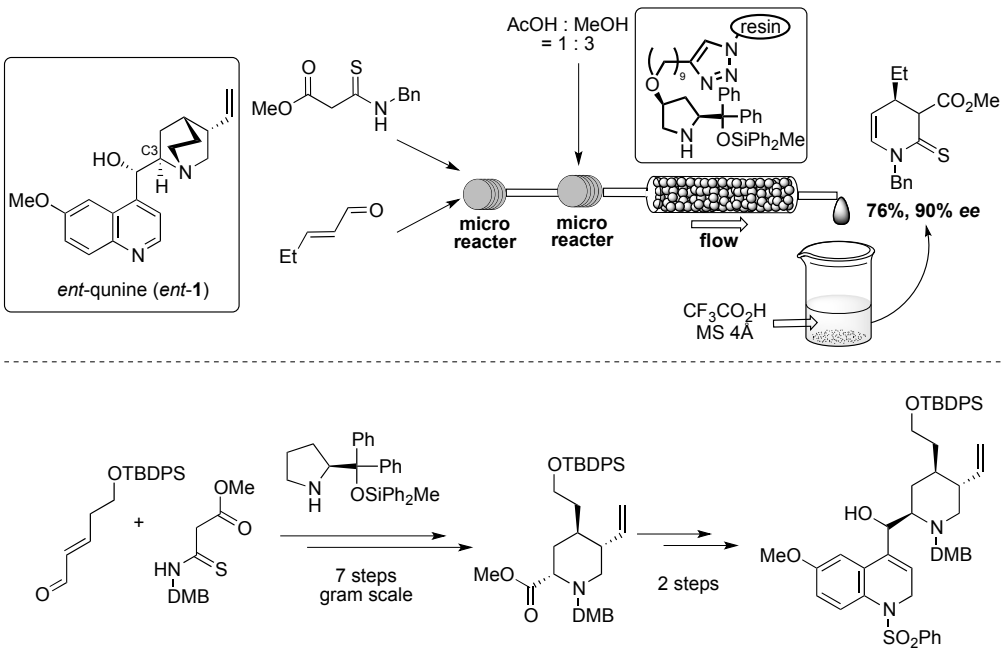
2　不斉有機触媒反応を利用するアルカロイドの全合成研究	石川　勇人

【目的】キナの木に含有されるアルカロイド“キニーネ（**1**）”はマラリアの治療薬として古くから用いられてきた歴史的に重要な化合物である。一方、最近では不斉有機触媒として再び脚光を集めている。不斉有機触媒反応では高い不斉を誘起することも重要であるが、それぞれのエナンチオマーを作り分けられることが絶対的に求められている。現時点で、天然物であるキニーネ（**1**）のエナンチオマーの供給ルートはなく、疑似エナンチオマーとして天然から単離される **1** の立体異性体のキニジンが用いられている。しかしながら、両天然物を触媒として不斉反応を行う際、同じエナンチオ選択性でそれぞれの鏡像体を得ることは難しく、反応として不完全であることは否めない。今回、筆者らは工業化に向けた非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の実践的合成を目的に、鍵となる不斉有機触媒反応を固体担持有機触媒を利用したマイクロフローシステムへと展開し、続いて、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）全合成研究を行った。

【方法】鍵工程となる二級アミン型不斉有機触媒反応の実用的利用を目指し、触媒量の低減化に続くマイクロフローシステム構築を行った。すなわち、触媒量 0.1 モル%で反応する反応システムを構築したのち、触媒担持カラムに基質を流すだけで目的とする光学活性ピペリジン環化合物をグラムスケールで得られる手法へと発展させた。一方、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成研究を行った。

【結果】市販品から 2 段階で調製可能なチオマロナメートを原料として、7 段階で鍵となる光学活性ピペリジン誘導体をグラムスケールで合成することができた。キヌクリジン環をこの時点で構築すると、C3 位ジアステレオマーの熱力学的な安定性に差がない事を明らかとし、*ent*-**1** の全合成においてキノリン環導入のタイミングが重要である事を認識することができた。さらに、キノリン環導入反応において、キノリン環 C4 位のアニオンもしくはその等価体の反応性が極めて低い事を明らかとする一方で、ジヒドロキノリンの 4 位の反応性はアルキルアルデヒドと反応させる上で、十分な活性を有している事を見出した。以上の知見を利用し、光学活性ピペリジン誘導体へのジヒドロキノリン環の導入に成功した。非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成のために残された化学変換は、キヌクリジン環構築反応、ジヒドロキノリンからキノリンへの酸化反応であり、現在検討中である。

