

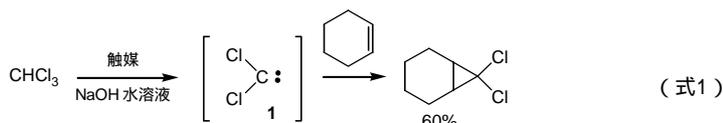
新規スピロ型キラル相間移動触媒を用いる
実用的アミノ酸合成京都大学大学院 理学研究科 化学専攻 教授
丸岡 啓二

1. はじめに

近年、地球規模で広がる環境への負荷をできるだけ軽減し、いわゆる環境に優しい化学合成、環境に優しい分子・反応の設計を目指してより良い環境を作るためにグリーンケミストリーへの取り組みが進んでいる。必要な物を望むだけ作ることを目指してきた有機合成化学の分野でも、21世紀になると、資源を無駄遣いし環境汚染を広げてきた20世紀の化学から質の転換が求められるのは致し方ないであろう。例えば、現在、縦横無尽の活躍をみせている有機金属触媒は有機物質変換の鍵を握る有用な機能性物質であり、その汎用性、多様性の点から極めて優れた価値を有していることは言をまたない。ほんの10年ほど前には見ることもなかったようなレアメタルを使う金属触媒が次々と開発され重要視されるに伴い、それらレアメタルの採取時と廃棄時の環境汚染がだんだんと問題になってくるであろう。こういった観点から、私どもの研究室では金属を使わない環境調和型の不斉有機分子触媒としてキラル相間移動触媒の開発に取り組んでいるが、その触媒設計と各種アミノ酸合成をはじめとする実用的不斉合成の最近の進展を紹介したい。

2. 相間移動触媒としての第四級アンモニウム塩

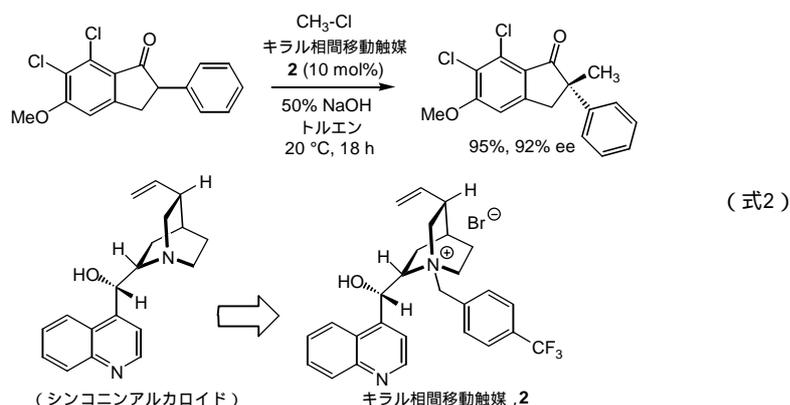
テトラアルキルアンモニウム塩 ($R_4N^+X^-$) は、そのイオン構造のため通常水溶性であるが、そのアルキル基が長鎖になると脂溶性が高まり有機溶媒にも可溶となる。¹⁾ 1965年頃、このようなアルキルアンモニウム塩の特性を活かしたカルベンの付加反応に関する特許がStarksによって申請された。²⁾ すなわち、濃い水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムから成る二相溶媒系に、相間移動触媒としてトリオクチルメチルアンモニウムクロリドを加えると、この四級アンモニウム塩が水相と有機相の間を行き来する「相間移動触媒」として働き、オレフィンのシクロプロパン化反応が速やかに進行するというものである。それまでは、この反応の活性種であるジクロロカルベン1の発生には無水条件下、かなりの低温を必要とし、おのずから実験操作も繁雑であった。しかし、相間移動触媒を利用することにより、このような反応を常温でしかも水の存在下で行うことが可能となり、同時に反応速度の大幅な増大が期待できるようになる。更に、実験操作が非常に簡便となるなど、様々な合成化学的利点から、その後の活発な研究につながっていった。³⁾



触媒：トリオクチルメチルアンモニウムクロリド

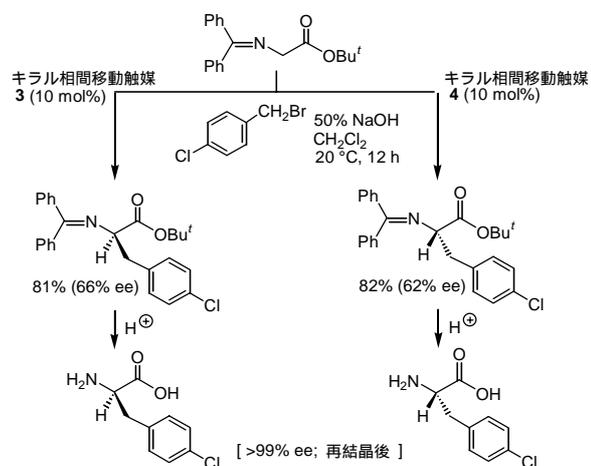
3. キラル相間移動触媒を用いる光学活性 - モノアルキルアミノ酸の合成

20世紀後半における有機合成化学の飛躍的な発展の中で、新たな反応性の獲得とともに、反応の位置及び立体選択性の制御が極めて高いレベルで実現されるようになり、精密合成化学という言葉が相応しい状況になっていった。その中でも触媒的不斉合成の進歩は目をみはるものがあり、真に実用的な不斉合成プロセスが開発されてきている。そのような背景のもと、近年、キラル相間移動触媒を用いた不斉合成反応の報告が幾つかなされてきたが、実用的見地からはほど遠く、最初の成功例は1984年にメルク社から報告された。⁴⁾ すなわち、Dollingらはシンコニアルカロイドと*p*-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミドから得られる光学活性第四級アンモニウムプロミド2をキラル相間移動触媒として用いることで、 α -フェニルインダノン誘導体の不斉メチル化反応が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。この報告は、(i) 実用的不斉合成の最初の成功例であること；(ii) その後、開発されたキラル相間移動触媒は、ほとんどがシンコニアルカロイド由来である点で意義深い。

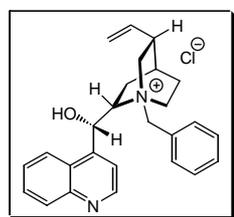


それから5年後の1989年、O'Donnellらはシンコニンから容易に合成可能なキラル相間移動触媒3を用いることで、グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応が温和な条件下で進行することを見出した。⁵⁾ ベンゾフェノンシッフ塩基を用いることによりモノアルキル化が円滑に進行し、しかも生成したモノアルキル化体の α -プロトンはこの反応条件下で容易に脱プロトン化しないことが認められている。一方、シンコニジンから得られるキラル相間移動触媒4を用いると、逆の絶対配置をもった α -アルキルアミノ酸が得られてくる。このようにして得られる α -アルキルアミノ酸誘導体の光学収率は必ずしも高くないが、酸処理でイミンとエステルの加水分解を同時に行った後、再結晶でほぼ純粋な光学活性 α -アミノ酸へと導くことができる。この報告を契機として、その後、光学活性アミノ酸の不斉合成が幾つか報告されることになった。(式3)

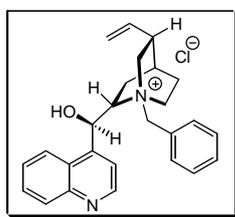
まず、ImperialiやBowlerらは、シンコニジンをベンジル化したキラル相間移動触媒4を用いると金属カチオンに対し、強い結合能力を有する非天然型アミノ酸、あるいはピリドキサル補酵素を含むアミノ酸の不斉合成に有効であることを示した。⁶⁾ (式4, 5)



