

審査の結果の要旨

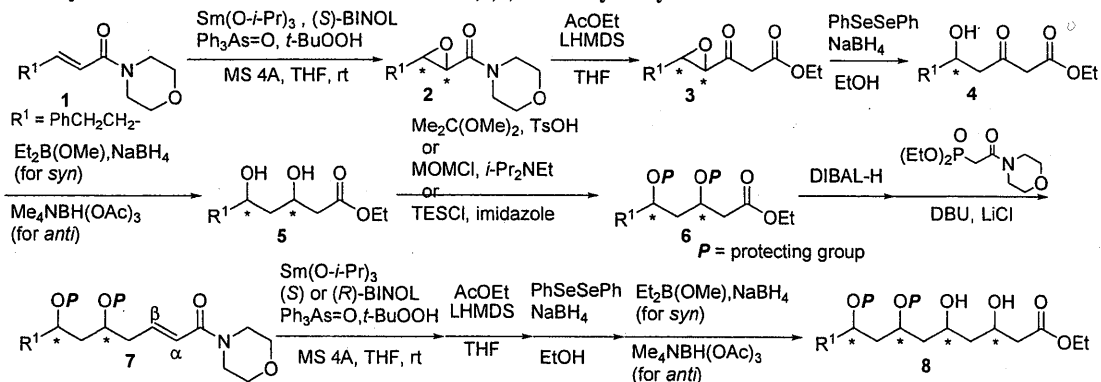
氏名 堀内良浩

複数の不斉点を持つ化合物の合成には、キラル中心を高度に制御できる合成法が必要である。また、その触媒的不斉合成法の開発には不斉触媒の挙動を解析し、より良い触媒系に繋げることが重要である。これらの観点から、堀内良浩は、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と直接的触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応におけるリチウムトリフラートによる自己集合ランタン錯体の動的構造変化に関する研究を行った。

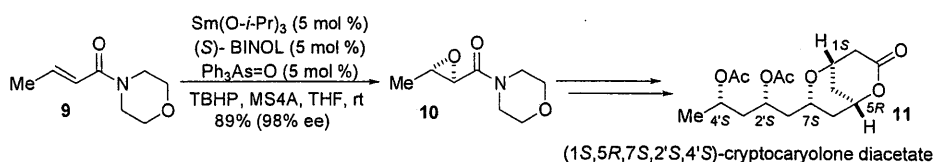
1. 触媒的不斉エポキシ化反応に基づく 1,3-ポリオール構造の新規立体選択的合成法の開発とその応用: 1,3-ポリオール構造は、ポリエンマクロライド等の生物活性物質に見られ、その立体選択的合成は重要な課題である。これまでにも有用な立体選択的水酸基導入法が開発されているが、キラル触媒制御により、基質に対して高選択的に不斉点を連続的に導入する 1,3-ポリオール合成は、特定の立体構造だけでなく、可能なすべての立体異性体を合成できることから、より効率的な合成戦略であると考えられるが、これまでそのような方法は開発されていなかった。

そこで、 $\text{Sm}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ 、BINOL および $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ から調製される不斉触媒を用いた α,β -不飽和モルホリンアミドの高エナンチオ選択的触媒的不斉エポキシ化反応と高ジアステレオ選択的ケトン還元に基づく、1,3-ポリオールの立体選択的合成法を考案した (Scheme 1)。1 から 2 への変換は、触媒量 5mol%、基質 5 グラム以上のスケールで定量的かつ 98% ee と高収率かつ高選択的に進行した。また、7 の触媒的不斉エポキシ化反応は、反応点の β 位近傍の保護水酸基(-OP)の立体化学および保護基の種類 (acetone基、methoxymethyl 基、triethylsilyl 基) の影響を受けず、高ジアステレオ選択的 ($\sim >99.5:1$) に制御できることが明らかとなった。そして、この方法論を用いることで 1,3,5,7-テトラオール 8 の可能なすべての異性体 8 種類を高立体選択的に合成することに成功した。さらに (*E*)-2-ブテニルモルホリンアミド 9 を用いることで (1*S*,5*R*,7*S*,2'*S*,4'*S*)-cryptocaryolone diacetate 11 の不斉全合成を達成した (Scheme 2)。