非天然型キニーネの全合成研究



2. 不斉有機触媒反応を利用するアルカロイドの全合成研究

石川　勇人

熊本大学 大学院先端科学研究部 基礎科学部門（理学系）化学分野

Key words：有機触媒，全合成，マイクロフロー合成，アルカロイド，キニーネ

緒　言

近年、不斉有機触媒反応が爆発的進展を遂げている［1］。不斉有機触媒反応は、一般的に無水、無酸素などの厳密な反応条件が必要なく、総じて高いエナンチオ選択性を伴って目的化合物を与える。この取り扱いの容易さから産業界に注目され、工業的に使用され始めている。最近では、主にアカデミアにおいて天然物などの複雑な分子の全合成に適用され始めた。加えて、有機触媒反応を用いたドミノ反応やワンポット反応が矢継ぎ早に報告されている。我々の考えるこの領域の次の課題は、有機触媒反応を鍵工程とする有用化合物の全合成を、プロセスケミストリーの観点から再構築し、実用化できるレベルまで深化させることである。

キナの木に含有されるアルカロイド“キニーネ（**1**）”はマラリアの治療薬として古くから用いられてきた歴史的に重要な化合物である［2］。一方、最近では不斉有機触媒として再び脚光を集めている［3］。不斉有機触媒反応では高い不斉を誘起することも重要であるが、それぞれのエナンチオマーを作り分けられることが絶対的に求められている。現時点で、天然物であるキニーネ（**1**）のエナンチオマーの供給ルートはなく、疑似エナンチオマーとして天然から単離される **1** の立体異性体のキニジン（**2**）が用いられている。しかしながら、両天然物を触媒として不斉反応を行う際、同じエナンチオ選択性でそれぞれの鏡像体を得ることは難しく、反応として不完全であることは否めない。すなわち、キニーネ（**1**）のエナンチオマーの供給は有機合成化学者に課せられた急務である。これまでにも、キニーネ（**1**）の不斉全合成が数例報告されているものの、大量供給という観点では改善の余地があった［4］。

今回、筆者らは工業化に向けた非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の実践的合成を目的に、鍵となる不斉有機触媒反応を、固体担持有機触媒を利用したマイクロフローシステムへと展開し、続いて、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）全合成研究を行ったので以下詳細に述べる。

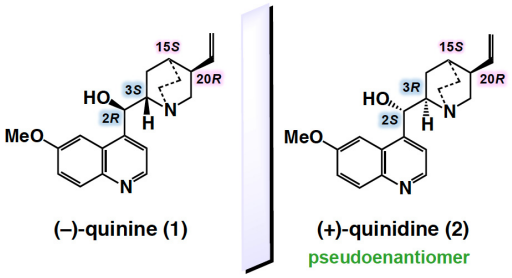


図 1. キニーネとキニジン

方法および結果

1. キニーネ合成に向けた二級アミン型不斉有機触媒反応のマイクロフローシステム構築

2015 年、我々は非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成研究に先駆けて、鍵反応となる二級アミン型不斉有機触媒 **3** を利用する形式的アザ［3+3］付加環化反応を開発した（図 2a）［5］。すなわち、求電子剤としてアルキル側鎖を有するα、β−不飽和アルデヒド **4**、求核剤としてチオマロナメート誘導体 **5** を基質として、0.1 モル%の触媒 **3**、および添加剤である 1 当量の安息香酸、3 当量のメタノール存在下、トルエン溶媒中、室温で 41 時間撹拌した。反応を停止した

