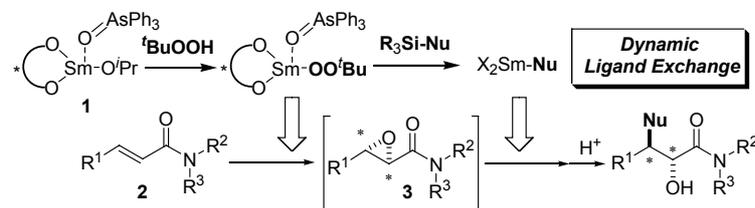


**[1] 希土類金属錯体の動的リガンド交換**

**Scheme 1.** Dynamic Ligand Exchange of the Rare-Earth Complex and Strategy for One-Pot Sequential Process



希土類金属錯体はルイス酸性、多機能性、高い配位数をとりリガンド交換を起こしやすいといった特徴を有している。戸崎はこういった希土類金属錯体の特徴をもとにして、連続的な試薬の添加により、動的リガ

ンド交換を経て希土類金属錯体の構造と機能が変化し、異なる複数の反応がワンポットにて進行しうるのではないかと考え研究に着手した。Sm-(S)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体 **1** による $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応ののち、第二の試薬 ( $R_3Si-Nu$ ) を添加することで新たな高活性な錯体 ( $X_2Sm-Nu$ )が生成しエポキシド開環反応を進行させると予測し、検討を開始した (Scheme 1)。

最初にTable 1 に示すように $\alpha,\beta$ -エポキシアミドの開環反応の検討を行ったところ、触媒量のSm(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>または(S)-Sm 錯体 **1** 存在下Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> を用いた場合に開環反応が室温下にて円滑に進行し、対応する生成物 **4a** が99% 収率にて得られることが分かった (entry 1-3)。一方強力なルイス酸であるSm(OTf)<sub>3</sub>を用いた場合には低収率にとどまった(entry 4)。

次に、実際のワンポット反応を試みたところ、触媒的不斉エポキシ化反応終了後の反応溶液に直接Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> を添加したところ、この場合も開環反応が円滑に進行し、99%収率、99% eeにて望みの開環生成物が得られた (Table 2, entry 1)。Table 2 に示すように、本ワンポットプロセスは広い基質一般性を有しており、特に $\beta$ 位がアルキル鎖で置換された基質においても完全な位置選択性で開環生成物が得られることがわかった (entries 8-12)。

さらに上述のように開発した新規のワンポットプロセスを活用し、抗がん剤のタキソールの側鎖部位および免疫調節活性を有する天然物 cytoxazone の合成にも成功した (Scheme 2)。

**Table 1.** Regioselective Ring-Opening of  $\alpha,\beta$ -Epoxy Amide

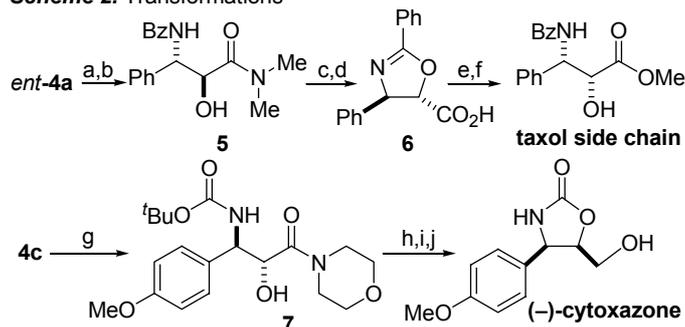
entry	catalyst	x (mol %)	time (h)	yield (%)
1	Sm(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	5	1	99
2	Sm(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	0.2	2	97
3	(S)-Sm complex <b>1</b>	5	1	99
4	Sm(OTf) <sub>3</sub>	10	24	21

