

論文の内容の要旨

論文題目 希土類錯体を用いる触媒的不斉合成—
1,3-ポリオール類合成への展開および新規ランタン錯体

氏 名 堀内 良浩

不斉点を持つ複雑な立体構造を有する化合物の合成には、キラル中心を高選択的に制御できる合成法が必要である。また、このような合成法の開発には、用いる不斉触媒の挙動の十分な解析を行い、より良い触媒系を創出することが重要である。これらの観点から、著者は、希土類錯体触媒を用いる、1,3-ポリオールの高立体選択的合成法の開発および直接的触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応における触媒活性種の検討を行った。

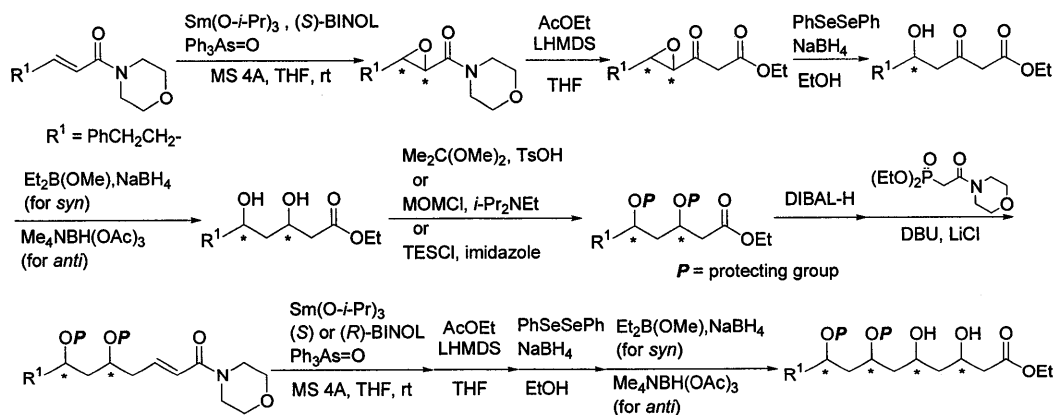
(1) 連続した水酸基から構成される 1,3-ポリオール構造は、amphotericin B などのポリエーノマクロライド抗生物質のような種々の生物活性物質に見られることから、その立体選択的合成は有機合成化学の最も重要な課題の一つである。

そのため、これまでに数多くの有用な立体選択的な水酸基導入法が開発されている。一方、キラルな触媒を用いて、基質そのものに高選択的に不斉点を連続して導入する 1,3-ポリオール合成はアトムエコノミーの観点からも重要な合成戦略である。同時に、特定の 1,3-ポリオールの立体構造だけでなく、可能な全ての 1,3-ポリオールの立体異性体を効率的に合成できる方法論の構築が求められる。

そこで、触媒制御により基質に対して連続的に水酸基を立体選択的に導入し、一連の 1,3-ポリオール立体異性体を合成できる方法の開発が必要と考えた。筆者は、 $\text{Sm}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ から調製される $\text{Sm-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ (1:1:1) 錯体を用いた α,β -不飽和モルホリンアミドの高エナンチオ選択的な触媒的不斉エポキシ化反応と高ジアステレオ選択的なケトン還元に基づく、1,3-ポリオール構造の新規立体選択的合成法を考案し、その開発に成功した。この方

法論に基づき、可能な全ての1,3,5,7-テトラオール異性体の高立体選択的合成を達成することができた (Table 1)。また、本方法論における α,β -不飽和モルホリンアミドの触媒的エポキシ化反応は、基質 β 位近傍の水酸基の立体化学および保護基による影響を受けず、触媒に用いる BINOL のキラリティーにより高エナンチオ選択的かつ高ジアステレオ選択的に制御できることが分かった。

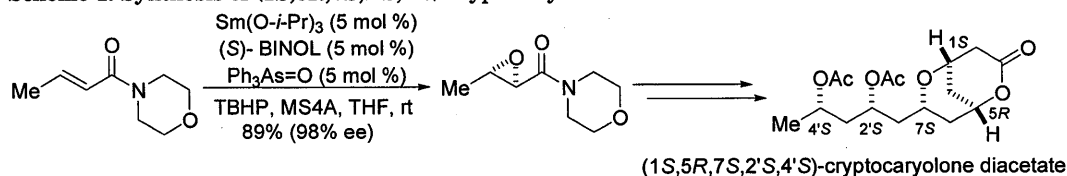
Table 1. Syntheses of All Possible Stereoisomers of 3,5,7,9-Tetrahydroxy Esters



entry	product	ratio of diastereomers	entry	product	ratio of diastereomers
1		A A:B >99.5:0.5	5		E E:F >99:1
2		B A:B 5:>95	6		F E:F 4:96
3		C C:D >99:1	7		G G:H >99.5:0.5
4		D C:D 6:94	8		H G:H 2:98

