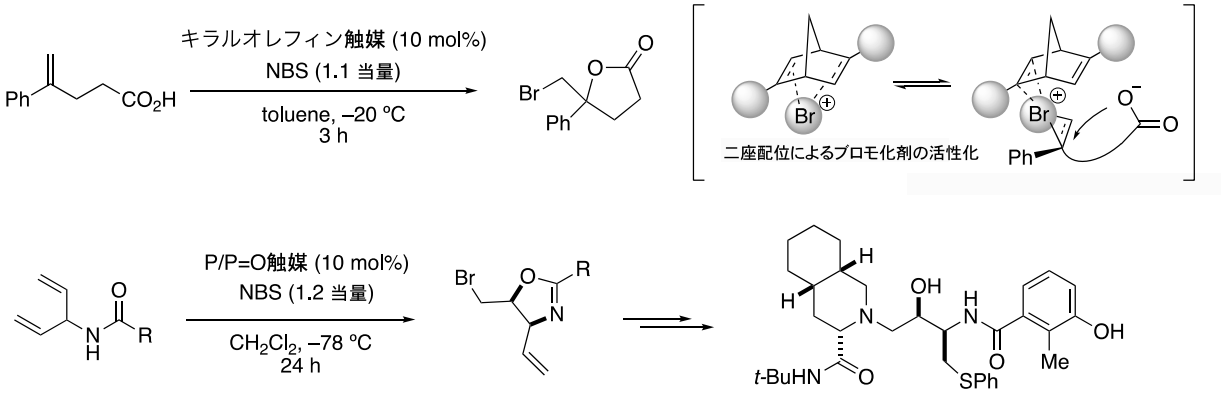
103　キラルオレフィンの機能開拓と不斉ハロゲン化への応用	川戸　勇士

【目的】本研究の目的は、未だ実現していない不活性オレフィン類の不斉ハロ環化反応を導出することにより創薬研究に供給可能な含ハロゲン有用キラル合成素子のケミカルスペースを飛躍的に拡大することである。課題実現のための戦略として、不斉ハロ環化反応の研究において盲点となっているキラルオレフィンの触媒的応用を提案し、キラルオレフィンを基盤とする新しい不斉触媒デザインが高活性なキラルハロゲン化剤の生成に繋がるかを検証する。既存のアプローチでは改善の余地を残す基質適用制限を、新たな立体制御原理に基づく触媒開発により打破する。これにより、不斉ハロ環化反応を魅力的な構造や生物活性を有する含ハロゲン天然物の合成、反応生成物を組み込んだ新規医薬品や既存医薬品の短工程合成化に資する実用的技術へと発展させる。

【方法】キラルオレフィンを不斉ブロモ化触媒として利用するには、触媒オレフィンが基質オレフィンよりも高い反応性を有することが必要である。これを踏まえて、林・カレイラらによって開発された市販のキラルジエンを触媒に用いて、すでに公知の不斉ブロモラクトン化反応によりアイデアの妥当性を検証した。

【結果】キラルジエンは二座配位によって基質に優先してブロモ化剤を活性化できると期待され、不斉制御下でのオレフィン交換による基質の立体選択的ブロモ化と目的環化反応が進行すると想定したが、有望な立体制御能や反応加速効果を見出すことは困難であった。一方で、これまでに筆者らが見出していたリン化合物を触媒とする不斉ブロモ環化反応に関して大きな進展があった。すなわち、対称ビスアリルアミド化合物の非対称化型不斉ブロモ環化反応の開発に成功し、これを鍵反応とした抗 HIV 薬の短工程合成に成功した。

