

薬学博士山田俊一氏及び薬学博士古賀憲司氏の「 α -アミノ酸の

不斉転写に基づく光学活性化合物の新規合成法の研究」(共同研究)

に対する授賞審査要旨

この研究は不斉合成の研究が未開拓であった一九六〇年頃に始められた。当初、山田氏は α -アミノ酸の不斉源の化学変換いわゆるキラールプールの法的研究を行い、ついでジアステレオ選択的不斉合成へと展開した。古賀氏は不斉源を α -アミノ酸からキラールなアミンに誘導し、そのリチウム化合物を使って高度のエナンチオ選択的反応に到達すると共に、キラールなアミンを触媒的に使う不斉反応を開拓した。

I 光学活性アミノ酸エナミンの不斉アルキル化反応の開拓(キレート構造の導入による配座の固定)

カルボニル化合物(1)と α -プロリン誘導体(2)とから得られるキラールなエナミン(3)をアルキル化することにより、光学活性 α -置換カルボニル化合物(4)を得る不斉合成法(Chiral)を開拓し、その立体化学的経路を明らかにした。本法では不斉源に使う α -プロリン誘導体が反応後に回収できる。この方法は引き続き各種のテルペノイド、アルカロイド、ステロイド等の不斉合成に応用された。

この不斉反応の成績体の光学純度は50%前後で必ずしも満足すべきものでは無かったが、山田氏はリチウムによる不斉源の配座固定法を発見して高い光学純度の成績体を得ることに成功し、新しい不斉合成法を展開させた。

即ち、1とL-Valerilロイシン誘導体(5)とから得られるキラルなイミン(6)をリチウムジイソプロピルアミド(LiDA)によりリチオエナミン(7)とし、これを同様にアルキル化して極めて高い光学純度(95%)の4を得た。この方法で立体選択性が大きく向上した理由は、反応基質にキレート構造が導入されて、その不斉源の配座が固定され(8)の形で反応するためである(Fig. 2)。

II 光学活性アミノ酸から誘導したキラル塩基を用いた不斉合成反応の開拓

前項のキレート構造の導入による配座固定法をさらに発展させて、新規なエナンチオ選択的不斉合成法を開拓した。

II-1 キラルなりチウムアミドの設計

前項に関連した多くの研究結果を基に古賀氏は、キラルなりチウムアミド(9)を設計した。9は、(i)キレート構造(1)をとり反応する、(ii)リチウムの配位数(最高4)を満足するため溶液中で会合し(13)、会合度は用いる溶媒によって異なる、(iii)リチウムの配位数を考慮して、強い外部配位子(例えばヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA))を必要量添加すれば、会合状態を制御でき、反応に有利な単量体(12)とすることができる、(iv)かさ高い置換基(PhとR)が互いにトランス位をとることによって、キラルなアミド窒素が構築されて前述11の形で反応させ得る(Fig. 3)。このことは、多核NMRおよびX線結晶解析によって説明された。

II-2 エノラートイオンの不斉合成と不斉反応の開拓

カルボニル化合物の脱プロトン化によるエノラートイオンの合成、およびエノラートイオンとアルキル化、アシル化、プロトン化などの求電子剤との反応による α -置換カルボニル化合物の合成は、最も基本的な有機合成反応であ

る。キラルな塩基(9)を用いることによってエノラートイオンの合成と反応を高度にエナンチオ選択的に行うことに成功し、さらにはキラル塩基に関しては触媒的反応にまで展開した。

A エノラートイオンの不斉合成(不斉脱プロトン化反応)とその触媒的反応への展開

分子内に対称面を有するプロキラルなケトン(14)は、キラルなりチウムアミド(9aあるいは9b)によって効率よく不斉脱プロトン化され、対応する光学活性シリルエノールエーテル(15)として単離できることを初めて見出した(1982)。この反応原理は、光学活性 ω -ケトステロイド類の位置選択的エノール化、ラセミ的 γ -置換シクロヘキサノン類の速度論的光学分割等の従来でできなかった反応を可能にした。

さらにこの不斉脱プロトン化反応を、キラルなアミン(10b)とアキラルなりチウムアミド(16)を組み合わせ、反応系中で
のりチウム—水素交換反応によってキラルなりチウムアミド(9b)を繰り返し再生させる触媒的反応に展開した(1985)。