後、引き続きトリフルオロ酢酸によりヘミアミナール構造からエナミド構造へと変換し、さらに塩基である DBU 処理によりメトキシカルボニル基を熱力学的に安定なトランス体へと異性化させた。その結果、4 位にアルキル側鎖を有するピペリジン誘導体 **6** を 3 段階収率 79%、光学収率 94%*ee* で得ることに成功した。この反応を非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の実用的合成へと応用するべく、まず、マイクロフロー合成法へと展開することにした（図 2b）。モデル基質として安価に購入可能な *trans*-2-ペンテナール（**7**）を選択し、チオマロナメート **5** と 1 : 1 の比率でマイクロリアクターにより混合した（120 μL／h）。続いて酢酸とメタノールをそれぞれ 1 当量、3 当量となるように、連結したマイクロリアクターを用いて導入した（40 μL／h）。なお、反応開発の時点で最適としていた安息香酸は、マイクロリアクター内で結晶化してしまう可能性があったため、フロー合成では液体である酢酸を代用した。一方、固定化触媒 **8** は、市販の *cis*-ヒドロキシプロリンからジフェニル基およびシリル基を導入し、さらに 4 位の水酸基を足掛かりにポリスチレン樹脂に担持することで調製した。この独自に開発した固定化触媒 **8** をカラムに充填し、先にマイクロリアクターで混合した反応液を流速 160 μL/h でカラムに通し、得られる流出液をトリフルオロ酢酸へと滴下した。全て流出した後、トリフルオロ酢酸溶液を後処理し、カラムクロマトグラフィーにより精製したところ、目的とする光学活性ピペリジン化合物 **9** を高収率、高エナンチオ選択的に得ることができた（76%、90%*ee*）。一度のフロー合成でグラムスケールにて目的とする光学活性化合物を得ることができる極めて実用的な手法である。固定化触媒において重要となる再利用に関しては 10 回程度であれば、収率、光学収率を落とすことなく再利用可能であることを確認した。

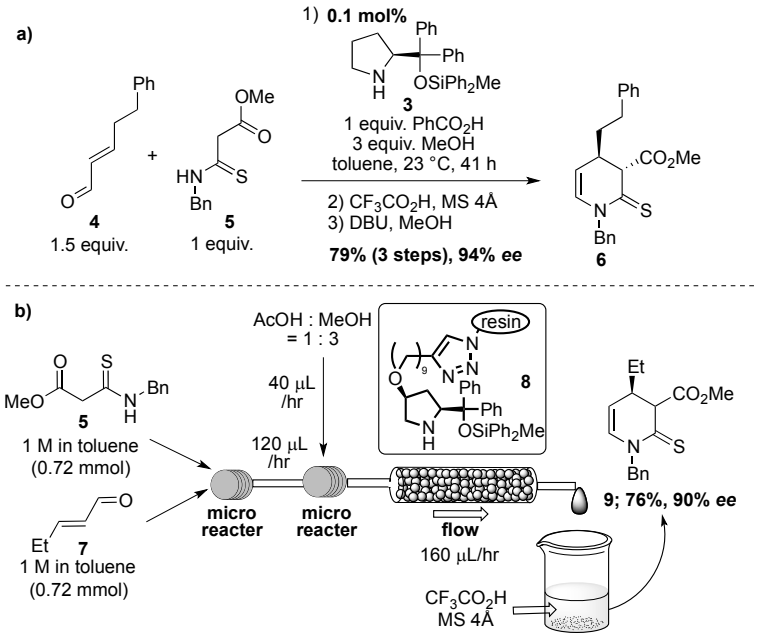


図 2. a）形式的アザ［3+3］付加環化反応、b）固体担持二級アミン型有機触媒を利用したマイクロフローシステム

2. 非天然型キニーネ（*ent*-1）の逆合成解析

マイクロフローシステムの構築に続いて、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成研究を行った。全合成経路確立後にマイクロフローへと展開することにし、まず、バッチ式反応を利用した *ent*-**1** の全合成を検討することにした。提案する逆合成解析を図 3 に示す。非天然型キニーネ（*ent*-**1**）のキノリン環部の導入は、合成の最終段階でキヌクリジン環をもつエステル（**10**）もしくは対応するアルデヒドに対する有機金属種を用いた求核付加反応を利用することとした。キヌクリジン環化合物 **10** はシアノ基を有する光学活性ピペリジン **11** の段階的なチオカルボニル基の還元的除去、エステルからの末端二重結合の構築、シアノ基の加溶媒分解、窒素からの閉環反応によるキヌクリジン環構築により合成できると考えた。**11** のシアノ基はヘミアミナール化合物 **12** の Strecker 型シアノ基導入反応により導入できると考えた。光学活性ピペリジン化合物 **12** は、末端にシロキシ基を持つアルデヒド **13** とチオマロナメート **14** を基質とした我々の開発した不斉有機触媒 **3** による形式的アザ[3+3]付加環化反応により得られる。以上の逆合成解析を指針に非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成研究を進めた。