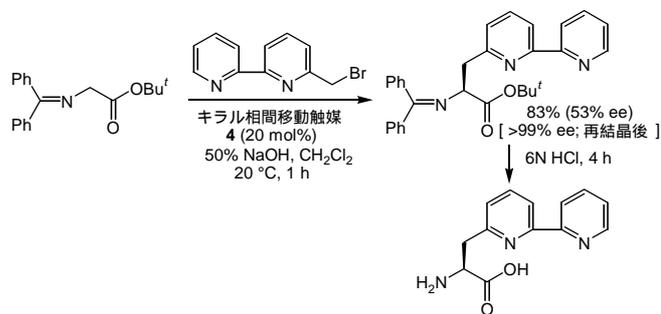
(式3)



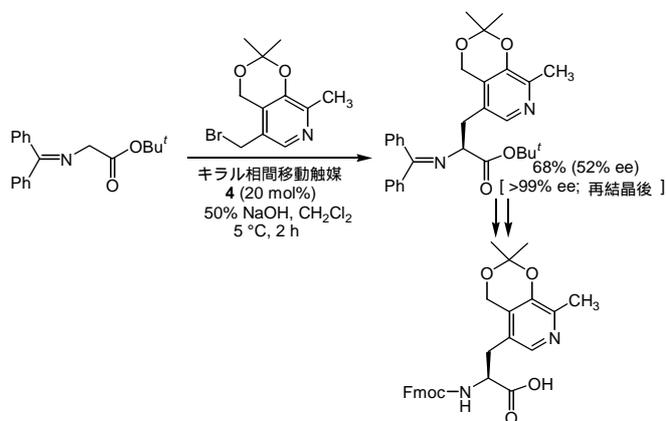
シンコニアルカロイド由来の
キラル相間移動触媒, 3



シンコニジナルカロイド由来の
キラル相間移動触媒, 4

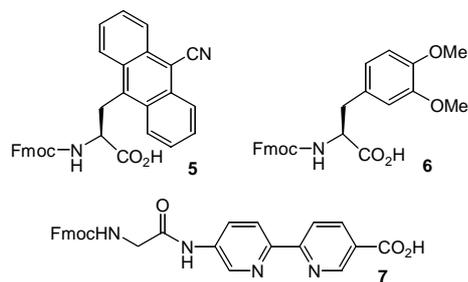


(式4)

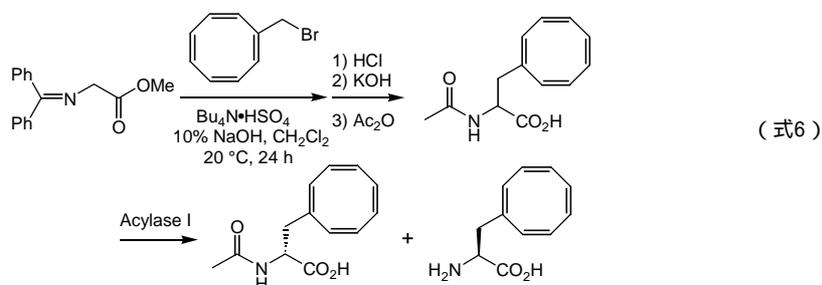


(式5)

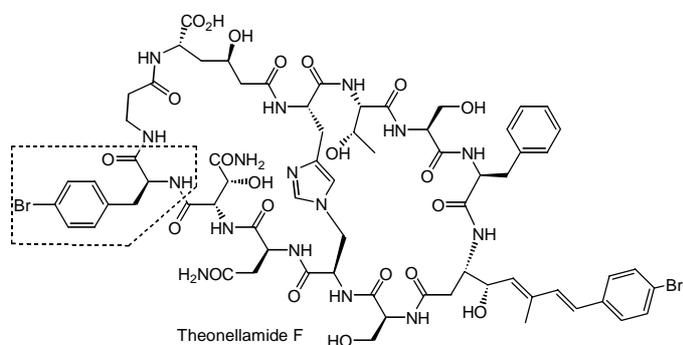
さらに Imperiali らは、アミノ酸側鎖にそれぞれ蛍光を発する基、金属に配位可能な基や蛍光消失基を導入することにより、5, 6, 7 のような非天然型アミノ酸を合成し、さらに固相ペプチド合成法によりオリゴペプチドを合成して、光励起による電子移動に基づく金属イオンセンサーを作り上げている。⁷⁾



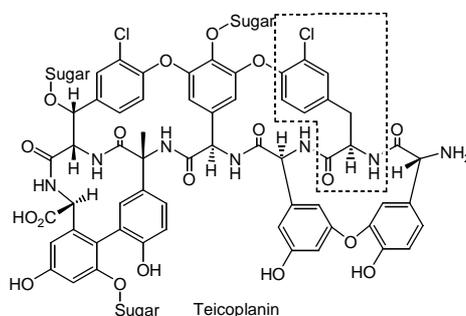
Pirrung らは、アミノ酸の側鎖にシクロオクタテトラエニル基を導入したアミノ酸を不斉合成している。⁸⁾ この場合、グリシンのアルキル化では相間移動反応を使っているものの不斉導入はなされておらず、得られたモノアルキル化体を後に酵素による速度分割によって光学活性 - アルキルアミノ酸誘導体を合成している。シクロオクタテトラエニル基を導入することによってペプチド鎖におけるアミドの回転と同様の構造変化が期待でき、また、電子移動反応や遷移金属の配位子としても利用できる。

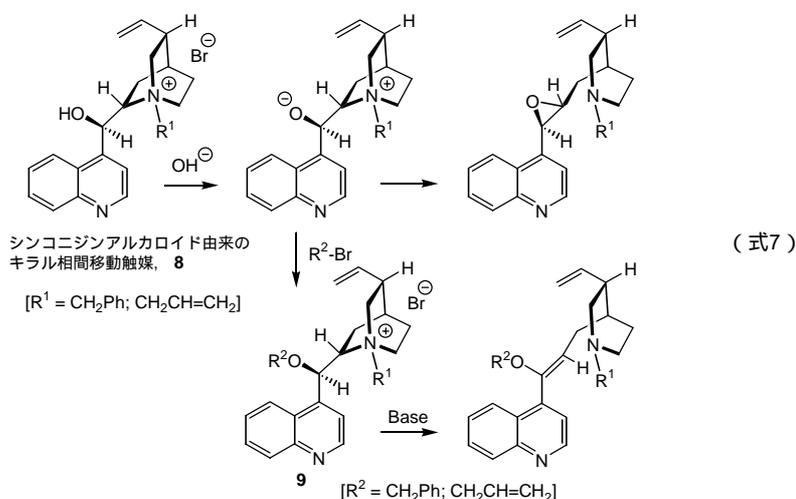


Rao や塩入らは、抗菌作用、細胞毒性を示す環状ペプチドであるテオネラミド F の南半球部の合成に、あるいはグリコペプチド系抗生物質であるテイコプラニンの不斉合成に、キラル相間移動触媒を用いる不斉合成によって得られた光学活性アミノ酸 (点線で囲った部分) を利用している。^{9, 10)}