B アキラルエノラートイオンの不斉反応(不斉アルキル化反応)とその触媒的反応への展開

リチウムアミドを用いてケトンをエノラートイオンに変換するとき、生成したりチウムエノラートはリチウムアミド由来のアミンと溶液中で錯体を生成し得ることが知られている。シクロヘキサノン(1)のシリルエノールエーテル(17)を対応するリチウムエノラート(18)に変換し、臭化リチウムとキラルなアミン(10c)の存在下にアルキル化することによって、高い光学純度(98%)の α -置換シクロヘキサノン(4)を不斉合成する方法を開拓した(1985)。この反応原理は、不斉プロトン化反応にも適用することができる。

この不斉アルキル化反応は、触媒量のキラルなアミン(10c)と十分量の二配座型アキラルアミン(テトラメチルプロピ

レンジアミン)を用いることによっても、同様の効率で反応を行うことができることを見出した。この触媒的反應は、リチウムの配位子である $10c$ とアキラルアミンとが、反応系中で効率よく配位子交換しているために起こる。

III その他の不斉反応

ノルエフェドリンを配位子とした光学活性モリブデン錯体(9)を設計、合成し、これを触媒としたアリルアルコールの不斉酸化反応によるエポキシアルコールの不斉合成法を開拓した。また、キラルなルイス酸としてメントキシアルキニウムジクロリド(20)を設計、合成し、これを用いた触媒的不斉Diels-Alder反応を初めて実現する等多くの新規な不斉反応を発見している (Fig. 7)。

以上の研究は、高分子蛋白質より成る酵素が反応環境を触媒的に繰り返し使用するという特異的な性質を低分子化合物に付与しようという、山田氏の先駆的発想に基づくもので、はじめに光学活性天然系アミノ酸の不斉立体構造を利用し、更に、古賀氏は、光学活性アミノ酸から誘導したアミンのリチウム化合物を設計し、水素結合やキレート生成による立体化学的制御を反応基質に加え、従来高分子蛋白質の特異的立体配座 (conformation) のみが可能とした反応を低分子化合物に行わせて、触媒的不斉合成反応に成功した。

本研究は、基礎科学的にも、また、応用的には、不斉構造が生理活性を支配する場合の多い医薬品の合成に貢献するものとして、重要な意義を有する。

本研究に関して、山田氏は、一九七五年に日本薬学会学術賞、一九七九年に内藤記念科学財団科学振興賞を受け、古賀氏は、一九九四年に日本薬学会学術賞を受賞している。また、本研究に対する国際的評価としては、不斉合成専