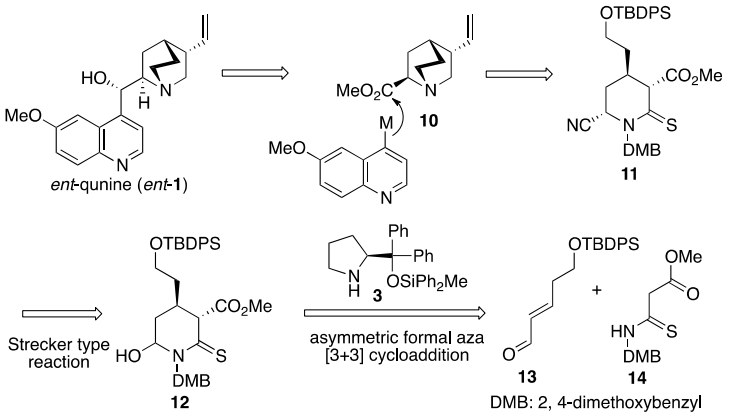


図 3. 非天然型キニーネの逆合成解析

3. 非天然型キニーネの全合成研究

逆合成解析に従い、1.1 当量のアルデヒド **13** と 1 当量のチオマロナメート **14** を基質とした不斉反応を行った（図 4)。反応は円滑に進行し、目的とするヘミアミナール体が観測されたが、目的化合物が分離困難であったため、続いてオルトギ酸トリメチルで処理し、ヘミアミナールメチルエーテル **15** として単離した。収率は 71%であり、光学収率も 95%*ee* と満足する結果を得た。なお、本反応は 15g スケールで行い、大気中の水分や酸素を気にする事無く行える実用的な手法となっている。得られた **15** はルイス酸存在下、TMSCN を作用させ、α−シアノ体 **11** へと変換した。なお、本 Strecker 反応において、主生成物であるα−シアノ体 **11** と副生成物であるβ−シアノ体を合わせた収率は 89%である。両化合物共に全合成へと展開が可能であるが、まず、主生成物である **11** を用いて先の反応を行った。**11** には続けて行う還元反応に感受性を持つ官能基が 3 つ存在する。すなわち、シアノ基、チオアミド基、エステル基である。この 3 つの官能基を順次官能基変換を経て鍵中間体である **19** へと導く必要がある。様々な条件による変換を試みたが、シアノ基とエステル基の還元反応に対する反応性が非常に近く、選択的な化学変換は困難であった。そこで、シアノ基をイミデートへと変換し、還元反応への抵抗性を向上させる戦略を立てた。すなわち、シアノ体 **11** を DBU、メタノールで処理し、イミデート **16** へ高収率で変換した。得られた **16** を基質とした場合、$NiCl_2/NaBH_4$ 条件でチオアミド基のチオカルボニル基を選択的に還元することに成功した。続いて、極低温条件下 DIBAL 還元を行うとエステル基のみが還元された。反応系中に酢酸と水を加えイミデートを加水分解した後に単離し、アルデヒドとエステルを持つ **18** を 95%で得た。なお、この際、アルデヒドは熱力学的に安定なトランス体へと異性化し、**18** のみが得られる。末端二重結合の導入は当初 Wittig 試薬での導入を試みたが、塩基性条件のためアルデヒドの異性化が優先し、目的とする **19** は低収率でしか得られなかった。そこで、ルイス酸性を持つ Tabbe 試薬を用いて末端二重結合の導入を試みた［6]。その結果、70%の収率で目的とする化合物 **19** を得ることができた。ここまでの反応は全てグラムスケールで行い、**19** を 2.7g 得ることができる。次に、逆合成に従いキヌクリジン環の構築を試みた。すなわち、酸性条件下シリル基を除去した後、生じた水酸基をメシル基へと変換し、引き続き DMB 基を酸化条件で除去した。最後に炭酸カリウムを塩基として、アミンからアルキル側鎖への閉環反応によりキヌクリジン環を持つ **10** を得た。当初、**10** を基質としてキノリン環の導入を試みたが、カルボニル基の反応性が低く、縮合体を得ることができなかった。そこで、カルボニル基の反応性を上げるため、エステル基を還元しアルデヒドへと変換した。その結果、得られた **11** は C3 位の速やかな異性化が進行し、当量のジアステレオ混合物となった。この結果から、キヌクリジン環を構築した後で 3 位の立体を制御することが困難であると判断し、合成経路を変更することとした。すなわち、ピペリジン環構造である **19** の段階で立体選択的にキノリン環を導入し、全ての立体を構築した後に、最終段階でキヌクリジン環を構築することにした（図 5)。