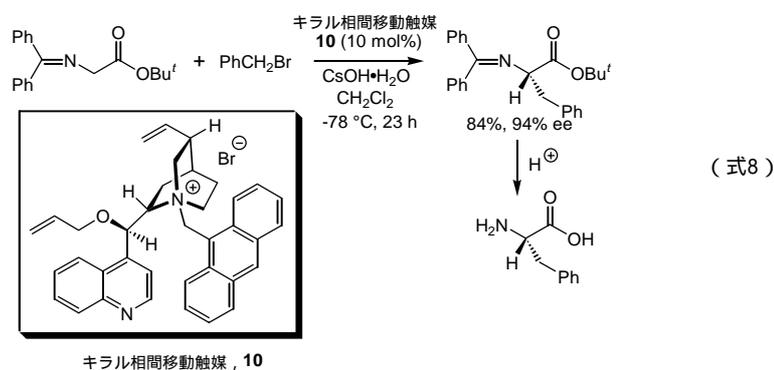


O'Donnell らは、シンコナアルカロイド由来のキラル相間移動触媒 8 が塩基性条件下でどのように分解を起こすか詳細に検討し、キラル相間移動触媒が塩基性条件下で容易に *o*-アルキル化を起こし、得られた生成物 9 が活性な触媒になることを見い出している。¹¹⁾ (式7)

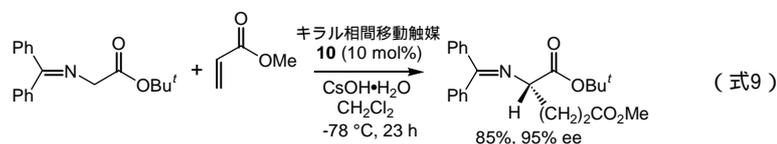




Coreyらは、さらにこういったシンコニジンアルカロイドに構造的に剛直なアントラセンユニットを組み入れることにより、新たなキラル相間移動触媒 **10** をデザインした。¹²⁾ さらに、通常、用いられている有機溶媒 / アルカリ水溶液の液 / 液系でなく、固体の水酸化セシウム・1水和物をジクロロメタン溶媒中で使う固 / 液系により、しかも低温下で反応を行なうことによりグリシンエステルの不斉アルキル化で高い不斉収率を得ている。

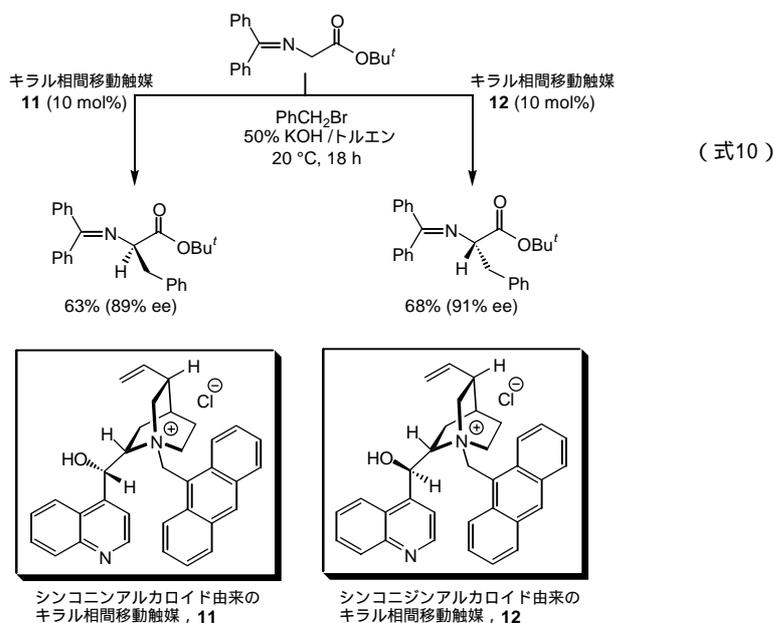


このキラル相間移動触媒 **10** は、グリシンエノラートの α -不飽和カルボニル系への不斉共役付加においても高いエナンチオ選択性が発現することが見い出されている。¹³⁾



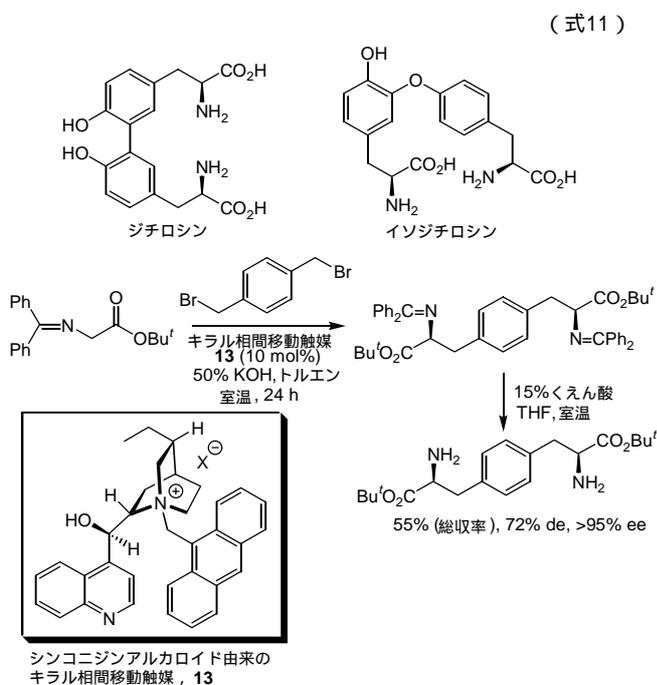
Coreyらと同じ時期に、Lygoらもシンコナルカロイドにアントラセンユニットを導入することで、新たなキラル相間移動触媒 **11** や **12** を作り上げ、グリシンエステルの不斉アルキル化を液 / 液反応系で行うと高い不斉収率が得られることを見い出した。¹⁴⁾ これらのアプローチは各種の天然及び非天然型 α -アミノ酸合成に極めて有効であることを示している。

特に、ジヒドロシンコニジンアルカロイドにアントラセンユニットを導入した触媒 13 (X=Cl) を用いると更に光学収率の向上 (94% ee) が認められた。これらの報告を機に、相間移動条件下での触媒の不斉合成の研究がますます加速されていくことになる。

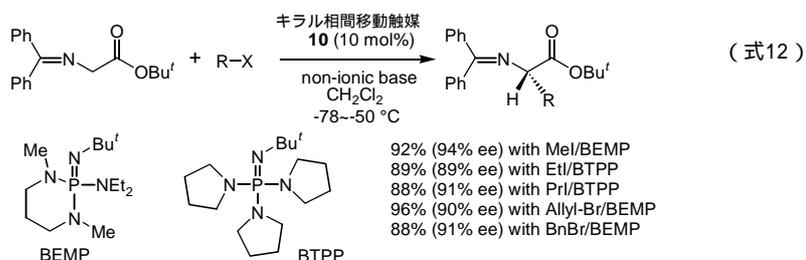


こういったアントラセンメチル基を有するキラル相間移動触媒 13 (X = Br) は、ビス(α-アミノ酸)合成にも有用であることが Lygo らによって報告された。¹⁵⁾ ビス(α-アミノ酸)は、自然界でジチロシン、イソジチロシンやメゾ-ジアミノピメリン酸などが知られているが、この方法を活用すると各種の非天然型ビス(α-アミノ酸)の合成が可能になる。