この立体選択的テトラオール合成法を応用し、(*E*)-2-ブテニルモルホリンアミドを出発原料とした一連の反応により(1*S*,5*R*,7*S*,2'*S*,4'*S*)-cryptocaryolone diacetate の合成に成功した。

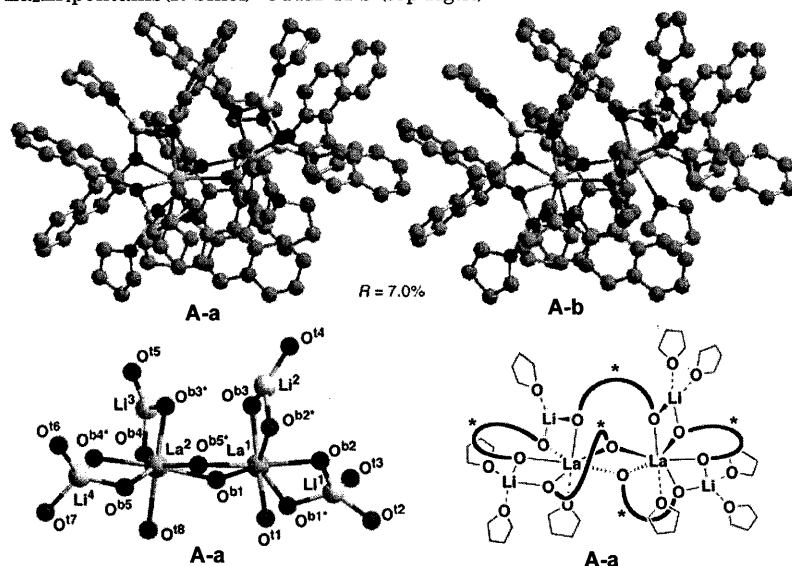
Scheme 1. Synthesis of (1*S*,5*R*,7*S*,2'*S*,4'*S*)-cryptocaryolone diacetate



(2) これまで直接的触媒的不斉アルドール反応の報告例のほとんどは、メチルケトン、エノール化しやすい脂肪族アルデヒドなどの限られたドナーのみが基質として用いられていた。一方、エチルケトンを出発原料とした不斉アルドール反応は、立体選択的2-メチル-1,3-ジオール構造の合成に有用であり、開発が望まれていた。最近、柴崎研究室において

La(OTf)₃/BINOL/BuLi 比 1:3:5.6 から調製した触媒を用い、エチルケトンを用いた、直接的触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応により、高エナンチオ選択的に 1,3-ジオールを合成することが可能となったことから、本反応における触媒系に強い関心が持たれた。そこで、反応に用いる触媒溶液を数ヶ月室温で保存したところ、新規構造であるランタン 2 核錯体 La₂Li₄pentakis(binaphthoxide) **A** の結晶を得ることができ、その X 線結晶構造解析に成功した。さらに結晶化法を変更することで、室温 12 時間で再現性良く **A** を約 40% 収率で得ることに成功した。

Figure 1. Crystal structure of La₂Li₄pentakis(*R*-binol)·8THF **A-a** (top left) and La₂Li₄pentakis(*R*-binol)·9THF **A-b** (top right)



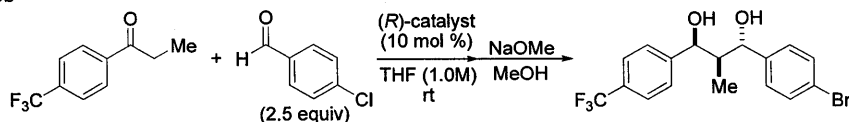
Crystal unit is composed of **A-a** and **A-b** (1:1). Hydrogen atoms are omitted for clarity.