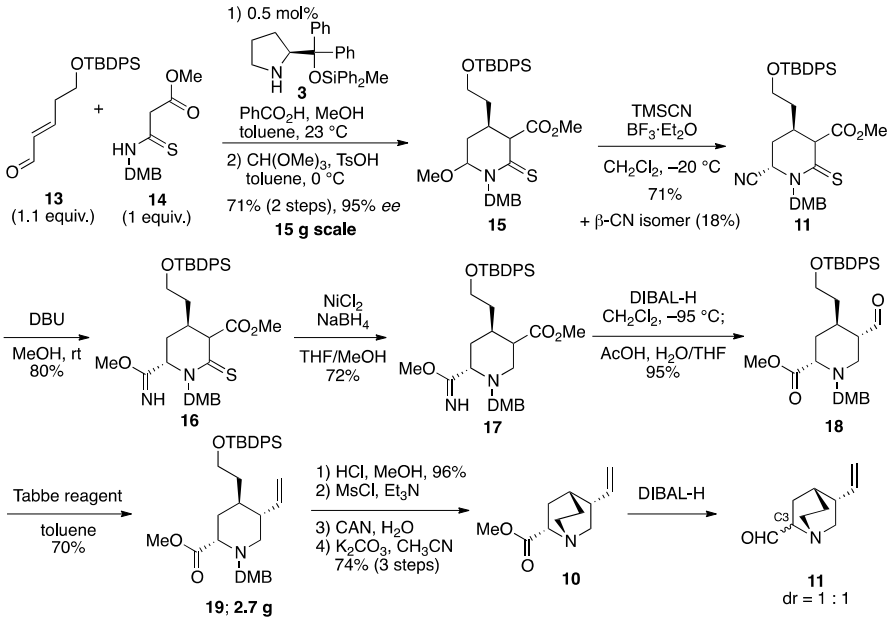


図 4. 非天然型キニーネの合成研究その 1

グラムスケールで調製した **19** のエステル基を還元し、アルデヒド **20** を高収率で得た。その際、アルデヒドは熱力学的に安定なエクアトリアル配向へと異性化し、**20** が単一の生成物として得られた。この段階で、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の 4 つの不斉中心のうち 3 つを構築することができた。残る工程はキノリン環の導入とキヌクリジン環構築である。そこで、市販の 4-ブロモキノリン誘導体から調製した様々な金属試薬を用いて、アルデヒドへの求核付加反応を試みた。しかしながら、キノリン環 4 位炭素はその共鳴構造により求電子性を帯びており、総じて生じる金属アニオンの反応性は低く、目的の縮合体 **21** を得ることはできなかった。そこで、キノリン環 4 位の反応性を向上させるべく、キノリン環を部分還元し、共鳴効果の影響を抑える戦略を立てた。すなわち、市販品から 3 段階で合成できる文献既知の 1,2-ジヒドロキノリン誘導体 **22** にブチルリチウムを作用させ、金属リチウム試薬 **23** を調製した［7］。**20** と **23** を低温条件下混合すると、望み通りアルデヒドにジヒドロキノリン環が導入された **24** を 71%で得ることに成功した。ジヒドロキノリン環は空気酸化により容易にキノリン環に変換されることがよく知られているため、残す課題はキヌクリジン環の構築である。現在、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成を目指し、さらなる検討を行っている。