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



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

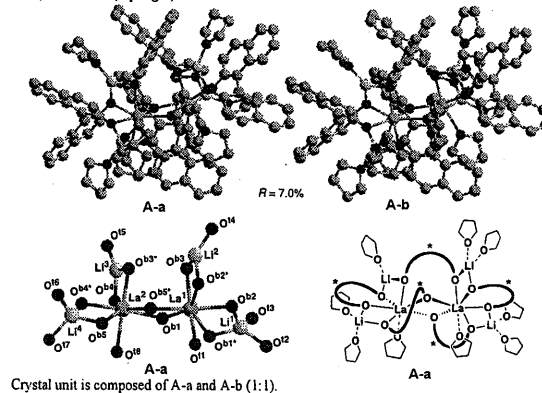


2.リチウムトリフラートによる自己集合ランタン錯体の動的構造変化:エチルケトンの触媒的不斉 aldol-Tishchenko 反応は、立体選択的 2-メチル-1,3-ジオール構造合成に有用である。La(OTf)₃/BINOL/BuLi (1:3:5.6 比)から調製した触媒による aldol-Tishchenko 反応が高エナンチオ選択的に進行することが明らかとなり、本反応の触媒種に強い関心が持たれた。

触媒溶液を数ヶ月室温で保存した結果、新規ランタン二核錯体 La₂Li₄pentakis(binaphthoxide) A の結晶を得ることができ、その構造を X 線結晶構造解析で決定した(Figure 1)。さらに結晶化法を変更し、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。

次に A の触媒としての効果を検討したが、結晶 A は高いエナンチオ選択性を与えなかった(Table 1, entry 4)。しかしながら、結晶 A に BINOL モノリチウム塩 (1 当量)を加えると、LLB(La-Li-binol

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).

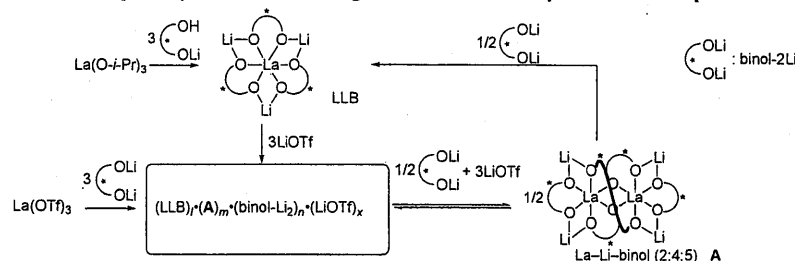
Table 2. Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction Using Several Lanthanum Complexes

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

^a5 mol % of the crystal A (10 mol % on La) was used. ^bLiOTf was added after the addition of BuLi to (R)-A and BINOL in THF. ^cLiOTf was added before the addition of *n*-BuLi.

ち結晶 A は binol-Li₂の添加により 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変化することが分かった。また、1,3-ジオール成績体の収率とエナンチオ選択性が反応濃度 1.0 M で 96% 収率、95% ee、0.2 M で 22% 収率、77% ee と劇的な濃度効果が確認されたことから、本不斉反応における触媒活性種は、単一活性種でなくオリゴメリックな触媒種 (LLB)_l·(A)_m·(binol-Li₂)_n·(LiOTf)_x であることが強く示唆された (Scheme 2)。

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



以上の業績は、博士 (薬学) の授与にふさわしいものと考えられる。

96%収率、95% ee、0.2 M で 22%収率、77% ee と劇的な濃度効果が確認されたことから、本不斉反応における触媒活性種は、単一活性種でなく オリゴメリックな触媒種 $(LLB)_l \cdot (A)_m \cdot (binol)_n \cdot (LiOTf)_x$ であることが強く示唆された(Scheme 2)。

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