オレフィン触媒を用いるブロモラクトン化およびリン化合物を用いる非対称化型ブロモ環化反応



103. キラルオレフィンの機能開拓と不斉ハロゲン化への応用

川戸　勇士

静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学教室

Key words：有機分子触媒，ハロゲン化，オレフィン，リン化合物

緒　言

顕著な生物活性を有する天然物は医薬リードの宝庫である。そのため、天然物および誘導化が容易な複雑分子の量的供給は新たな医薬品を創製する上で重要である。有機分子触媒による不斉ハロ環化反応は簡便な操作や穏やかな反応条件が特徴であり、単純な出発物質から高度に官能基化された含ハロゲンキラル合成素子を生成する手法として期待されている［1〜3］。筆者らはこれまでに、独自に見出したホスフィンーホスフィンオキシド型不斉有機触媒（P/P=O **1**）を用いたアリルアミド**2**の不斉ブロモ環化反応の開発に成功している（図1）［4，5］。本反応は不斉四置換炭素を含むキラルオキサゾリン3の立体選択的構築法として有用であり、これらはキラル1，2-アミノアルコール前駆体としての合成化学的価値も高い。一方で、第三級カチオンを与える1，1-二置換オレフィンやスチレン誘導体のような活性オレフィンと比較して、反応性が低く立体規制要因が小さい末端オレフィンや脂肪族オレフィンを用いる場合、依然として立体選択性に改善の余地を残していた。これらの基質に由来する生成物は有用であり、高選択的反応を実現する新規触媒開発は当該分野の継続的課題である。

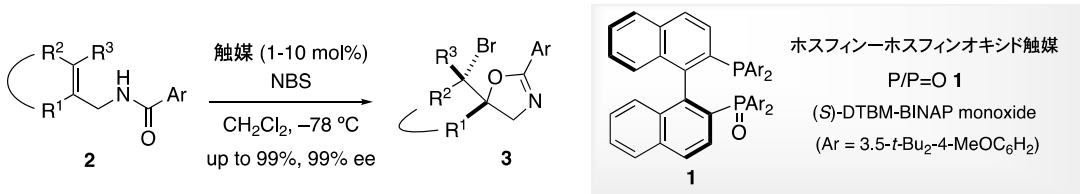


図1　アリルアミドの不斉ブロモ環化反応

ところで、ハロ環化反応は三員環ハロニウムイオン中間体を経る立体特異的反応である。キラルハロニウムイオン中間体は求核攻撃に先んじてオレフィンーオレフィン交換を経由したラセミ化が進行することが知られている［6，7］。本研究計画ではこのオレフィンーオレフィン交換に着目することで、不斉ハロ環化反応の開発において盲点となっているキラルオレフィンを不斉触媒として応用できるかを検証した。すなわち、図2のように通常問題視されるオレフィン交換反応を高活性なハロゲン化剤生成法として捉え、キラルオレフィンという新しい不斉反応場を探求することにより、従来法で実現していない新規不斉ハロゲン化反応が導出できると考えて研究を行なった。また、すでに見出していた触媒**1**を応用して新規非対称化型不斉ハロゲン化反応を開発したのであわせて報告する。

