

審査の結果の要旨

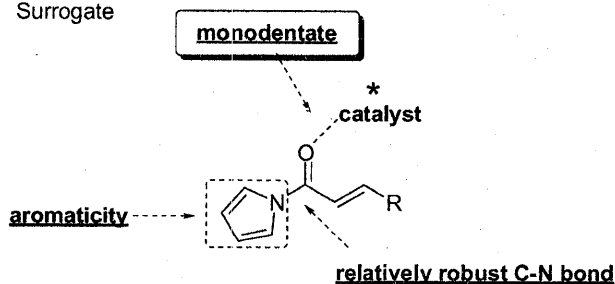
氏名 岡田 茂 満

α, β -不飽和ケトンに対する求核剤のエナンチオ選択的 1,4-付加型反応は、多くのグループにより成功例が報告されている。しかしながら、より有用性の高いと考えられる α, β -不飽和エステルに対する触媒的不斉 1,4-付加反応は、報告例が少なく、現在も大きな課題となっている。その理由としては、 α, β -不飽和エステル自体の反応性が α, β -不飽和ケトンに比べ低いことが挙げられる。こうした問題点を解決するため、これまでに、いくつものエステル等価体が考案されてきたがその多くは不斉ルイス酸触媒に 2 座配位し、不斉誘起されると考えられている。一方、 α, β -不飽和ケトンは単座配位形式をとると予想される。このため、 α, β -不飽和ケトンに対して最適化された不斉触媒は 2 座配位型のエステル等価体ではうまく機能しないことが多い。岡田茂満は単座配位形式をとり、かつ高い反応性を有する α, β -不飽和エステル等価体を開発することを目標とし研究を行った。

1) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの合成

岡田茂満は、 α, β -不飽和 *N*-アシルピロールが Figure 1 に示す特性を兼ね備えていることに着目し、有効な単座配位型エステル等価体となるのではないかと考えた。新たに合成した Wittig 試薬を用いることで様々なアルデヒドとの反応により多種の α, β -不飽和 *N*-アシルピロールを効率よく合成するルートを確認した。

Figure 1. α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrrole as Monodentate Ester Surrogate



2) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの触媒的不斉エポキシ化反応

α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの反応性を検討すべく触媒的不斉エポキシ化への適用を試みた結果、配位子を H_8 -BINOL にした最良の触媒を用いる

Table 1. Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction of α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrrole with Reduced Catalyst Loading.

entry	Sm(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (x mol %)	H ₈ -BINOL (x mol %)	additive (y mol %)	MS 4A (mg/mmol)	conc. (M)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	5	5	Ph ₃ P(O) (100)	1000	0.1	0.2	97	99
2 ^a	1	1	Ph ₃ P(O) (100)	500	1	0.3	94	99
3 ^b	0.5	0.5	Ph ₃ P(O) (100)	250	1	0.6	100	97
4 ^b	0.2	0.2	Ph ₃ P(O) (100)	100	2	1	99	97
5 ^b	0.1	0.1	Ph ₃ P(O) (100)	100	2	2	90	96
6 ^b	0.1	0.1	Ph ₃ As(O) (0.1)	100	3	0.6	100	99
7 ^b	0.05	0.05	Ph ₃ As(O) (0.05)	100	3	1	100	98
8 ^b	0.02	0.02	Ph ₃ As(O) (0.02)	100	3	1.5	94	99

^a TBHP in decane was used. ^b Anhydrous TBHP in toluene (dried with MS 4A) was used.