続いて直接的触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応における、**A** の触媒としての効果を検討した (Table 2)。その結果、結晶 **A** は高いエナンチオ選択性を与えなかったが (entry 4)、結晶 **A** に LiOTf を添加したところ、80% ee まで向上することを見つけた (entry 5)。一方結晶 **A** に対して、1 当量の BINOL モノリチウム塩を加えると、LLB (La-Li-binol (1:3:3)) と同組成となり、LLB を用いたとき (entry 1) と同程度のエナンチオ選択性を与えた (entry 6)。また、(*R*)-LLB+LiOTf (1:3) と同組成になる entry 7 と 8 では、結晶 **A** と (*R*)-BINOL に対して、*n*-BuLi と LiOTf の加える順が前後してもジオール体の収率、エナンチオ選択性は entry 6 と同程度であった。この結果は、生成するランタン触媒に速い平衡が存在し、同様の触媒溶液になることを示唆している。

一方、¹³C NMR の測定では、LLB に LiOTf を添加すると、新しいピークが観測された。ESI-MS では、結晶 **A** に 1 当量の binol-Li₂を加えると、LLB とほぼ同一の ESI-MS スペクトルが得られた。LLB または結晶 **A** に対して、LiOTf を添加すると、LLB+LiOTf [1175]、LLB+binol-HLi+LiOTf [1467] 等のピーク群が新しく現れた。La(OTf)₃+BINOL+BuLi (1:3:5.6) の ESI-MS は LLB+LiOTf のスペクトルとほぼ同一であった。

これら ^{13}C NMR および ESI-MS の結果と Table 2 の結果から、binol-Li₂ の添加により結晶 A から LLB となり、さらに LiOTf の添加により本不斉反応における触媒活性種へと動的に変化することが示唆された。

Table 2. Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction Using Several Lanthanum Complexes

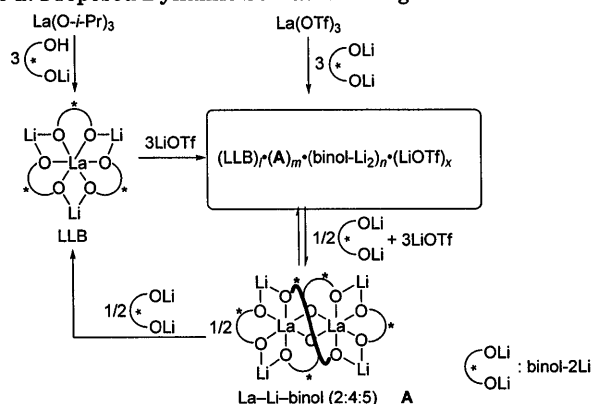


entry	catalyst	La:Li:binol:LiOTf	yield (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-LLB	1:3:3:0	75	79
2	(<i>R</i>)-LLB+LiOTf (1:3)	1:3:3:3	92	92
3	La(OTf) ₃ +(<i>R</i>)-BINOL+BuLi (1:3:5.6)	1:2.6:3:3	96	95
4 ^a	(<i>R</i>)-A	2:4:5:0	83	59
5 ^a	(<i>R</i>)-A+LiOTf (1:6)	2:4:5:6	92	80
6 ^a	(<i>R</i>)-A+(<i>R</i>)-BINOL+BuLi (1:1:2)	2:6:6:0 (1:3:3:0)	79	81
7 ^a	(<i>R</i>)-A+(<i>R</i>)-BINOL+BuLi+LiOTf (1:1:2:6)	2:6:6:6 (1:3:3:6)	90	92
8 ^a	(<i>R</i>)-A+(<i>R</i>)-BINOL+BuLi+LiOTf (1:1:2:6)	2:6:6:6 (1:3:3:6)	93	90

^a 5 mol % of the crystal A (10 mol % on La) was used. ^aLiOTf was added after the addition of BuLi to (*R*)-116 and BINOL in THF. ^aLiOTf was added before the addition of *rr*BuLi.

また、本不斉反応における触媒活性種については、反応濃度により 1,3-ジオールの収率およびエナンチオ選択性が劇的に変化する濃度効果が確認されたこと(1.0M で 96%収率、95% ee、0.2M で 22%収率、77% ee)から、活性触媒種は、単一の活性種でなく (LLB)_r(A)_m(binol)_n(LiOTf)_x で表されるオリゴメリックな触媒種であることが強く支持された(Scheme 2)。

Scheme 2. Proposed Dynamic Self-assembling of the Lanthanum Complexes and Active Species



以上のように、著者は Sm 錯体による高エナンチオ選択的触媒的エポキシ化反応に基づく高立体選択的テトラオール合成法の開発に成功した。また直接的触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応の触媒系の検討において新規ランタン 2 核錯体を見出し、その触媒活性種への動的変化の解析に成功した。