**Table 2.** One-Pot Sequential Process

entry	substrate			catalyst (x mol %)	time (y/z h)	yield (%)	ee (%)	product
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>					
1	Ph	H	NMe <sub>2</sub>	5	12/1	99	99	<b>4a</b>
2	Ph	H	NMe <sub>2</sub>	2	15/2	70	99	<b>4a</b>
3	Ph	H	morpholinyl	5	11/1	99	99	<b>4b</b>
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	morpholinyl	5	12/1	97	99	<b>4c</b>
5	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	H	NMe <sub>2</sub>	5	11/1	98	>99	<b>4d</b>
6	2-furyl	H	NMe <sub>2</sub>	10	11/0.5	45 <sup>a</sup>	>99	<b>4e</b>
7	Ph	H	NHMe	10	13/8	83	99	<b>4f</b>
8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	NHBn	10	12/5	97	96	<b>4g</b>
9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	NHBn	10	13/1	86	99	<b>4h</b>
10	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	NMe <sub>2</sub>	5	6/12	84	98	<b>4i</b>
11	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	morpholinyl	5	5/12	92	98	<b>4j</b>
12	cyclohexyl	H	NMe <sub>2</sub>	10	6/16	75	99	<b>4k</b>

<sup>a</sup> The corresponding epoxide is unstable and decomposes on silica gel.

**Scheme 2. Transformations**



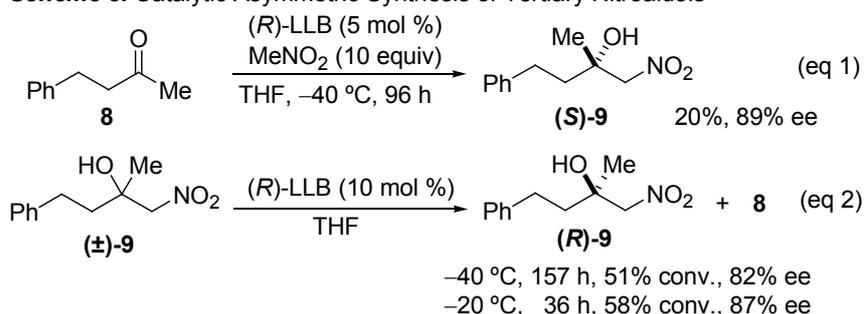
**Reagents and Conditions:** (a) BzCl, Et<sub>3</sub>N, cat. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 98%; (b) cat. Pd-C, H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, rt, 96%; (c) SOCl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, rt; (d) 1 N NaOH aq., EtOH, 60 °C, 70% (2 steps); (e) Me<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O-MeOH, rt; (f) 1 N HCl aq., MeOH, reflux, 89% (2 steps); (g) cat. Pd-C, Boc<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, rt, 99%; (h) LiAlH<sub>4</sub>, THF, -40 to 0 °C; (i) NaBH<sub>4</sub>, MeOH-THF, rt; (j) NaH, THF, rt, 58% (3 steps)

## [2] 3級ニトロアルドールの触媒的不斉合成

不斉四置換炭素の構築は近年注目を集めているが、単純ケトンに対する触媒的不斉ヘンリー反応(ニトロアルドール反応)はキラルな3級ニトロアルドールを与える非常に有用な反応であるにもかかわらずその不斉合成はこれまでにまったく報告例がなく、ラセミ体合成ですら極めて限られた方法論が報告されているのみであった。

戸崎は、アルデヒドの触媒的不斉ヘンリー反応において有効であったLaLi<sub>3</sub>tris(binaphthoxide)錯体 (LLB 錯体)を用いてケトン **8** のヘンリー反応を試みたところ、5 mol %の (*R*)-LLB 錯体存在下、-40°Cにて反応が進行し、20%収率、89% eeにて生成物(*S*)-**9**が見出された (Scheme 3, eq 1)。さらに、競合的に起こる速いレトロ反応に着目しラセミ体(±)-**9**を出発原料として-40°Cにて触媒量の(*R*)-LLB 錯体を作用させたところレトロヘンリー反応が進行し、51%変換率において82% eeにて(*R*)-**9**が見出された。また反応温度を-20°Cに上昇させたところ反応速度が増大し、同程度のエナンチオ選択性で目的物が得られることがわかった (Scheme 3, eq 2)。

**Scheme 3. Catalytic Asymmetric Synthesis of Tertiary Nitroaldols**



以上の研究成果は、今後の医薬合成に重要な知見を与えている。博士(薬学)に十分相当すると判断した。