

1. 課程・論文博士の別 課程博士
2. 申請者氏名 (ふりがな) 田軍 (でん ぐん)
3. 学位の種類 博士 (薬学)
4. 学位記番号 博薬 第 1048 号
5. 学位授与年月日 平成15年 9月30日
6. 論文題目 First Catalytic Asymmetric Cyanocarbonation of Aldehydes: Application to Synthesis of (+)-Patulolide C and Sequential Reaction (新規触媒的不斉シアノ化反応: (+)-Patulolide Cの合成と多段階促進型反応への応用)
7. 審査委員会委員 (主査) 東京大学 教授 柴崎正勝
教授 小林 修
教授 大和田 智彦
助教授 真鍋 敬
助教授 金井 求
8. 提出ファイルの仕様等
提出ファイル名 田軍審査結果.doc 使用OS Office, Mac OSX,

審査の結果の要旨

光学活性シアノヒドリンは汎用性の高いキラルビルディングブロックである。これまでカルボニル化合物の触媒的不斉シアノ化反応の研究が盛んに行われてきたが、すべてのシアノ化反応において、毒性が高く、揮発性が高いために危険な HCN や TMSCN が CN 基の供給源としてよく用いられてきた。田軍はより安全で操作が容易な試薬を用いてシアノ化反応を行う方法の開発を研究テーマとした研究を行った。

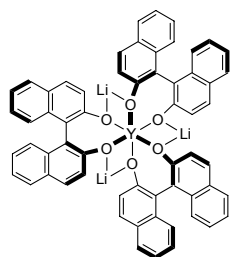
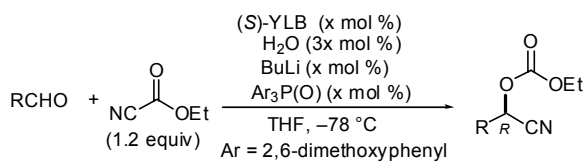


Figure. (S)-YLi₃tris(binaphthoxide) ((S)-YLB (4))

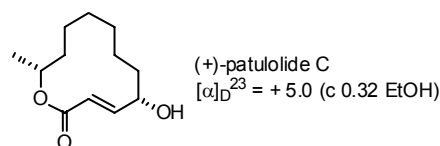
種々検討の結果、田軍は、柴崎研究室にて既に開発されていたヘテロバイメタリック錯体がアルデヒドとエチルシアノホルメートの反応を触媒することを見い出した。ランタノイドとアルカリ金属との組み合わせに関してスクリーニングを行った結果、YLi₃tris(binaphthoxide)₃ (YLB)錯体が最も高い反応性とエナンチオ選択性を示すことがわかった。反応性と選択性の改善のために、種々の添加剤の検討を行った結果、H₂O、ホスフィンオキシド、*n*-BuLi の添加が反応性と選択性の向上に大きく寄与していることが分かった。様々なリース塩基を添加剤として検討した結果、triarylphosphine oxide、特に立体的にかさ高い [2,6-(CH₃O)₂C₆H₃]₃P(O) の添加によりエナンチオ選択性の向上に成功した。最適反応条件は 10 mol % (S)-YLB 錯体、30 mol % H₂O、10 mol % *n*-BuLi、10 mol % [2,6-(CH₃O)₂C₆H₃]₃P(O) であった。Table に示すように本最適反応条件は芳香族アルデヒド (entry 1-2)、 α , β -不飽和アルデヒド (entry 3-4)、直鎖および分岐脂肪族アルデヒド (entry 5-10) のすべてにおいて良好な化学収率と不斉収率にて生成物を与えた。こ



entry	aldehyde (R)	cat. (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	10	2	96	94
2	1-naphthyl	10	2	97	90
3	(<i>E</i>)-CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH	10	3	100	92
4	(<i>E</i>)-PhCH=CH	10	3	100	91
5	CH ₃ (CH ₂) ₄	10	3	93	94
6	(CH ₃) ₂ CH	10	2	88	98
7	(CH ₃) ₂ CH	5	2	82	96
8	(CH ₃) ₂ CH	1	9	96	90
9	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	10	2	97	96
10	(CH ₃) ₃ C	10	3	93	87