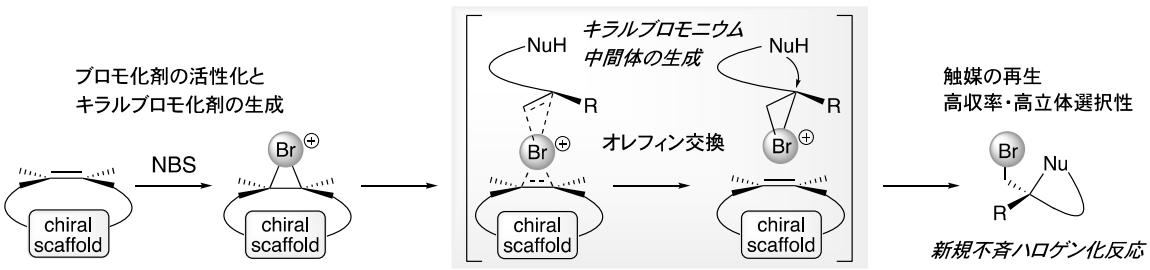


図2　オレフィン交換を利用する不斉ハロゲン化反応

方法・結果および考察

1. キラルオレフィン触媒を用いる不斉ハロゲン化反応

キラルオレフィン触媒を不斉ハロ環化に利用できるかを検証するため、不飽和カルボン酸 **4** のブロモラクトン化反応にて種々のキラルオレフィン化合物を検討することとした。キラルオレフィンをハロゲン化触媒として利用するためには、オレフィン触媒が基質よりも先にブロモ化剤と反応することが必要である。そこで、基質に優先して二座配位による安定なブロモニウムイオン中間体を生成すると期待される林・カレイラ型キラルジエン **6**～**9** を検討した。まず、市販のキラルビシクロオクタジエンやキラルビシクロヘプタジエンの触媒活性を検討したが、いずれの場合も触媒非存在下での反応と比較して顕著な反応加速効果が確認できなかった。この結果から、固定化された二つのオレフィンと相互作用し得るブロモニウムイオン中間体は安定であり、基質オレフィンのブロモ供与が進行していない可能性が示唆された。そこで、触媒のオレフィンの反応性をチューニングする目的で二置換オレフィンよりも反応性が低い一置換オレフィンを有し、自由度がより高いビナフチル骨格を有するキラルジエン **10** を合成して検討に用いた。しかしながら、**10** を用いた場合も反応はほとんど進行しなかった。

有意な反応加速効果が得られなかった要因として、触媒オレフィンの反応性や生じるブロモニウムイオン中間体の安定性に加えて、触媒と基質の積極的な相互作用がないことも考えられた。すなわち、触媒由来ブロモニウムイオン中間体近傍に基質が存在していれば、効果的に基質とのオレフィン交換反応が起こる可能性が考えられた。ところで、後述するように当研究室で開発した P/P=O 触媒 **1** を用いたアリルアミドの不斉ブロモ環化反応において、ホスフィンとブロモ化剤が反応して生じるブロモホスホニウム部が基質の求核部位との相互作用に有効であることを見出している。そこで、静電的相互作用を期待して 3 価リンを併せ持つオレフィン触媒 **11** を検討した。しかしながら、**11** を用いる反応においても反応加速効果は見られなかった。以上から、不斉ハロゲン化にオレフィン化合物を触媒として応用するためには、触媒の反応性や基質の構造を精密にチューニングするなど、さらなる検討が必要である。