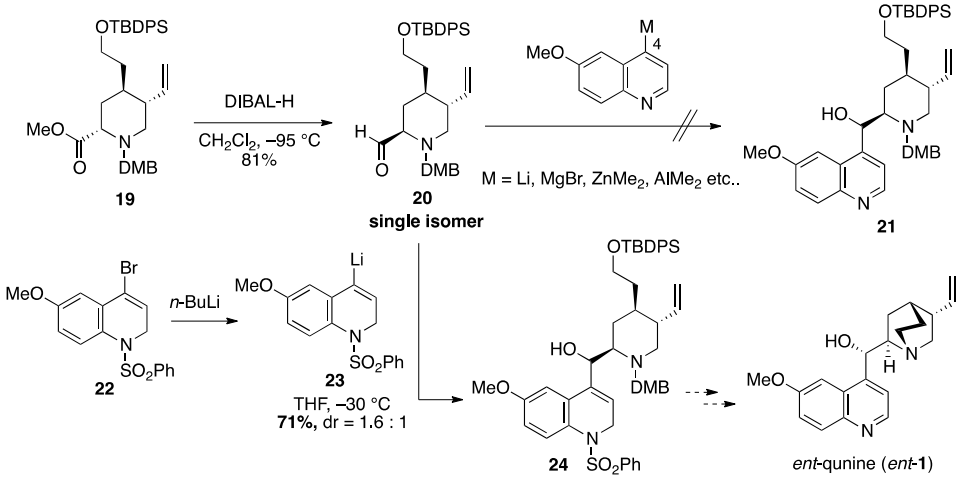


図 5. 非天然型キニーネの合成研究その 2

考　察

今回、我々は、近年有機触媒としての需要がますます高まっている非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の実用的全合成に向けて検討を行った。鍵工程となる二級アミン型不斉有機触媒反応の実用的利用を目指し、触媒量の低減化に続くマイクロフローシステム構築を行った。すなわち、触媒量 0.1 モル%で反応する反応システムを構築したのち、触媒担持カラムに基質を流すだけで目的とする光学活性ピペリジン環化合物をグラムスケールで得られる手法へと発展させた。現在、触媒担持カラムは 10 回程度の使用で収率、エナンチオ選択性の若干の低下が観測されていることから、安定かつ 50 回以上の再利用可能な触媒の開発が今後の課題である。一方、非天然型キニーネ（*ent*-**1**）の全合成研究を行った。市販品から 2 段階で調製可能なチオマロナメート **14** を原料として、7 段階で鍵となる光学活性ピペリジン誘導体 **19** をグラムスケールで合成することができた。キヌクリジン環をこの時点で構築すると、C3 位ジアステレオマーの熱力学的な安定性に差がない事を明らかとし、*ent*-**1** の全合成においてキノリン環導入のタイミングが重要である事を認識することができた。さらに、キノリン環導入反応において、キノリン環 C4 位のアニオンもしくはその等価体の反応性が極めて低い事を明らかとする一方で、ジヒドロキノリンの 4 位の反応性はアルキルアルデヒドと反応させる上で、十分な活性を有している事を見出した。しかしながら、金属リチウム試薬を用いたジヒドロキノリン誘導体とアルデヒドの縮合反応におけるジアステレオ選択性には未だ改善の余地があることから、亜鉛、アルミニウム、マグネシウムなどのキレート性の金属試薬を用いたジアステレオ選択的な反応の開発が必要である。全合成のためのキヌクリジン環構築反応、ジヒドロキノリンからキノリンへの酸化反応は、我々の知見および文献既知の酸化反応を組み合わせることで十分実現可能と考えている。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、熊本大学大学院自然科学研究科理学専攻化学コースの塩見慎也博士、三坂玲美氏、杉町幸寛氏である。また、マイクロフローシステム構築において有益なご助言およびご協力をいただいた株式会社テクノアプリケーションズの松原幸夫氏に深く感謝申し上げます。

文　献

1) 日本化学会編　有機分子触媒の化学「ものづくりのパラダイムシフト」 CSJ カレントレビュー　2018 化学同人
2) Kaufman TS, Rúveda EA, The Quest for Quinine: Those who won the battles and those who won the war, Angewandte. Chemie, International Edition. 2005 44: 854-85. PMID: 15669029 DOI: 10.1002/anie.200400663
3) Cinchona alkaloids in synthesis & catalysis. ed. by Song. C. E. 2009, Wiley-VCH, Weinheim
4) Heterocycles in Natural Product Synthesis. ed. by Majumdar K. C., Chattopadhyay S. K. 2011, Wiley - VCH, Weinheim
5) Shiomi S, Sugahara E, Ishikawa H. Efficient organocatalytic construction of C4 - alkyl substituted piperidines and their application to the synthesis of (+) - α - skytanthine. Chemistry A European Journal. 2015 Oct 12; 21 (42):14758–14763. Epub 2015 Oct 02. PMID: 26333476 DOI: 10.1002/chem.201503117
6) Hartley RC, Li J, Main CA, McKiernan GJ, Titanium carbenoid reagents for converting carbonyl groups into alkenes. Tetrahedron. 2007 63:4825–4864. Epub 2007 Mar 06. DOI: 10.1016/j.tet.2007.03.015
7) Alonso-Marañón L, Sarandeses LA, Martínez MM, Sestelo JP, Sequential In-catalyzed intramolecular hydroarylation and Pd-catalyzed cross-coupling reactions using bromopropargyl aryl ethers and amines. Organic Chemistry Frontier. 2017 4:500–505. DOI: 10.1039/c6qo00721j