れは今まで報告されてきた反応系の中で、最も広い基質適用範囲をもつ触媒系の一つである。

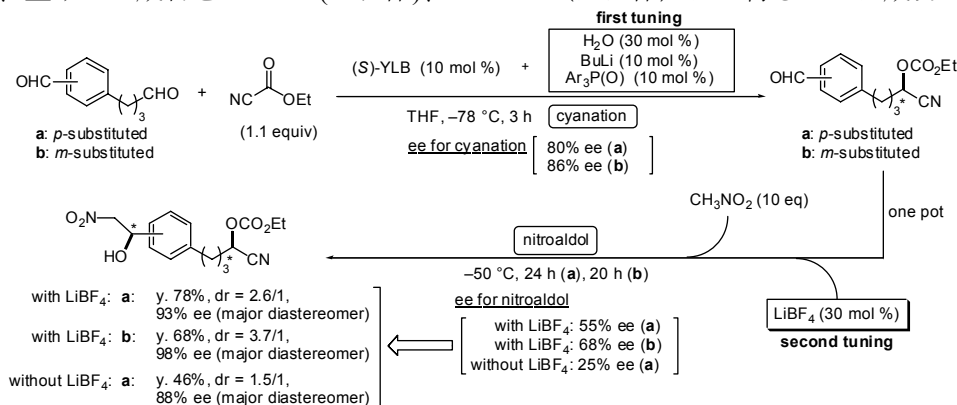
次に新規に開発したシアノ化反応の応用研究に着手した。 α , β -不飽和アルデヒドの触媒的不斉シアノカーボネート化反応と続く [3,3]シグマトロピー転位反応による不斉転写により、天然物や薬物を合成するための有効なキラル合成素子 γ -オキシ- α , β -不飽和ニトリルを効率よく得る合成法が確立された。本変換反応の有効性を示すために、(+)-patulolide C の触媒的不斉全合成の検討もなされた。(+)-patulolide C はすでにいくつかの不斉合成例が報告されているが、それらはすべて光学活性 γ -ヒドロキシ- α , β -不飽和エステルユニットの合成において多段階を要しており、効率性に問題を残していた。田



軍は新規に開発した α,β -不飽和アルデヒドの触媒的不斉シアノカーボネート化反応と、続く[3,3]シグマトロピー転位反応による不斉転写を鍵工程として (+) -patulolide C の全合成を達成した。本全合成において、触媒的不斉シアノカーボネート化反応と Corey の開発した不斉還元反応を合成ルートに組み入れることで、統計上の不斉増幅が実現され、高い光学純度にて 9 段階、総収率 33%にて (+)-patulolide C を得ている。

一般に不斉触媒は特定の一つの反応のみを効率よく促進するために設計、最適化されている。そのため複雑な構造を有する光学活性化合物の合成には多段階にわたる合成が必要不可欠であり、各ステップにおける後処理、精製等に膨大な時間とエネルギーが必要となる。真に効率的な合成法の開発を考えた時、単一の不斉触媒により全くメカニズムの異なる複数の反応を促進する、“多段階促進型不斉触媒系”は有用性の高い合成戦略となる可能性を秘めている(右 Scheme)。田軍はキラル触媒をアキラル添加剤により触媒チューニングすることにより各反応における最適な不斉環境の構築を行うことで“多段階促進型不斉触媒系”の構築を目指した。

モデル基質として反応性の異なる 2 つのアルデヒドを有する基質を設定し、先に述べた触媒的不斉シアノ化反応と既に柴崎研究室にて開発されていたニトロアルドール反応を YLB 錯体を用いて連続的に行うことを計画した。アキラル添加剤を加えることで錯体構造の最適化が可能であるとの仮説に基づき種々検討を重ねた結果、Li 塩の添加が有効であり特に LiBF₄ がもっともよい結果を与えた。連続的触媒的不斉シアノ化-ニトロアルドール反応を行った結果を下記 Scheme に示す。試薬の当量を調整することでシアノ化反応は芳香族アルデヒドに対して選択的に進行し、中間体としてモノシアノ化体を与えた(80% ee, 88% ee)。さらに、LiBF₄ を添加後にニトロアルドール反応を行うことで、望みの生成物を 93% ee (パラ体)、98% ee (メタ体)にて得ることに成功した。



Scheme. Sequential catalytic asymmetric cyanation-nitroaldol reaction with and without adequate catalyst tuning

LiBF₄を添加せずにニトロアルドール反応を行った場合には生成物は収率 46%、不斉収率 88% ee、ジアステレオマー比 1.5/1 でしか得られなかった。生成物の不斉収率とジアステレオマー比をもとにニトロアルドール反応の選択性について計算すると、それぞれ 55% ee (パラ体 with LiBF₄), 68% ee (メタ体 with LiBF₄)、25% ee (パラ体 without LiBF₄), となる。

この結果はアキラル添加剤による触媒チューニングという戦略の有用性を示している。

以上のように本研究成果は薬学領域の研究に十分に貢献しており、薬学博士の学位にふさわしいものとする。