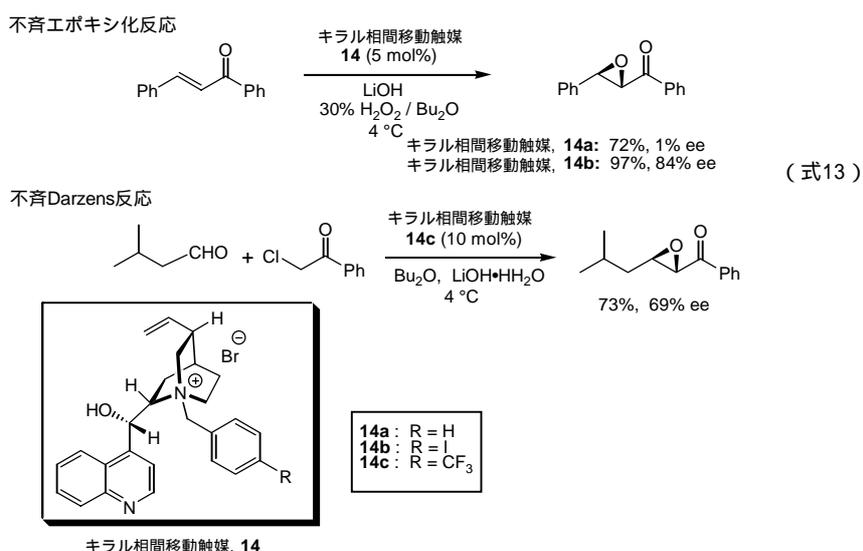
O'Donnell らは、不斉相間移動反応プロセスにおいて実用的見地からアルカリ水溶液を用いる液/液系の反応よりはイオン結合を持た



ない塩基としてホスファゼンを使って均一系の反応を行えば、大量合成にも適用できやすいことを述べている。さらに、この系を使うと低温での反応が可能になるため、エナンチオ選択性の向上が期待できる。¹⁶⁾

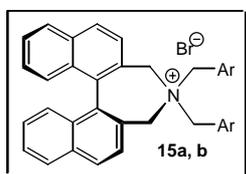


また、O'Donnellらは、グリシンのエステル部を固相担持したものを用いて、非天然型-アミノ酸の固相合成も行っている。¹⁷⁾ このように、キラル相間移動触媒の適用範囲は多岐にわたっている。塩入らは、同様にシンコニンから誘導されるキラル相間移動触媒 **14** を用いて、さまざまな不斉合成反応の開発に成功している。¹⁸⁾ その際、触媒の置換基 R として立体的に嵩高いものを用いるのではなく、電子吸引性の置換基を導入するというアプローチで触媒の修飾を行っている点は特に興味深い。これによって、四級中心である窒素原子上の電子密度を下げ、反応基質から生成する対アニオンとの距離を縮めることで、反応の遷移状態においてより強固な不斉場を形成できると考えられる。実際、ジブチルエーテル中、30%過酸化水素水を酸化剤に、水酸化リチウムを固体塩基として用いた相間移動条件下での、 α -不飽和ケトンの不斉エポキシ化反応では、触媒として **14a** を用いると生成物であるエポキシケトンにおいて不斉誘起はほとんど見られない (~1% ee)。これに対して、キラル相間移動触媒 **14b** の存在下で反応を行った場合には、84% ee という高いエナンチオ選択性で生成物が得られてくる。また、同様な相間移動条件下での不斉 Darzens 反応において *p*-(トリフルオロメチル)基を有するキラル相間移動触媒 **14c** を用いることで、 α -ハロケトンとアルデヒドから光学活性エポキシケトンをもつ満足いく選択性で得ている。



このように、キラル相間移動触媒の分野ではほとんどすべての系においてシンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒が使われている。しかしながら、こういったアルカロイドから出発すれば触媒設計に限界があることは明白であり、通常は、(i) 第四級アンモニウム塩合成のためのアルキルハライドを変える；(ii) シンコナルカロイドの水酸基を保護するためのアルキル基を変える、ぐらいしか方法がない。加えて、シンコナルカロイド由来のキラル相間移動触媒は幾つかの - 水素をもっているため、アルカリ水溶液を加えた際、Hofmann 脱離を引き起こし、触媒自体が分解してしまうといった欠点がある。こういった状況下で我々は、(i) 合理的な触媒設計の観点から C 2 対称軸を導入する；(ii) Hofmann 脱離をひき起こす - 水素が不必要な系を構築する、という 2 大前提で次世代のキラル相間移動触媒の創製に着手した。

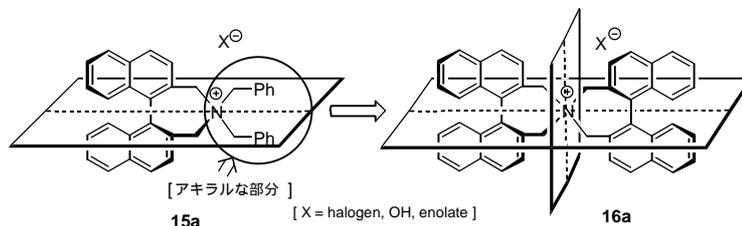
まず、これらの条件を満たす単純な触媒として光学活性 (S)- ピナフトール由来のキラルアンモニウム塩 15 を調製した。この触媒 1 モル% を用いてグリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンイミンの不斉ベンジル化反応を検討した。トルエン / 50% 水酸化カリウム水溶液中で相間移動反応を行なったところ、収率 34% で望ましいモノアルキル化体が得られ、その光学収率は 21% であった。光学活性ビス(-ナフチル) アンモニウム塩 15 b を用いても光学収率は 28% であった。こういった触媒 15 ではエノラートが光学活性ピナ



キラル相間移動触媒

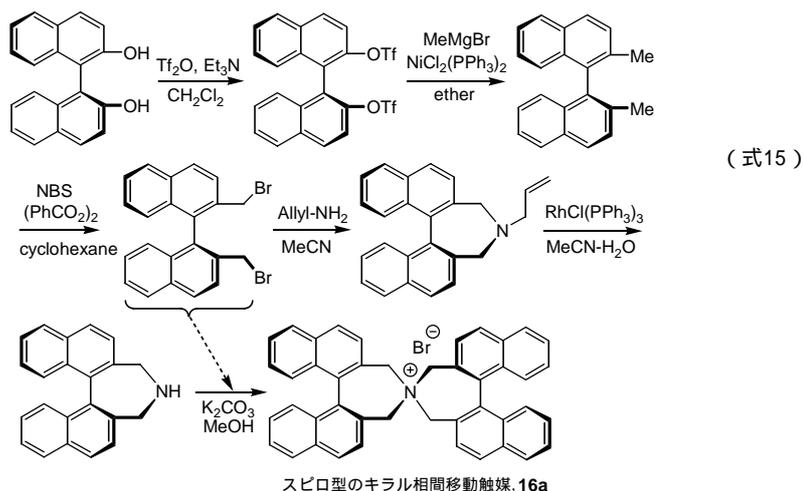
キラル相間移動触媒
15a (Ar = Ph) : 34% (21% ee)
15b (Ar = α -Naph) : 46% (28% ee)

フチル部の近傍にいる場合には不斉導入が期待できるが、アキラルなジベンジル位の部分では必然的に光学収率の低下を招いてしまう。そこで更にジベンジル位の部分にもうひとつの光学活性ピナフチル部を導入したスピロ型ピナフチルアンモニウム塩 16 a を調製すれば、より有効な不斉環境が構築できる。この触媒は市販の光学活性 (S)- ピナフトールか