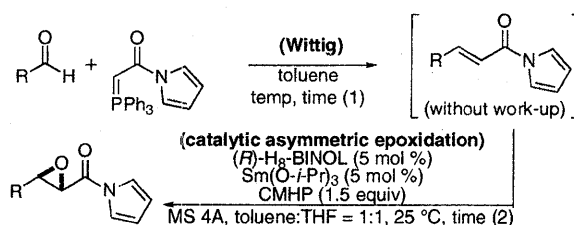
TON up to 4710
TOF up to >3000 h⁻¹

と生成物が光学純度 99% ee にて得られた。また酸化剤としては *tert*-ブチルヒドロパーオキシド以外にも、より安全性の高いクメンヒドロパーオキシドが適用可能であった。これは実用性の高い反応開発という点で重要であった。さらに触媒量の低減化を試みた結果、添加剤に $\text{Ph}_3\text{As}(\text{O})$ を用いた場合には最高 0.02 mol %にまで低減化することに成功した。またこの際も反応は 1.5 時間で完結し触媒回転速度は 3000 回/h 以上に達した。これは従来法の 1000 倍以上の結果であった(Table 1)。この結果は触媒的不斉反応の工業規模での適用を考えた場合、極めて重要である。

3) 連続的 Wittig-触媒的不斉エポキシ化反応

Wittig 反応は、反応時に廃棄物 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ を 1 当量産生する。一方、触媒的不斉エポキシ化反応において、 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ は、反応速度、反応選択性を向上させる有用な添加剤であることがわかってきた。岡田茂満は、この 2 つの反応を連続してワンポットで行うことで Wittig 反応の副生物 $\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$ を触媒的不斉エポキシ化反応の有用な添加剤として活用することに成功した。各種アルデヒドから良好な化学収率と不斉収率にてエポキシドを得ることに成功した (Table 2)。

Table 2. Sequential Wittig-Catalytic Asymmetric Epoxidation Reaction



entry	aldehyde (R)	(Wittig) temp (°C)	(Wittig) time (1) (h)	(epoxidation) time (2) (h)	yield (%)	ee (%)
1	C_6H_5-	100	48	0.5	96	>99.5
2	<i>p</i> -Me- C_6H_4-	100	48	2.5	92	99
3	<i>p</i> -Cl- C_6H_4-	100	24	0.5	100	99
4 ^a	<i>p</i> -MeO- C_6H_4-	110	84	0.5	87	98
5 ^a	<i>o</i> -Cl- C_6H_4-	100	24	0.5	83	97
6	2-naphthyl-	100	48	2	100	99
7	1-naphthyl-	100	48	0.5	85	99
8	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	80	24	0.5	84	97
9	$\text{PMB}(\text{OCH}_2)_2-$	80	24	0.5	91	97
10	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_6-$	100	25	0.5	82	96
11	cyclo-hexyl	100	72	2	75	98
12	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	80	36	0.5	93	96
13 ^{a,b}	<i>trans</i> - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}-$	100	72	2	72	96

^a TBHP was used as oxidant. ^b 10 mol % catalyst was used.

4) α, β -不飽和 *N*-アシルピロールへのケトンの直接的触媒的不斉マイケル付加反応

単座配位型エステル等価体としての α, β -不飽和 *N*-アシルピロールの有用性をさらに示すため、 Et_2Zn / linked-BINOL 錯体触媒による、ヒドロキシケトンの直接的触媒的不斉マイケル付加反応の検討をおこなった。 β 位に芳香環、またはヘテロ芳香環で置換された α, β -不飽和 *N*-アシルピロールを基質としたマイケル付加反応は、ジアステレオ選択性(81 / 19 — 95 / 5)、収率(74-97%)、鏡像体過剰率(88-95%)と高い値を与え、初の α, β -不飽和カルボン酸誘導体への非修飾ケトンの直接的触媒的不斉マイケル付加反応に成功した。

5) *N*-アシルピロールの官能基変換

α, β -不飽和 *N*-アシルピロールが単座配位型エステル等価体として高い反応性を示すことが見い出されたが、一方で、*N*-アシルピロール基を容易に変換することができなければその有用性は十分とは言えない。岡田茂満は *N*-アシルピロール基の有用性を実践するため、各種変換反応を検討、新規変換法の開発を行った。また、天然物合成の既知フラグメント合成への応用も行った。

以上の結果は創薬プロセス化学研究に対し重要な貢献をすると考え、博士(薬学)に十分相当する研究成果と判断した。