

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	アリルシアニド求核剤を活用するプロトン移動による4置換炭素構築型触媒的不斉反応				
研究テーマ (欧文) AZ	Catalytic Asymmetric C-C Bond-Forming Reactions of Allylic Cyanides via Proton Transfer Conditions Toward the Construction of Tetrasubstituted Stereogenic Centers				
研究氏代 表名 者	カナ CC	姓) クマガイ	名) ナオヤ	研究期間 B	2009 ~ 2010 年
	漢字 CB	熊谷	直哉	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Kumagai	Naoya	研究機関名	東京大学 (2010年4月より微生物化学 研究所)
研究代表者 所属機関・職名 CD	東京大学大学院薬学系研究科 助教 (現: 微生物化学研究所 主任研究員)				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)	<p>従来、触媒的不斉アルドール反応に代表される有効な触媒的不斉 C-C 結合形成反応は、反応基質から活性型の求核剤を別プロセスで別途調製して、触媒反応に用いる形式が多かった。しかしながら、本反応形式は遷移状態の予見性・反応デザインの容易性等のメリットはあるが、反応基質の事前活性化において、当量以上の活性化試薬とそれに付随する廃棄物の発生という、原理上不可避な決定的デメリットが残されていた。最近注目を集め続けたダイレクト型触媒的不斉反応は、触媒による基質のプロトン移動のみで C-C 結合形成反応を可能とするもので、開発はひときわ困難であるが原理上完全反応であり極めて効率の高い光学活性化合物合成法を提供する。プロトン移動が本反応の鍵であるため、必然的にプロトン移動の容易な基質においてのみ本反応形式が展開されてきた。本研究では、ソフト Lewis 塩基性基質の特異的活性可能を発揮する、ソフト Lewis 酸・ハード Brønsted 塩基協奏触媒系の開発により、本反応形式の基質適用範囲を拡充して一般化を実現し、廃棄物フリーの触媒的不斉 C-C 結合形成反応開発を主眼としたものである。</p> <p>ソフトな Lewis 塩基性を有し、かつ反応生成物の合成化学上の利便性の両面を加味し、反応基質としてアリルシアニドとチオアミドを選択した。特にアリルシアニドのシアノ基は直線構造を有し立体障害が小さいため、不斉4置換炭素構築型反応にも奏功し、Cu(I)塩/リン配位子/LiOAr系触媒にさらにハード Lewis 塩基を添加した触媒系において大幅な反応加速効果が見られることがわかった。同様にソフトな Lewis 塩基性を有するチオアミドを、カルボン酸型酸化状態を有するエノラート前駆体として適用し、本触媒系を応用することで、カルボン酸型酸化状態を有する基質としては困難であったプロトン移動型ダイレクトアルドール・Mannich型反応が円滑に進行し、エナンチオ選択性のみならず高いジアステレオ選択性を発現する反応の開発に成功した。チオアミドの本触媒系での高い認識能を考慮し、チオアミドの活性化機構の求電子剤としての利用を画策し、α,β-不飽和チオアミドに対する、アルキンあるいはアリルシアニドのようなソフト Lewis 塩基性求核種前駆体のダイレクト型付加反応を検討した。同様の触媒系で反応は円滑に進行するのみならず、詳細な反応機構解析の結果、付加中間体である Cu-チオアミドエノラートが次の触媒サイクルにおいて基質の脱プロトン化を担う、極めて効率の高いプロトン移動機構で反応が進行していることが明らかとなった。これら反応生成物中のニトリル基、チオアミド基は多様な官能基へと容易に変換可能であり、これらの触媒反応を利用した抗うつ薬 fluoxetine, 高脂血症治療薬 atorvastatin, GPR40 アゴニスト AMG837 の短工程触媒的不斉合成は、本触媒技術の有効性を端的に示している。</p>				
キーワード FA	アリルシアニド	不斉協奏触媒	チオアミド	ソフト-ソフト相互作用	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA							
研究機関番号 AC					シート番号							

