

# 審査の結果の要旨

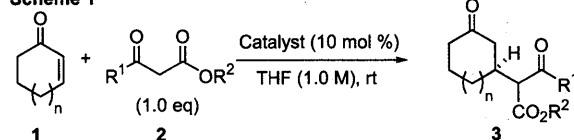
氏名 真島桂介

マイケル反応は、基本的な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、現在その触媒的不斉化が精力的に研究されている。しかしながら、これまでに開発されている触媒的不斉マイケル反応の多くは、高い反応性、選択性を得るために、マイケルドナーをあらかじめ量論量以上の有機金属試薬を用いて活性化することが必要であった。一方、アトムエコノミーの観点からより望ましい、直接的触媒的不斉マイケル反応に関しては、柴崎研究室において、マロン酸エステル類の環状エノンに対する直接的触媒的不斉マイケル反応の開発に成功していたが、 $\beta$ -ケトエステル類の環状エノンに対するマイケル反応の場合、エノンの $\beta$ 位に不斉を発現する反応はこれまで全く報告されていなかった。そこで、真島桂介氏は本学博士課程において、 $\beta$ -ケトエステルの環状エノンに対する触媒的不斉マイケル反応の検討を行い、窒素で架橋された BINOL 由来の新規不斉配位子を開発するとともに、ランタノイド金属と組み合わせることで、上記反応を効率よく進行させる新規不斉触媒の開発に成功した。

## (1) $\alpha$ -無置換- $\beta$ -ケトエステルの環状エノンに対する触媒的不斉マイケル反応

まず、マロン酸エステルと $\beta$ -ケトエステルとの構造類似性から、マロン酸エステルの触媒的不斉マイケル反応を有効に進行させた触媒を用いて、メチルアセトアセテート(2a)のシクロヘキセノン(1b)に対するマイケル反応の検討を行った (Scheme 1)。しかしながら、マロン酸エステルを用いた反応に有効であった不斉触媒 LSB、ALB を用いてもほとんど不斉誘起は観測されず、唯一 La-4a のみが中程度の選択性を示した (Table 1, entries 1-3)。一方、中心金属としてより Lewis 酸性の高いランタノイド金属を用いた場合には反応性、選択性が低下したことから、より Lewis 酸性の低い中心金属が本反応系には適しているであろうと予想された。しかし、ランタンよりも Lewis 酸性が低いランタノイド金属は存在しないため、不斉配位子の架橋部位に存在する酸素原子を他のヘテロ原子に置換することで、中心金属の Lewis 酸性を調節することを計画した。そして、密度汎関数法を用いた計算結果なども参考に、窒素架橋 linked-BINOL 4b、4c を設計した。実際に、合成が容易な窒素原子で架橋した不斉配位子 NR-linked-BINOL 4b-e を合成し、ランタン中心への架橋ヘテロ原子の影響を検討した。その結果 La-4a の代わりに La-4b (entry 6)、La-4c (entry 7) を用いた場合に、反応性、選択性が大きく改善され、最高 92% の不斉収率で 3ba が得られた。また、不斉配位子 4d と 4e との比較や、反応の基質一般性等の結果から、窒素上の置換基 R を変えることで、不斉触媒を立体的、電子的に調整できることを見いだした。そして、立体的に嵩高くない基質を用いた場合には La-4c を、立体的に嵩高い基質を用いた場合には La-4b と、基質の立体障害に応じて 2 つの不斉配位子を使い分けることで、基質一般性の高い触媒系を構築することに成功した (全 18 例)。

Scheme 1



1a: n = 0  
1b: n = 1  
1c: n = 2  
2a: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me  
2b: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et  
2c: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me  
2d: R<sup>1</sup> = n-Pr, R<sup>2</sup> = Me  
2e: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> = Me  
2f: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Me  
2g: R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>-cyclo-Hex, R<sup>2</sup> = Me

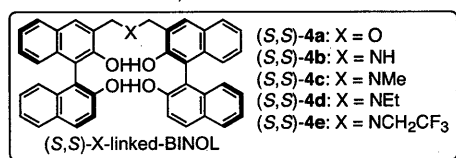


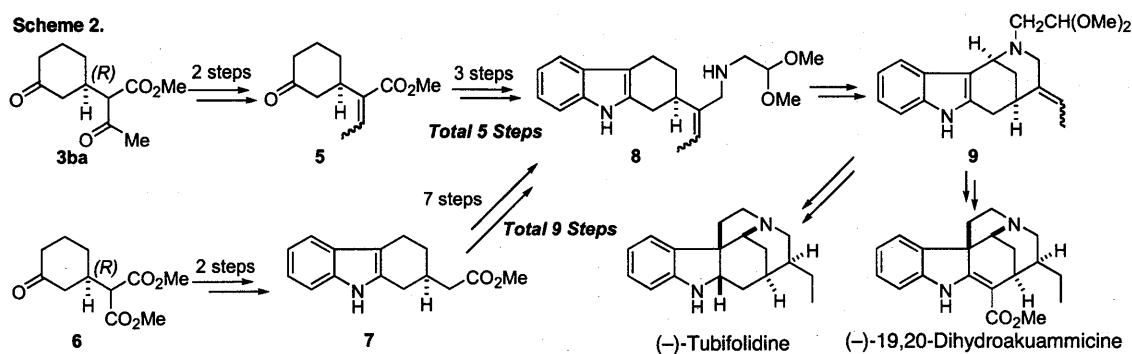
Table 1.

entry	catalyst	time (h)	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	(S)-LSB	39	72	6
2	(S)-ALB	94	24	0
3	(S,S)-La-4a	60	66	74
4	(S,S)-Pr-4a	42	19	51
5	(S,S)-Sm-4a	36	nr <sup>c</sup>	-
6	(S,S)-La-4b	24	65	90
7	(S,S)-La-4c	24	77	92
8	(S,S)-La-4d	24	60	88
9	(S,S)-La-4e	24	11	24

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Ee was determined after derivatization of 3ba.