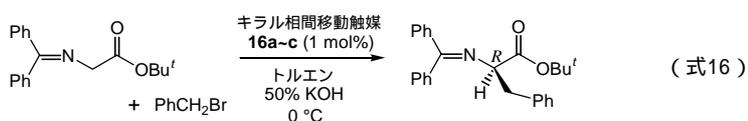


ら出発して、無水トリフルオロメタンスルホン酸 / トリエチルアミンを用いてビス(トリフラート)に変換し、メチルマグネシウムプロミドを用いたニッケル触媒によるクロスカップリング反応によってジメチル誘導体を得た。続いて、ベンゾイルパーオキシド / *N*-プロモ

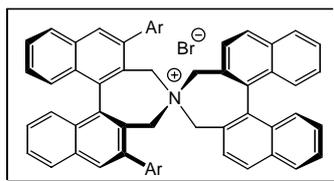
スクシンイミドを用いるラジカルプロモ化によってジプロミドを得て、これをアリルアミンと反応させると環状のアリルアミンが得られた。Wilkinson 触媒を用いる脱アリル化によって第2級環状アミンを得、これを先のジプロミドと反応させると望みのスピロ型ピナフチルアンモニウム塩 **16 a** へと導けた。



この触媒 1 モル%を用いてグリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンイミンの不斉ベンジル化反応を以前と同様の相間移動条件下で行うと、化学収率、光学収率ともに向上することが認められた。驚くべきことに、光学活性ピナフチル環の3,3'位にフェニル基を導入した触媒 **16 b** を用いると、グリシンエステルの不斉アルキル化は更に速く進行することを見出し、これまで0 で6時間要した反応がわずか30分後にはほぼ完結し、81%の収率でベンジル化体が取れ、しかもその際の光学収率は89%であった。さらに、3,3'位を-ナフチル基に変えたキラル触媒 **16 c** を1モル%用いることによって反応のエナンチオ選択性はさらに向上し、わずか30分後には収率95%、光学収率96%になることが判った。¹⁹⁾

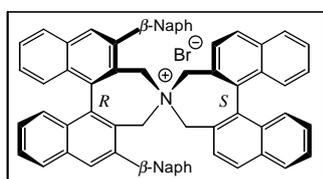
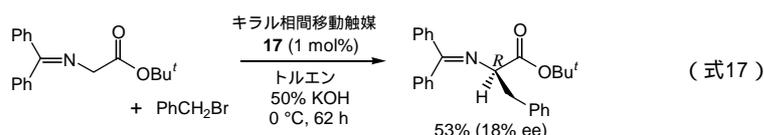


キラル相間移動触媒
16a (Ar = H) : 73%, 79% ee (*R*) for 6 h
16b (Ar = Ph) : 81%, 89% ee (*R*) for 0.5 h
16c (Ar = β -Naph) : 95%, 96% ee (*R*) for 0.5 h



キラル相間移動触媒, **16**

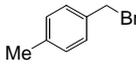
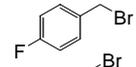
キラル相間移動触媒 16 では、ふたつのピナフチル部は共に (*S*)- 異性体のものを使っているが、その一方を逆のエナンチオマーに変えるとどうなるだろうか？ 試みに β -ナフチル置換されたピナフチル部に (*R*)- 異性体のものを使ったキラル相間移動触媒 17 を作り上げ、それを 1 モル% 用いて同様の相間移動条件下、グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンイミンの不斉ベンジル化反応を行なったところ、アルキル化反応は非常に遅くなり、しかもエナンチオ選択性も大幅に低下することが判った。



キラル相間移動触媒, 17

3,3' 位に β -ナフチル基を導入したキラル相間移動触媒 16c は、グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンイミンの不斉アルキル化反応において高い一般性を有することがわかり、表 1 から明らかなように、わずか 1 モル% の触媒存在下、通常の相間移動反応条件下で各種のアルキルハライドを用いるといずれの場合も 90% ee 以上の高いエナンチオ選択性が認められた。¹⁹⁾

表 1. スピロ型キラル相間移動触媒を用いるグリシンエステルの不斉アルキル化反応

アルキルハライド	反応時間	エナンチオ選択性	収率
PhCH ₂ Br	0.5 h	96% ee	95%
CH ₃ I	8 h	90% ee	64%
CH ₃ CH ₂ I	10 h	95% ee	41%
CH ₂ =CHCH ₂ Br	1 h	94% ee	84%
CH ₂ =C(Me)CH ₂ Br	1 h	93% ee	82%
HC=CCH ₂ Br	1 h	95% ee	90%
	0.5 h	96% ee	80%
	1 h	96% ee	81%
	1.5 h	96% ee	60%

(注) 不斉アルキル化反応は、グリシンエステル(1当量)とアルキルハライド(1.2当量)をスピロ型キラル相間移動触媒16cを1モル%存在下、トルエン/50%水酸化カリウム水溶液中 0 °Cで行なった。

この触媒的不斉アルキル化反応の遷移状態を考察することにより、エナンチオ選択性発現に関する知見を得ることができる。3,3' 位に *t*-ナフチル基を導入したキラル相間移動触媒 16c の空間モデルを図 1 に示した。この図を見ると、置換されていない光学活性ピナフチル部を土台に 3,3' 位に *t*-ナフチル基を導入した光学活性ピナフチル部がその周囲を取り囲むような形をとっており、そこにベンゾフェノンイミンのグリシン *tert*-ブチルエステルエノラートが近づくと無置換型ピナフチル部とベンゾフェノンイミン部との間で効率の良い、 π -相互作用が働き、グリシン *tert*-ブチルエステルエノラートの一方のエナンチオ面が有効に遮蔽されていることがわかる。この状態でアルキルハライドがエノラートに近づけば、望ましい (*R*)-配置を持った *t*-アルキルアミノ酸が得られるという訳である。

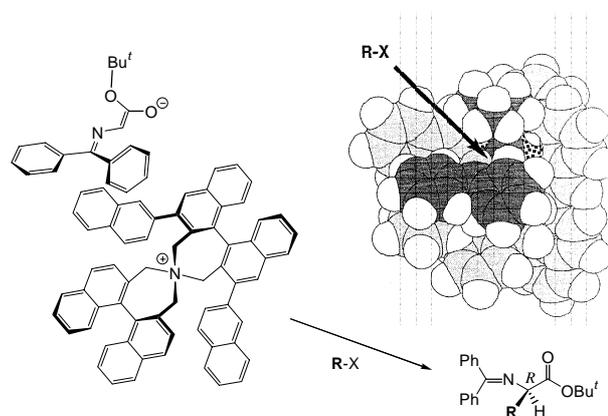
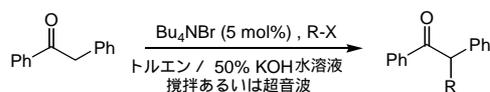


図 1 . キラル相間移動触媒 16c を用いたグリシン誘導体の触媒的不斉アルキル化反応の遷移状態図

さて、こういった相間移動反応では、反応スケールが大きくなればなるほど、反応の攪拌効率が問題となってくる。特に二相の界面で反応が起こる場合、いかに効率良く攪拌するかが反応速度を大きく左右する。こういった問題も超音波照射を行なうことによって、ある程度は解決できる。²⁰⁾ 例えば、単純なケトンのアルキル化反応を例にとると、ベンジルフエニルケトンのベンジル化を通常の相間移動反応条件下、超音波照射すると、0、10 分でアルキル化体が定量的に得られるが、攪拌条件下ではわずか 10% しか得られない。その他のメチル化やブチル化でも、超音波照射と攪拌では反応性に大きな差が認められた。また、キラル相間移動触媒 16c を用いるグリシン *tert*-ブチルエステルの不斉メチル化でも、通常の攪拌条件では 0、8 時間で 64% の収率が得られるが、それを超音波照射すると、1 時間後には同様の収率が得られることが判る。その際、光学収率にほとんど差異は認められなかった。