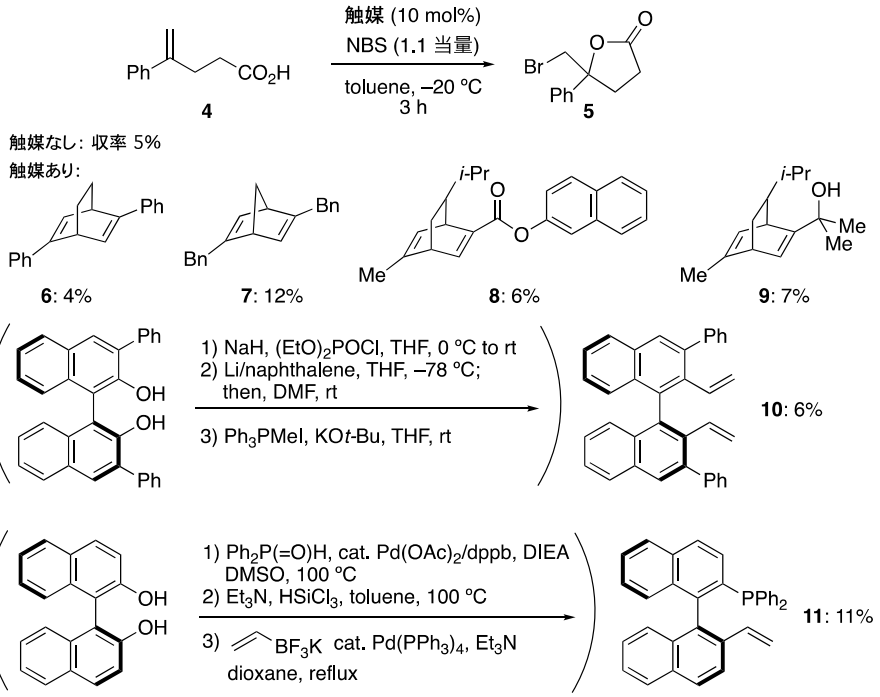


図 3 キラルオレフィン触媒を用いたブロモラクトン化反応の検討

2. ビスアリルアミドの非対称化型ブロモ環化反応

図 1 で示した P/P=O 触媒 **1** を用いる不斉ブロモ環化反応では次のような知見が得られていた(図 4)。すなわち、(1) P/P=O 触媒 **1** と NBS を 1 : 1 で混合するとブロモホスホニウム塩 **12** (P^+Br) が生成することを ^{31}P NMR 解析により確認した。しかしながら、(2) P^+Br 塩 **12** に基質 **2a** を加えても反応が全く進行しなかった。興味深いことに、(3) NBS をさらに 1 当量追加すると反応が進行して目的物 **3a** が 99% ee で得られた。また、反応最適条件に (4) $Ph_3P=O$ を触媒量添加しても反応性と立体選択性に大きな影響を与えないが、(5) PPh_3 の添加量増加に伴い、反応性と立体選択性が大きく低下した。これらの実験結果から、本反応において触媒内に生じる P^+Br 部位はブロモ供与体として機能しないこと、および P=O 部位に比べて P^+Br 部位が立体制御において重要な役割を担っていることが示唆された。すなわち、図 4 の枠内に示すようにホスフィン部位から生じる P^+Br 部位は Lewis 酸様に基質アミド部位と相互作用し、不斉環境下に基質を固定する役割を担うと考えられた。