Fig. 1

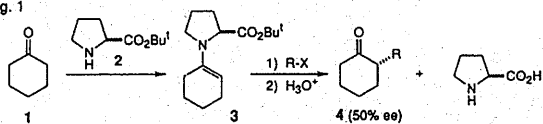


Fig. 2

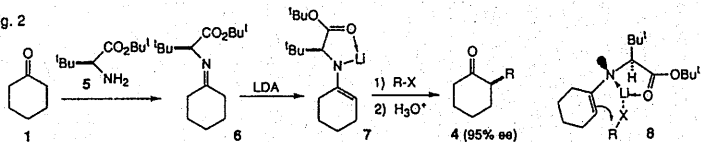


Fig. 3

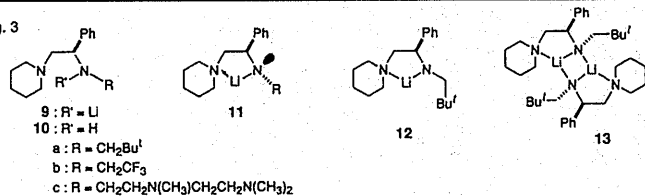


Fig. 4

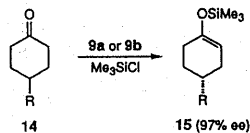


Fig. 6

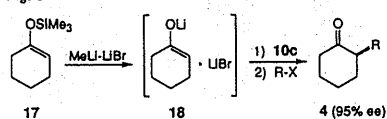


Fig. 5

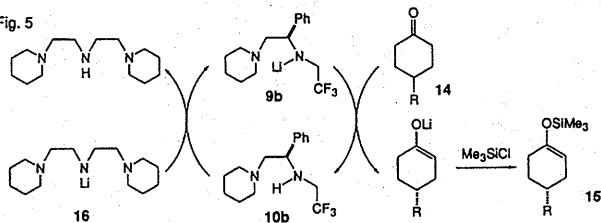
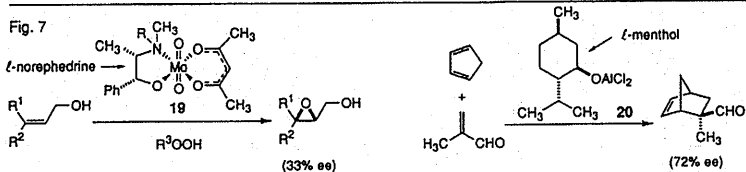


Fig. 7



門書「Asymmetric Synthesis」第四卷 (Academic Press, 1984) が山田氏に dedication やれており、更に「国際的有機化学雑誌」[Tetrahedron] (Pergamon Press) の第四九卷九号 (一九九三) が山田氏の壽壽記念号として出版される。

主要な発表論文目録

- I 光学活性アミン酸エナミンの不斉アルキル化反応の開拓 (キノート構造の導入による配座の固定)
 1. Asymmetric Synthesis with Amino Acid. I. Asymmetric Induction in the Alkylation of Keto-enamine. S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4233-4236.
 2. Asymmetric Synthesis with Amino Acid. II. Asymmetric Synthesis of Optically Active 4,4-Disubstituted-2-cyclohexanone. S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4237-4240.
 3. Total Synthesis of (+)-Mesembrine by Asymmetric Synthesis with Amino Acid. S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 1133-1136.
 4. Stereochemical Studies. IX. Asymmetric Synthesis of 2-Alkylcyclohexanones with Enamine Alkylation. K. Hiroi, K. Achiwa, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20, 246-257.
 5. A New Biogenetic-type Cyclization of Citral to α -Cyclocitral via an Enamine. S. Yamada, M. Shibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 377-380.
 6. Stereochemical Studies. XXXVIII. Asymmetric Synthesis of the Key Compounds for the Synthesis of Optically Active Diterpenes. Asymmetric Synthesis of Optically Active 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8a-Octahydro-8a-methyl-3, 8-naphthalenedione Derivatives with L-Proline Derivatives. K. Hiroi, S. Yamada, *Chem.*

Pharm. Bull., 1975, **23**, 1103-1109.

7. Asymmetric Synthesis Using *tert*-Leucine. I. An Asymmetric Synthesis of β -Substituted Aldehydes via 1, 4-Addition of Grignard Reagents to Chiral α , β -Unsaturated Aldimines. S. Hashimoto, S. Yamada, K. Koga. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 7450-7452.
8. Asymmetric Michael Reaction via Chiral α , β -Unsaturated Aldimines. S. Hashimoto, N. Komesbina, S. Yamada, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 2907-2908.
9. Asymmetric Synthesis of α -Alkylated Cyclic Ketones via Chiral Chelated Lithioenamines. S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 573-576.
10. Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Cycloalkanecarboxaldehydes. S. Hashimoto, H. Kogen, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 3009-3012.
11. Asymmetric Synthesis of 1, 2-Disubstituted Cycloalkanecarboxaldehydes. Procedures for the Highly Stereoselective Preparation of *cis*- and *trans*-Isomer. H. Kogen, K. Tomioka, S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 4005-4008.
12. Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of 1, 2-Disubstituted Cycloalkanecarboxaldehydes. H. Kogen, K. Tomioka, S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3951-3956.
13. Asymmetric Alkylation of α -Alkyl β -Keto Esters. K. Tomioka, K. Ando, Y. Takemasa, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 2718-2719.
14. Asymmetric Conjugate Addition Reaction of α -Alkyl β -Keto Esters via Chiral Enamine. K. Tomioka, K. Ando, K. Yasuda, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 715-716.