超音波照射:

R-X = PhCH₂Br (1.2 eq); 0 °C, 10 min : quant (攪拌では, 10%)

Mel (5 eq); 15~25 °C, 30 min : 85% (攪拌では, 2%)

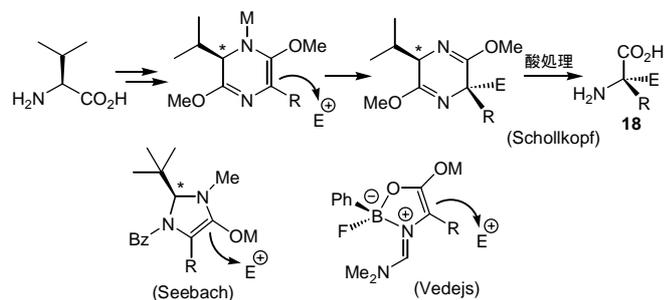
Bul (5 eq); 15~25 °C, 2 h : 71% (攪拌では, 9%)

(式18)



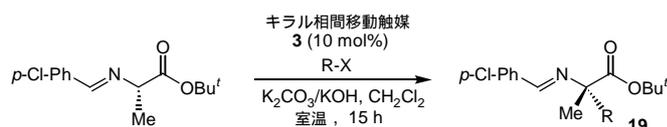
4. キラル相間移動触媒を用いる光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸の合成

光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸は天然に存在しないものの、ペプチドの修飾や酵素の阻害剤あるいは不斉合成における有用なキラル素子として高い潜在需要を持っている。従来、Schollkopf, Seebach や Vedejs をはじめとする多くの化学者によって、光学活性 α-モノアルキルアミノ酸から化学量論的に各種のヘテロ環に変換し、それらのジアステレオ選択的なアルキル化反応を行なうことによって、望みの光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸 18へと変換するのが通例であった。²¹⁾



(式19)

1992年になると、O'Donnellらは光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸の触媒的合成法を報告した。²²⁾ すなわち、シニコニアルカロイド由来のベンジルアンモニウム塩 3を10mol%用いてアラニン *tert*-ブチルエステルの *p*-クロロベンズアルデヒドイミンの不斉アルキル化反応を相間移動条件下で行うと相当する光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸 19が良い収率で得られた。それらの光学収率はいずれの場合も50%以下と、それほど満足のいく値ではないが、光学活性 α, γ-ジアルキルアミノ酸合成の触媒反応例として評価できる。



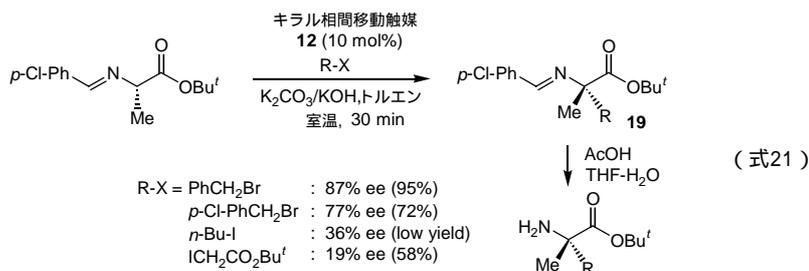
(式20)

R-X = PhCH₂Br : 44% ee (80%)

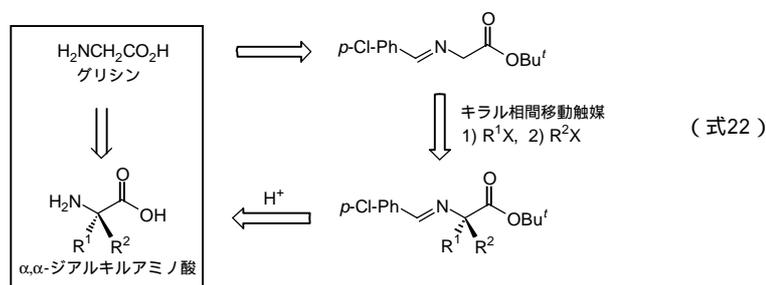
p-F-PhCH₂Br : 50% ee (84%)

CH₂=CHCH₂Br : 36% ee (78%)

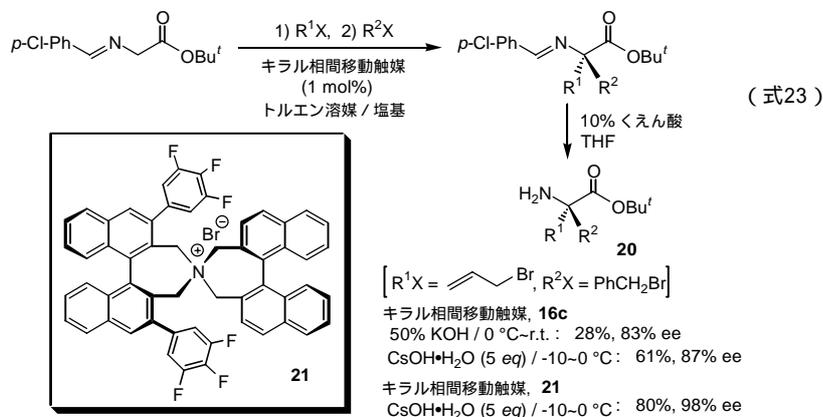
続いて, Lygo らは自ら開発した, シンコニジンアルカロイドに構造的に剛直なアントラセンユニットを組み入れたキラル相間移動触媒 **12** を触媒量 (10 モル%) 用いて光学活性 α , α -ジアルキルアミノ酸 **19** の触媒的不斉合成を行なった。²³⁾ 不斉ベンジル化の場合には比較的高い光学収率 (77 ~ 87% ee) が得られるが, その他のアルキルハライドでは選択性が著しく低下してしまう。



こういった状況で, 我々の研究室では最も効率の良い光学活性 α , α -ジアルキルアミノ酸の触媒的不斉合成プロセスの確立に取り組んだ。すなわち, グリシンから出発して, グリシン *tert*-ブチルエステルのアルデヒドイミンに変換し, それをキラル相間移動触媒を用いた相間移動条件下, 二種の異なるアルキルハライドを用いて同一容器内で連続的に不斉二重アルキル化反応を行なおうというものである。得られたジアルキル化体は酸処理によって, 容易に望みの光学活性 α , α -ジアルキルアミノ酸へと導ける。



そこで, 3,3' 位に *n*-ナフチル基を導入したキラル相間移動触媒 **16c** を 1 モル% 用い, アルキル化剤としてアリルブロミド, 続いてベンジルブロミドを加えることによって, グリシン *tert*-ブチルエステルの *p*-クロロベンズアルデヒドイミンの不斉ジアルキル化反応をトルエン / 50% 水酸化カリウム水溶液中という相間移動条件下で行い, その後, 生成物を 10% ぐん酸で加水分解すると相当する光学活性 α , α -ジアルキルアミノ酸エステル **20** ($\text{R}^1 = \text{アリル}; \text{R}^2 = \text{ベンジル}$) が低収率ながらも良いエナンチオ選択性で得られた。アルキル化の反応速度を上げるため, Corey らが使用した水酸化セシウムの水和物を用いる固 / 液反応系を適用したところ, 収率は 61% にまで向上し, またその際の光学収率も幾分良くなった。そこで, さらにキラル相間移動触媒 **16** の 3,3' 位のアリール置換基の電子吸引, あるいは電子供与効果を調べたところ, フルオロ置換基が反応性, 選択性の点で顕著な効果を発現することが認められ, 特に 3,4,5-トリフルオロフェニル置換基を有するキラル相間移動触媒 **21** を用いると, 光学収率が 98% まで向上することを見いだした。²⁴⁾