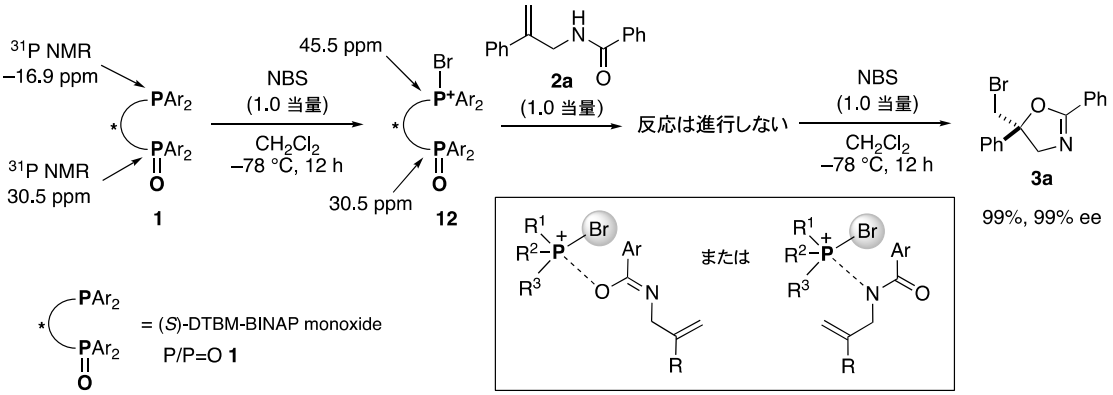


図 4 反応メカニズムに関する考察とブロモホスホニウム部位の役割

これら反応機構に関する考察から、基質のアミド部位と触媒の P^+Br 部位との相互作用が立体選択性の発現に重要であると示唆され、アミド周辺の立体要請が大きい対称ジエンアミド基質 **14** の非対称化型不斉ブロモ環化反応に着目した。触媒を再検討した結果、(*S*)-BINAP モノオキシド (P/P=O 触媒 **13**) を用いることで一置換オレフィンを有するビスアリルアミド **14a** の非対称化反応が円滑に進行し、高い立体選択性にて *cis*-二置換キラルオキサゾリン **15a** を得ることに成功した (図 5)。電子供与性、求引性置換基を有する種々のビスアリルアミド **14b**～**14d**、脂肪族アミド **14e**、およびヘテロ芳香族置アミド **14f** に対し、高収率・高立体選択的に対応するオキサゾリン **15b**～**15f** が得られた。また、1, 1-二置換型アミド **14g** も適用可能であった。なお、イソフタル酸由来のビスアミド **16** を本反応に適用することでビスオキサゾリン化合物 **17** が 98% ee で得られた。**17** は NCN 型ピンサー配位子合成のための有用な前駆体と考えられ、新しい遷移金属錯体合成への適用が期待される [8]。

本反応の有用性を以下に示した。HIV プロテアーゼやセクレターゼなどのアスパルチルプロテアーゼは活性中心に二つのアスパラギン酸残基を有しており、それらが関与する加水分解の遷移状態をミミックしたヒドロキシエチルアミン構造がプロテアーゼ阻害剤として広く応用されている。例えば、ネルフィナビル **24** は最も良く処方されている HIV プロテアーゼ阻害薬の一つであり、最近では種々の抗がん活性を有することが明らかとなったことでがん治療薬としての臨床試験等もなされている。筆者らは、非対称化型ブロモ環化反応で得られるキラルオキサゾリン **15** を開環することで容易に 1, 2-アミノアルコールが得られ、ブロモ基やオレフィン部位を利用することでネルフィナビルに必要な各置換基を効率的に導入できることに着目し、本不斉ブロモ環化反応を鍵工程とするネルフィナビル合成に着手した (図 6)。

これまでよりも高濃度溶媒条件にて触媒前駆体として(*S*)-BINAP を 3 mol%用いることで、10 グラムスケールでのビスアリルアミド **14d** の不斉ブロモ環化反応が 94% ee で進行することを見出した。不斉反応で得たキラルオキサゾリン **15d** と L-フェニルアラニン由来のキラルアミン **18** との S_N2 反応により、光学的に純粋なオキサゾリン **19** とした。酸加水分解に続くアミド化で **20** を得た後、オレフィンのオゾン分解を水素化ホウ素ナトリウムで後処理することで直接第一級アルコール **21** に導いた。この際、三級アミン部位の酸化に由来する反応の複雑化を防ぐ目的で少量の酸を添

加してオゾン分解を実施した。DMF 中にて水酸基のメシル化の後、炭酸カリウム存在下にて加熱すると分子内環化によってオキサゾリン **22** が得られた。**22** を単離することなく二つのエステル部位の加溶媒分解を行い、文献既知のオキサゾリン **23** へと導いた［9］。最後に、チオフェノールを導入することによりネルフィナビル合成に成功した［10］。