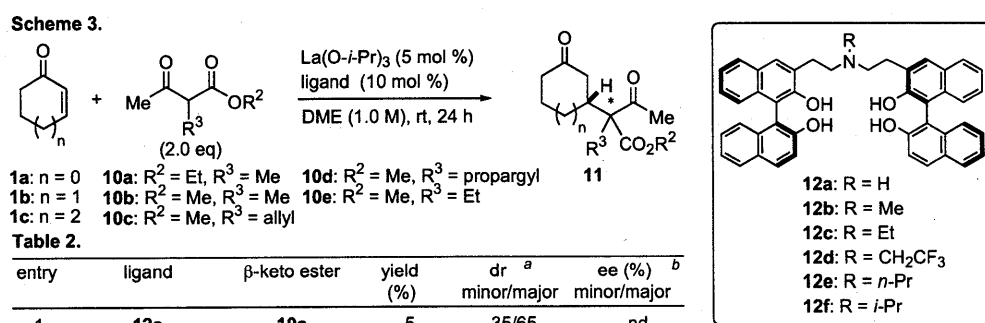
<sup>c</sup> No reaction.

また、反応機構解析を行った結果を基に、 $\beta$ -ケトエステルを数回に分けて加える反応条件を考案し、触媒回転数を大きく向上させることに成功した。さらに、本反応を鍵反応として用いることで、よりアトムエコノミーに優れた(-)-Tubifolidine、(-)-19,20-Dihydroakuummicine の合成中間体の合成を達成した (Scheme 2)。柴崎研究室で既に開発されていた合成法は、マロン酸エステルのマイケル付加体 6 を出発原料として用いているため、エステル部位を脱炭酸反応により除去した後、再度炭素-炭素結合形成反応を行う必要があった。しかし、 $\beta$ -ケトエステルのマイケル付加体 3ba を用いる場合、必要な置換基を有する $\beta$ -ケトエステルを基質として用いることができるので、より効率的な変換が可能であり、中間体 8 の合成工程を 9 工程から 5 工程へと大幅に短縮することに成功した。



(2)  $\alpha$ -置換- $\beta$ -ケトエステルの環状エノンに対する触媒的不斉マイケル反応

$\alpha$ -置換- $\beta$ -ケトエステル類の環状エノンに対するマイケル反応は、隣接した不斉3級、4級炭素を一挙に構築できる非常に有用性の高い反応であるが、立体的に混み合った位置でジアステレオ、エナンチオ両選択性を制御しながら分子間の炭素-炭素結合を形成することは非常に困難であり、全く未開拓の反応であった。まず、先の反応に有効であった **La-4b**、**La-4c** 錯体を用いて検討を行ったが、この場合反応はほとんど進行しなかった。そこで、立体障害の影響を減少させるため、不斉配位子のリンカーの長さを変化させ、不斉空間の更なるチューニングを行った。**NR-linked-BINOL 4c** の構造を基本として、メチレン鎖の長さの異なる不斉配位子や、それぞれの **BINOL** のベンジル位に窒素原子を有する不斉配位子を設計し合成した。新規に合成した様々な不斉配位子とランタン(1:1)錯体を用いて **10a** の **1c** に対するマイケル反応の検討を行った結果、窒素原子と **BINOL** 間に2つのメチレン鎖を有する不斉配位子 **12b** が中程度の反応性、選択性を与えることを見いだした (Scheme 3)。種々反応条件の検討を行った結果、溶媒として **DME** (**1c** に対して 1.0 M) を用い、**10a** を **1c** に対し2当量加え、ランタンと不斉配位子の比率を 1:2 とすることで反応性、選択性が改善されることが分かった。次に、先と同様、不斉配位子の窒素原子上置換基の検討を行ったところ、置換基として **Et** 基を有する不斉配位子 **12c** を用いることで反応性、選択性が共に向上し、更にメチルエステルを基質として用いることで、82%の不斉収率で **11ca** を得ることに成功した (Table 2)。**10b** をマイケルドナーとすると、5-7員環の環状エノン **1a-c** との反応は良好に進行し、80%程度の不斉収率でマイケル成績体を得られた。 $\alpha$ 位にアリル基、プロパルギル基を有する基質 **10c**、**10d** では、反応性、エナンチオ選択性ともに中程度ながら目的とするマイケル付加体を得ることができた。一方で、 $\alpha$ 位に立体障害の大きい置換基を有する $\beta$ -ケトエステルを基質として用いた場合には、ランタンと不斉配位子の比率を 1:1 とすることでジアステレオ選択性は若干低下するものの、大きく反応性を向上させることに成功した(全 10 例)。



<sup>a</sup> Dr was determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Ee was determined by chiral GC after derivatization of **11ca** and **11cb**. <sup>c</sup> Enantiomer was obtained.

以上本研究は、 $\beta$ -ケトエステルの環状エノンに対する新規触媒的不斉マイケル反応の開発を行ったものであり、本反応を用いることで、種々の生物活性化合物のより効率的な不斉全合成も可能となる。また、今後の医薬開発にも重要な情報を提供していることから、博士(薬学)を授与するに十分値する研究であると判断した。