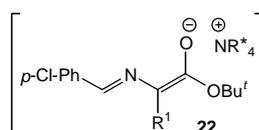


その他の例を表2に示した。通常、反応性の高いアルキル化剤を使うと最初のアルキル化は -10 °C, 3時間半で終わることができ、続いて2番目のアルキル化剤を加えると 0 °C, 1時間以内でアルキル化がほぼ終了、加水分解後、相当する光学活性、 α -ジアルキルアミノ酸**20**が良い収率で取れてくる。その際のエナンチオ選択性は~98% eeにも達する。この同一容器内での不斉ジアルキル化反応は中間体にキラルアンモニウムエノラート**22**が生成し、エノラート自体は完全な平面構造を有するため、最初のアルキル化で得られた不斉中心は続くエノラート**22**の生成で完全に消失してしまう。従って、このジアルキル化反応で得られるエナンチオ選択性は、2番目の不斉アルキル化によってのみ決まることがわかる。

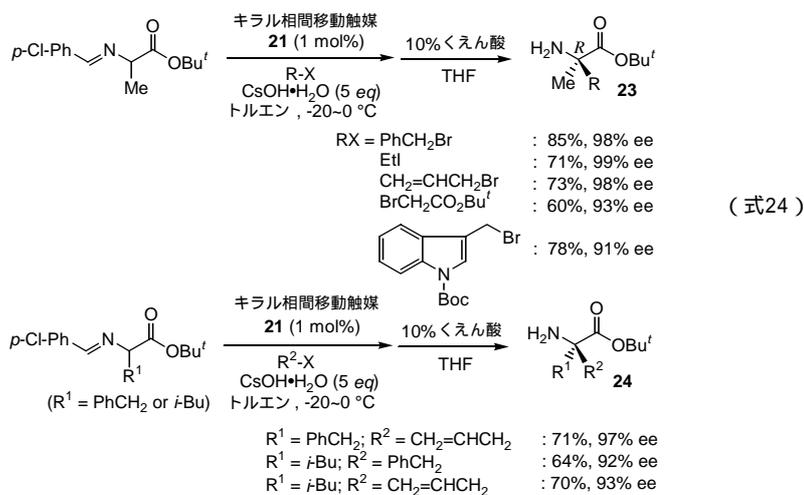
表2. スピロ型キラル相間移動触媒**21**を用いるグリシンエステル *p*-クロロベンズアルデヒドイミンの不斉ジアルキル化反応による光学活性、 α -ジアルキルアミノ酸**20**の合成

アルキルハライド (R ¹ -X)	最初のアルキル化条件	アルキルハライド (R ² -X)	2番目のアルキル化条件	光学収率 / 収率
CH ₂ =CHCH ₂ Br	-10 °C, 3.5 h	PhCH ₂ Br	0 °C, 0.5 h	98% ee 80%
CH ₂ =CHCH ₂ Br	-10 °C, 3.5 h	CH ₂ =C(Me)CH ₂ Br	0 °C, 0.7 h	97% ee 60%
CH ₂ =CHCH ₂ Br	-10 °C, 3.5 h	HC≡CCH ₂ Br	0 °C, 0.5 h	96% ee 58%
PhCH ₂ Br	-10 °C, 3.5 h	CH ₂ =CHCH ₂ Br	0 °C, 0.3 h	92% ee 74%

(注) 不斉ジアルキル化反応はスピロ型キラル相間移動触媒**21**を1モル%の存在下、グリシンエステル(1当量)にトルエン/水酸化セシウム水和物中、異なる2種のアルキルハライド(1~1.2当量)を順次加えることによって行った。

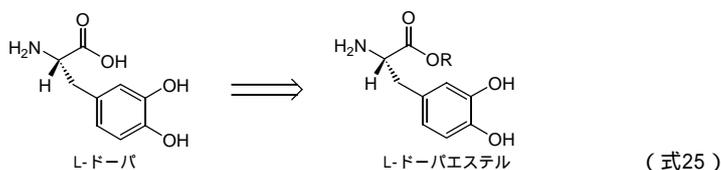


このため、光学活性 α -ジアルキルアミノ酸合成において、出発物質をグリシンでなく α -アルキルアミノ酸にすると、中間体のエノラートはアキラルになるため、出発物質である α -アルキルアミノ酸は光学活性であるにもかかわらず、不斉アルキル化によって、望みの光学活性 α -ジアルキルアミノ酸が得られることになる。例えば、アラニン、フェニルアラニンやバリンのエステルの *p*-クロロベンズアルデヒドイミンの不斉アルキル化をキラル相間移動触媒 **21** (1 mol%) の存在下で行なうと、高エナンチオ選択的に相当する光学活性 α -ジアルキルアミノ酸エステル **23**、**24** が得られる。²⁴⁾

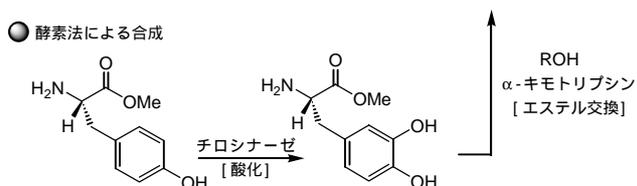


5. パーキンソン病の治療薬、L-ドーパの化学合成

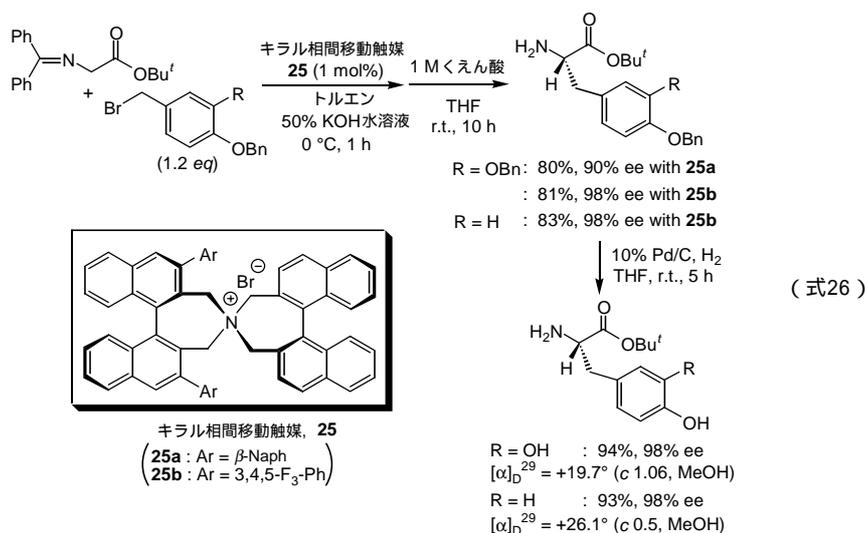
我々が本研究で編み出したスピロ型のキラル相間移動触媒 **16** や **21** は、C₂ 対称軸を有しているため、出発となる光学活性ピナフトールを使い分けることによって、(*S,S*) 型、(*R,R*) 型いずれのキラル相間移動触媒をも合成できるため、天然型、非天然型アミノ酸も含め、各種のアミノ酸誘導体やそれらの関連体(アミノアルデヒド、アミノケトンやアミノアルコールなど)の不斉合成に極めて有効であることがわかる。そういった合成的応用の一例として、L-ドーパエステルの不斉合成プロセスを次に示す。L-ドーパはパーキンソン病の治療に使われ、また、そのL-ドーパエステルはアルコール残基を変えることによって、いろんな薬理活性を示すことが知られている。²⁵⁾ 従来、こういったL-ドーパエステルは、酵素法によって合成されていた。すなわち、比較的高価なアミノ酸である光学活性チロシンから出発して、チロシナーゼを用いた酵素酸化によって L-ドーパのメチルエステルへと変換し、続いて各種のアルコール存在下、 α -キモトリプシンを用いてエステル交換を引き起こすことにより、各種のL-ドーパエステルへと導かれている。こういった L-ドーパエステルもスピロ型のキラル相間移動触媒を使う化学合成によって、容易に得られるようになる。²⁶⁾