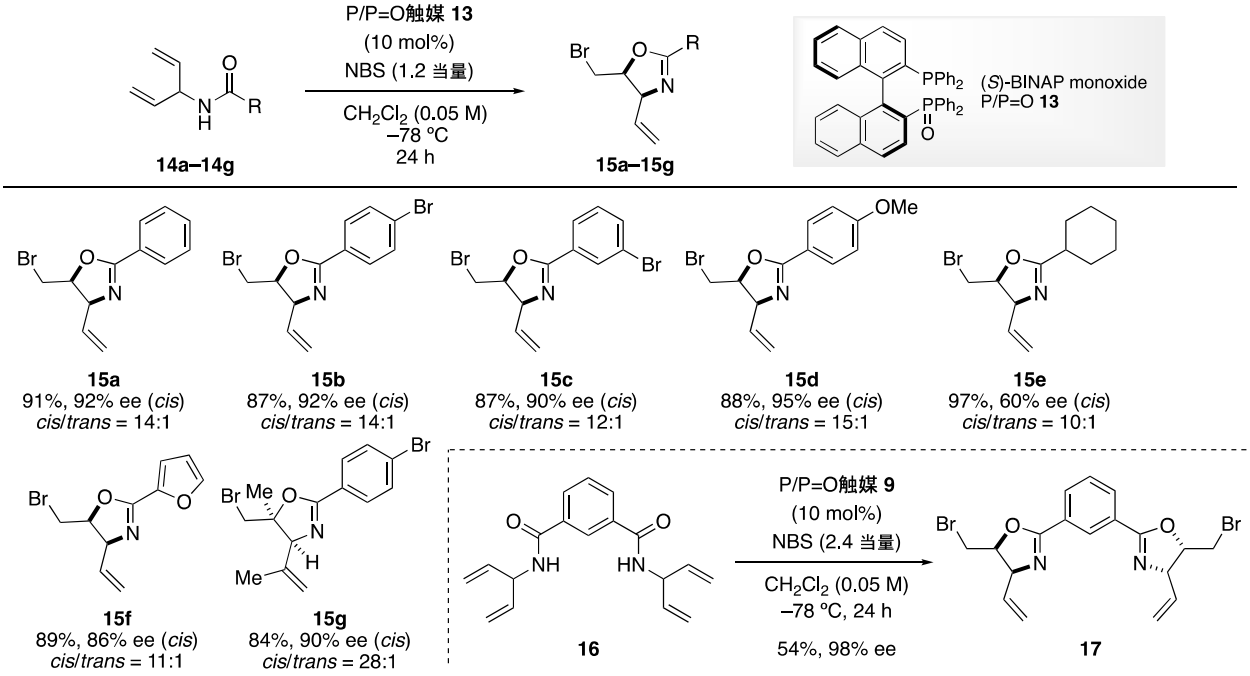


図 5 非対称化型不斉ブロモ環化反応の基質一般性の検討

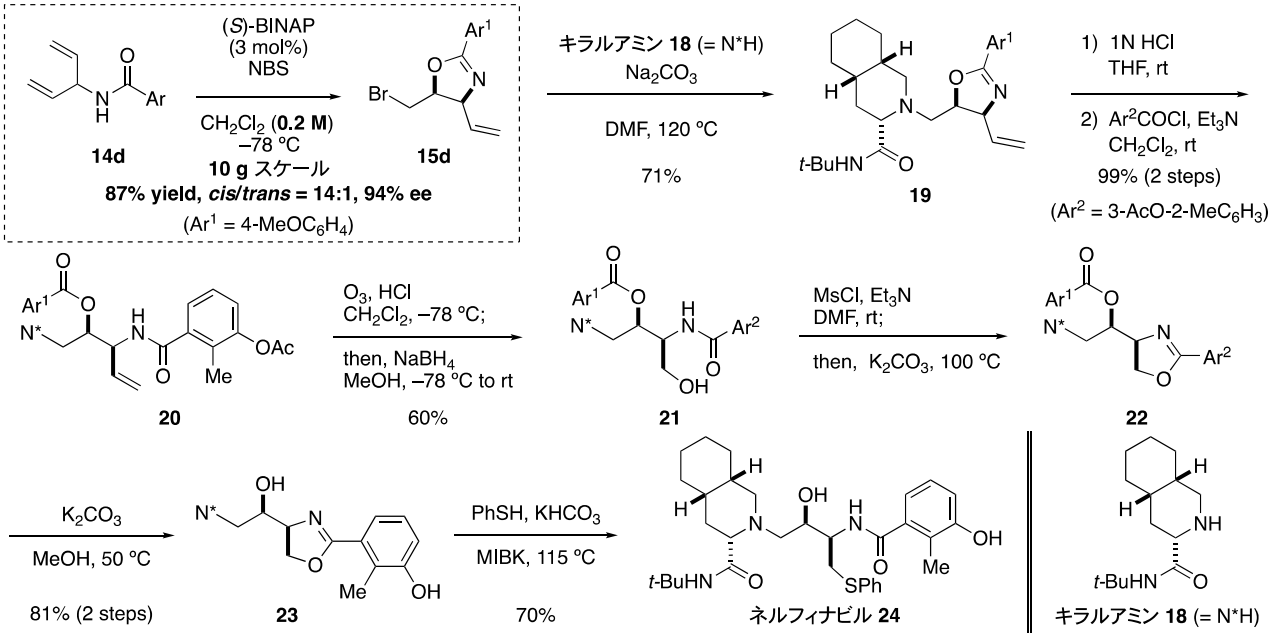


図 6 抗 HIV 薬ネルフィナビルの触媒的合成

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、静岡県立大学薬学部医薬品創製化学教室の濱島義隆教授である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援頂きました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文　献

1) Denmark SE, Kuester WE, Burk MT. Catalytic, asymmetric halofunctionalization of alkenes–a critical perspective. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2012 Oct 29;51(44):10938-53. PMID: 23011853 DOI: 10.1002/anie.201204347.

2) Tan CK, Yeung YY. Recent advances in stereoselective bromofunctionalization of alkenes using N-bromoamide reagents. Chem. Commun (Camb). 2013 Sep 21;49(73):7985-96. PMID: 23903206 DOI: 10.1039/c3cc43950j.

3) Murai K. Fujioka H. Recent progress in organocatalytic asymmetric halocyclization. Heterocycles 2013 Feb 21; 87(4):763-805. DOI: 10.3987/REV-12-762

4) Kawato Y, Kubota A, Ono H, Egami H, Hamashima Y. Enantioselective bromocyclization of allylic amides catalyzed by BINAP derivatives. Org. Lett. 2015 Mar 6;17(5):1244-7. PMID: 25699577 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00220.

5) Kawato Y, Ono H, Kubota A, Nagao Y, Morita N, Egami H, Hamashima Y. Highly enantioselective bromocyclization of allylic amides with a P/P=O double-site Lewis base catalyst. Chem. Eur. J. 2016 Feb;22(6):2127-2133. PMID: 26743540 DOI: 10.1002/chem.201503153.