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい）

雑誌	論文標題 GB	Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Thioamides: Toward a Stereocontrolled Synthesis of 1,3-Polyols						
	著者名GA	Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Yuta Suzuki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Journal of the American Chemical Society				
	ページGF	18244~18245	発行年GE	2	0	0	9	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Direct Catalytic Asymmetric Addition of Allyl Cyanide to Ketones via Soft-Lewis Acid/Hard Brønsted Base/Hard Lewis Base Cooperative Catalysis						
	著者名GA	Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Journal of the American Chemical Society				
	ページGF	5522~5531	発行年GE	2	0	1	0	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides: A Concise Asymmetric Synthesis of (<i>R</i>)-Fluoxetine						
	著者名GA	Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Tetrahedron: Asymmetry				
	ページGF	1688~1694	発行年GE	2	0	1	0	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkynes to α,β -Unsaturated Thioamides						
	著者名GA	Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Journal of the American Chemical Society				
	ページGF	10275~10277	発行年GE	2	0	1	0	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Enantioselective Synthesis of a GPR40 Agonist AMG 837 via Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkyne to α,β -Unsaturated Thioamide						
	著者名GA	Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Organic Letters				
	ページGF	952~955	発行年GE	2	0	1	1	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Cooperative Activation of Alkyne and Thioamide Functionalities; Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Terminal Alkynes to α,β -Unsaturated Thioamides						
	著者名GA	Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Chemistry, an Asian Journal				
	ページGF	1778~1790	発行年GE	2	0	1	1	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction of Thioamides						
	著者名GA	Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, I-Hon Chen, Devarajulu Sureshkumar, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Journal of the American Chemical Society				
	ページGF	5554~5560	発行年GE	2	0	1	1	巻号GD
雑誌	論文標題 GB	A Simplified Catalytic System for Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamides; Application to an Enantioselective Synthesis of Atorvastatin						
	著者名GA	Yuji Kawato, Mitsutaka Iwata, Ryo Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Tetrahedron				
	ページGF	6539~6546	発行年GE	2	0	1	1	巻号GD

雑 誌	論文標題 GB	Asymmetric Synthesis of Isothiazoles Through Cu Catalysis: Direct Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Allyl Cyanide to α,β -Unsaturated Thioamides						
	著者名GA	Yuka Yanagida, Yazaki, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki	雑誌名GC	Angewandte Chemie, International Edition				
	ページGF	7910~7914	発行年GE	2	0	1	1	巻号 GD

欧文概要EZ (ワープロ作成原稿の切り貼りで結構です。)

Asymmetric catalysis has established its unwavering position as a truly efficient methodology for the construction of a wide variety of enantiomerically enriched carbon skeletons as well as for the enantioselective installation of requisite functional groups. Intensive efforts in this field have led to the emergence of numerous asymmetric catalysts, and now a number of reactions can be rendered asymmetric. The huge demand and pressure for environmentally benign organic synthesis, however, has gradually shifted the goal of synthetic methodology development from high yield/selectivity-oriented basis to an atom-economy-oriented basis; conventional studies have pursued chemical processes that are high-yielding with high regio-, chemo, and stereoselectivity, but without regard to the excessive use of reagents. The requirement of modern asymmetric catalysis in view of prospective practical applications is not only high chemical yield and selectivity but also minimal production of unwanted waste and co-products to achieve high overall efficiency, thereby meeting the criteria of environmentally benign organic synthesis and green chemistry. In this research program, several catalytic asymmetric C-C bond-forming reactions have been developed based on a soft-Lewis acid/hard Brønsted base cooperative catalysis. All the reactions proceeded via proton transfer conditions, generating no reagent derived wastes. Successful application of the developed reactions to concise enantioselective synthesis of fluoxetine, atorvastatin, and AMG837 highlights the synthetic utility of this methodology.