● 酵素法による合成



例えば, (*R*)-ピナフトールから合成した (*R,R*)-型のキラル相間移動触媒 **25** を 1 モル% 存在下, アルキル化剤として 3,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジルプロミドを用い, グリシン *tert*-ブチルエステルのベンゾフェノンイミンの不斉アルキル化反応を相間移動条件下で行ない, 得られたモノアルキル化体のイミン部をくえん酸水溶液で加水分解することにより, β -ナフチル置換型のキラル相間移動触媒 **25a** の場合には, 望ましいアルキル化体が 90% ee で得られるのに対し, トリフルオロフェニル型のキラル相間移動触媒 **25b** では 98% ee という高い光学収率が得られた。アルキル化剤として 4-(ベンジルオキシ)ベンジルプロミドを用いても同様の高い光学収率が得られた。これらのモノアルキル化体は通常の接触水素添加反応を用いる脱ベンジル化によって光学収率を損なうことなく, L-DOPAエステルやチロシンエステルへと変換された。



6. おわりに

以上、私どもが現在取り組んでいるキラル相間移動触媒を用いる触媒的アミノ酸合成に関する最近の進捗状況を紹介した。従来、汎用されてきたシンコナルカロイド由来のキラルアンモニウム塩に比べ、我々の光学活性ピナフトール由来のスピロ型キラル相間移動触媒は、わずか1モル%で充分、アミノ酸の不斉アルキル化反応が行なえるという点は特筆すべきであろう。このキラル触媒を用いて天然および非天然型の光学活性アミノ酸、あるいはその類縁体の不斉合成研究をすすめていくにつれて、相間移動反応の化学に関していろいろな新しい知見が得られ、キラル触媒のさらなる改良に迫られている。特に、キラル相間移動触媒の単純化に関する研究が興味深い局面を迎えており、そういった成果をこの紙上で紹介できないのが残念である。

触媒的不斉合成の分野では、近年、不斉炭素中心構築のための方法論は著しい進歩を遂げている。中でも複雑な操作を必要としない相間移動条件下での触媒反応は、実用化が極めて容易であり、工業的な面からも大いに注目されている。今後、相間移動条件下での高い一般性と実用性を兼ね備えた不斉合成反応が次々と開発され、それらが医薬品に代表される有用化合物の大量合成プロセスの確立に大きく寄与することが期待される。

最後に、本稿で述べられた研究成果は大井貴史助教授をはじめとする研究室の学生諸君の献身的な努力の賜物であり、ここに心より感謝致します。

引用文献

- 1) a) Makosza, M.; Ludwikow, M. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1223. b) Makosza, M.; Serafinowa, B. *Rocz. Chem.* **1965**, 39, 1401, 1595, 1647, 1799, 1805. c) Makosza, M. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 439. d) Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 3rd ed.; VCH: Weinheim, 1993.
- 2) a) Starks, C. M.; Napler, D. R. *Fr. Demande*, 1, 573, 164. b) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
- 3) a) Weber, W. P.; Gokel, G. W. 共著, 田伏岩夫, 西谷孝子共訳, 「相間移動触媒」化学同人(1978). b) *Phase-Transfer Catalysis*; Halpern, M. E. Ed., ACS; Washington (1997).
- 4) a) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446. b) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4745.
- 5) O'Donnell, M. J.; Benett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
- 6) a) Imperiali, B.; Prins, T. J.; Fisher, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1613. b) Imperiali, B.; Fisher, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 757. c) Kise Jr., K. J.; Bowler, B. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3319. d) Imperiali, B.; Roy, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12083. e) Imperiali, B.; Roy, R. S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1891.
- 7) Torrado, A.; Imperiali, B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8940.
- 8) Pirrung, M. C.; Krishnamurthy, N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 954.
- 9) Rao, A. V. R.; Reddy, K. L.; Rao, A. S.; Vittal, T. V. S. K.; Reddy, M. M.; Pathi, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3023.
- 10) Tohdo, K.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 247.
- 11) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4507.
- 12) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.

- 13) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347.
- 14) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.
- 15) a) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1385. b) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1389.
- 16) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8775.
- 17) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6347.
- 18) a) Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2145. b) Arai, S.; Tsuge, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7563.
- 19) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519.
- 20) Ooi, T.; Tayama, E.; Doda, K.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1500.
- 21) a) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539. b) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708. c) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 225. d) Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517.
- 22) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 3, 591.
- 23) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8671.
- 24) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5228.
- 25) a) Marrel, C.; Boss, G.; Van De Waterbeemd, H.; Testa, B.; Cooper, D. R.; Jenner, P.; Marsden, C. D. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, 20, 459. b) Cooper, D. R.; Marrel, C.; Van De Waterbeemd, H.; Testa, B.; Jenner, P.; Marsden, C. D. *J. Pharm. Pharmacol.* **1987**, 39, 635. c) Vulfson, E. N.; Ahmed, G.; Gill, I.; Goodenough, P. W.; Kozlov, I. A.; Law, B. A. *Biotech. Lett.* **1991**, 13, 91. d) Ahmed, G.; Vulfson, E. N. *Biotech. Lett.* **1994**, 16, 367. e) Milewska, M. J.; Chimiak, A. *Amino Acids* **1994**, 7, 89. f) Brunner-Guenat, M.; Carrupt, P.-A.; Lisa, G.; Yeata, B.; Rose, S.; Thomas, K.; Jenner, P.; Ventura, P. *J. Pharm. Pharmacol.* **1995**, 47, 861.
- 26) Ooi, T.; Kameda, M.; Tannai, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8339.

執筆者紹介 丸岡啓二(まるおか けいじ) 京都大学大学院 理学研究科 化学専攻 教授

[ご経歴] 1976年 京都大学工学部工業化学科卒業, 1980年 ハワイ大学大学院化学科博士課程修了, Ph. D. 取得。名古屋大学工学部応用化学科助手(1980~1985), 講師(1985~1990), 助教授(1990~1995)を経て, 1995年 北海道大学大学院理学研究科化学専攻教授, 2000年より現職。この間(2000~2001)北海道大学大学院理学研究科化学専攻教授を併任。昭和60年度, 日本化学会進歩賞, 及び平成12年度, 井上學術賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 有機金属化学, 分子認識化学, 不斉合成化学, 特に新しい概念に基づく精密酸塩基触媒の創製と活用。