II 光活性性アミンの酸から誘導したキラル塩基を用いた不斉合成反応の開拓

15. Enantioselective Conjugate Addition Reaction Mediated by Chiral Ligands. K. Tomioka, K. Sudani, Y. Shimmi, K. Koga, *Chem. Lett.*, 1985, 329-332.
16. Enantioselective Deprotonation by Chiral Lithium Amide Bases: Asymmetric Synthesis of Trimethylsilyl Enol Ethers from 4-Alkylcyclohexanones. R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 543-545.
17. Enantioselective Aldol Reaction Mediated by Chiral Lithium Amide Bases. M. Muraoka, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 337-338.
18. Asymmetric α -Alkylation of Cyclohexanone by Mediation of a Chiral Ligand and the Leaving-Group Effect of Electrophiles on Enantioselectivity. K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 1120-1122.
19. Kinetic Resolution of Racemic 2-Substituted Cyclohexanones by Enantioselective Deprotonation. H. D. Kim, H. Kawasaki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 6537-6540.
20. Enantioselective Deprotonation of the Monocetals of Bicyclo [3.3.0] octan-3, 7-dione. An Approach to the Asymmetric Synthesis of Chiral Synthons for Carbaacyclins. H. Izawa, R. Shirai, H. Kawasaki, H. D. Kim, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 7221-7224.
21. Enantioselective Deprotonation of the *meso*-Forms of 2, 6- and 3, 5-Dimethylcyclohexanones. H. D. Kim. R. Shirai, H. Kawasaki, M. Nakajima, K. Koga, *Heterocycles*, 1990, 30, 307-310.
22. Enantioselective Alkylation at the α -Position of Cyclic Ketones Using a Chiral Lithium Amide as a Base in the Presence of Lithium Bromide. M. Muraoka, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*,

- 1990, 1657–1658.
23. Regioselective Enolization of Optically Active 3-Keto Steroids Using Chiral Lithium Amides. M. Sobukawa, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, 1, 295–298.
 24. Catalytic Asymmetric Addition of Organolithiums to Aldimines. K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 3095–3098.
 25. Crystallographic and ^6Li and ^{15}N NMR Studies of a Chiral Bidentrate Lithium Amide. An Effect of Aggregation States on an Enantioselective Deprotonation Reaction. D. Sato, H. Kawasaki, I. Shimada, Y. Arata, K. Okamura, T. Date, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 761–763.
 26. Enantioselective Conjugate Addition of Organocuprate Using a Chiral Amidophosphine Ligand. M. Kanai, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7193–7196.
 27. Enantioselective Protonation of Achiral Lithium Enolates Using a Chiral Amine in the Presence of Lithium Bromide. T. Yasukata, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4, 35–38.
 28. Control of Diastereoselectivity in Alkylation of Chiral Lithium Enolates Mediated by a Chiral Secondary Amine Ligand. Y. Hasegawa, H. Kawasaki, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1963–1966.
 29. Determination of the Protons Eliminated in the Regioselective Deprotonation of Some Optically Active 3-Keto Steroids by a Chiral Lithium Amide. M. Sobukawa, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5101–5104.
 30. Enantioselective Deprotonation of 4-Substituted Cyclohexanones by Chiral Chelated Lithium Amides Having a Fluorine-containing Alkyl Group on Amide Nitrogen. K. Aoki, H. Noguchi, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5105–5108.
 31. Stereoselective Reactions. XXII. Design and Synthesis of Chiral Chelated Lithium Amides for Enan-

- tioselective Reactions. R. Shirai, K. Aoki, H. D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, **42**, 690—693.
32. Chiral Lithium 2-Aminoalkoxides as Reagents for Enantioselective Michael Reaction. T. Kumamoto, S. Aoki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 1431—1432.
33. Catalytic Asymmetric Benzoylation of Achiral Lithium Enolates Using a Chiral Ligand for Lithium in the Presence of an Achiral Ligand. M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 8829—8830.
34. Asymmetric Synthesis Mediated by Chiral Ligands. K. Koga, *Pure & Appl. Chem.*, 1994, **66**, 1487—1492.
- III 水合型の反応
35. (Acetylacetonato) [(\pm)-*N*-Alkylphedrinato]-dioxomolybdenum, a New Class of Chiral Chelate Complexes Which Catalyze Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohol. S. Yamada, T. Mashiko, S. Terashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 1988—1990.
36. Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalysed by Chiral Alkoxyaluminium Dichloride. S. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 437—438.
37. Stereochemical Aspects of Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Alkoxyaluminium Dichlorides. H. Takemura, N. Komeshima, I. Takahashi, S. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5687—5690.