6) Brown, RS. Nagorski, RW. Bennet, AJ. McClung, RED. Aarts, GHM. Klobukowski, M. McDonald, R. Santarsiero, BD. Stable bromonium and iodonium ions of the hindered olefins adamantylideneadamantane and bicyclo[3.3.1]nonylidenebicyclo[3.3.1]nonane. X-ray structure, transfer of positive halogens to acceptor olefins, and ab initio studies. J. Am. Chem. Soc. 1994 Mar; 116(6): 2448-56. DOI: 10.1021/ja00085a027.

7) Neverov, AA. Brown, RS. Br^+ and I^+ Transfer from the halonium ions of adamantylideneadamantane to acceptor olefins. halocyclization of 1,ω-alkenols and alkenoic acids proceeds via reversibly formed intermediates. J. Org. Chem. 1996 Feb 9; 61(3): 962-8. DOI: 10.1021/jo951703f.

8) Nagao, Y. Hisanaga, H. Egami, H. Kawato, Y. Hamashima, Y. Desymmetrization of bisallylic amides through catalytic enantioselective bromocyclization with BINAP monoxide. Chem. Eur. J. 2017 Nov 27;23(66):16758-16762. PMID: 29044749 DOI: 10.1002/chem.201704847.

9) Inaba, T. Birchler, AG. Yamada, Y. Sagawa, S. Yokota, K. Ando, K. Uchida, I. A practical synthesis of nelfinavir, an HIV-protease inhibitor, using a novel chiral C4 building block: (5R,6S)-2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-ylammonium acetate. J. Org. Chem. 1998 Oct 10; 63(22), 7582-83. DOI: 10.1021/jo981472n.

10) Nagao Y, Hisanaga T, Utsumi T, Egami H, Kawato Y, Hamashima Y. Enantioselective synthesis of nelfinavir via asymmetric bromocyclization of bisallylic amide. J Org Chem. 2018 Mar 1. PMID: 29480721 DOI: 10.1021/acs.joc.8b00039.