

審査の結果の要旨

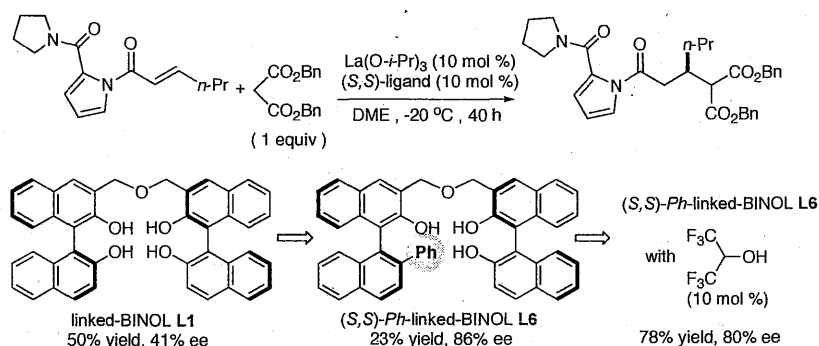
氏名 Park Soyoung (朴素英)

(1) Malonate の α,β -不飽和 *N*-acylpyrrole への触媒的不斉マイケル付加反応

マイケル反応は最も有用な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、その触媒的不斉反応は様々な光学活性化合物の合成に応用可能なビルディングブロックを与える有機合成化学上極めて重要な反応である。近年触媒的不斉マイケル反応の開発においては活発な研究がなされており、多くの優れた金属触媒や有機触媒が開発されているが、基質の適用範囲に問題点を残すものも多く、さらなる研究開発が望まれる。柴崎研究室では、これまでに malonate のエノンへの触媒的不斉マイケル反応を触媒する Allibis(binaphthoxide)(ALB)錯体と La-linked BINOL 錯体の二つの優れた多点認識不斉触媒の開発に成功している。これらの触媒は malonate の環状エノンへのマイケル付加反応においては非常に高い選択性で反応を促進するが、鎖状の基質に関しては良い結果を与えない。そこで、朴素英は今まで柴崎研究室において触媒的不斉化が困難であった鎖状の基質、特に合成上有用なカルボン酸誘導体に対して有効な不斉触媒系の開発を目標に研究に着手した。

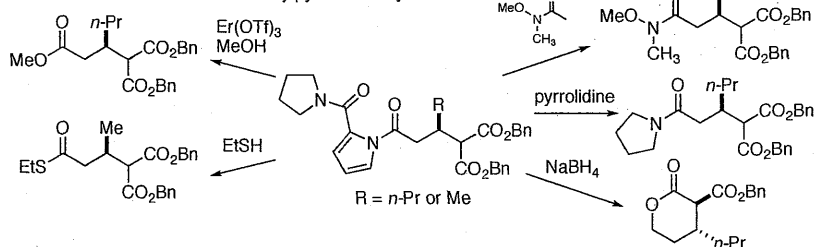
α,β -不飽和 *N*-アシルピロールの特性に注目し検討を進めた結果、*N*-アシルピロールのピロール環上2位への電子吸引性基の導入により 41% ee で生成物を得た。さらに新たな不斉配位子の設計に取り組んだ結果、linked-BINOL の C_2 対称性は必ずしも重要ではなく、linked-BINOL の一つの OH を Phenyl 基に置き換えることでランタンの中心金属の周りのかさ高さを増した配位子 Ph-linked-BINOL L6 を用いることで 86% ee にて生成物を得ることに成功した (Scheme 1)。最終的に、立体的かさ高さによる反応速度の低下をヘキサフルオロイソプロパノールの添加により克服することができ、良好な化学収率(78%)とエナンチオ選択性(80% ee)を両立する系を見いだすことができた。Table 1 に示すように各種 α,β -不飽和 *N*-アシルピロールに対して最適条件下反応が進行し、78-96% ee にて目的物を得ることに成功した。また、得られた生成物の有用性を示すべく変換反応の検討を行った (Scheme 2)。

Scheme 1. Optimization of Michael Reactions Using (S,S)-Ph-linked-BINOL L6 and HFIP.

Table 1. Catalytic Asymmetric Michael Reaction Using La(O-*i*-Pr)₃/(S,S)-Ph-linked-BINOL L6 System.

entry	R	conditions ^a	yield (%) ^b	ee (%)
1	<i>n</i> -Pr	A	78	80
2	Me	A	85	90
3	<i>c</i> -Hex	B	87	88
4	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	B	80	96
5	(<i>E</i>)-CH ₃ (CH ₂) ₂ CH=CH	A	83	92
6	Ph	B	76	78
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	B	80	86

^a Conditions A: 10 mol % of La(O-*i*-Pr)₃, 10 mol % of (S,S)-L6, and 1 equiv of malonate were used; Conditions B: 20 mol % of La(O-*i*-Pr)₃, 20 mol % of (S,S)-L6, and 2 equiv of malonate were used. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis.

Scheme 2. Transformation of *N*-Acylpyrrole Moiety.

また、得られた生成物の有用性を示すべく変換反応の検討を行った (Scheme 2)。

(2) α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対する触媒的不斉エポキシ化反応

有機リン化合物、とくにホスホン酸あるいはリン酸は生物活性化合物に多く見られるユニットであり、例えば抗菌剤、触媒抗体の haptin として重要な位置を占めている。一方、光学活性ホスフィンオキシドは生物学的応用以外にも不斉配位子としての応用が期待、官能基化されたキラルホスフィンオキシドの効率的な合成法の開発は多様な不斉配位子の供給につながると考えられる。このような背景をもとに朴素英は希土類触媒を用いた α,β -不飽和ホスフィンオキシドに対する触媒的不斉エポキシ化反応の開発に着手した。

中心金属として Y、リガンドとして自由度の高い L9 (Table 2) から成る触媒系を用いた際に良好なエナンチオ選択性が得られた。反応性とエナンチオ選択性の向上を目指し、添加剤の検討を行った結果、2座配位効果の期待できるようなメトキシ基をもったホスフィンオキシド A9 が最適であることがわかった (Table 2, entry 1)。これは基質や生成物と添加剤とが配位競合するためであり、高い不斉収率を獲得するには一定量以上の添加剤が必要であると考えている。なお、添加剤が中心金属である Y に 2 座配位することにより金属上の電子密度が高まり、求核性が増し反応性に寄与する、さらにホスフィンオキシドの α -位のメトキシ基の導入により立体的にも有利に影響をおよぼしたものと推定している。また、きわめて予想外ではあったが、 β -アルキルの基質においては添加剤を加えない場合にもっとも速やかに反応が進行し、わずか 1.5 時間

で反応が完結し、85% ee と若干選択性は低下はするものの比較的高い選択性が得られることが判明した (Table 2, entries 2-5)。この場合には反応基質の一部、あるいはエポキシ体が添加剤としての機能を果たしている可能性が考えられる。一方、 β -芳香族置換の基質は β -アルキル基が置換された基質に比べ、はるかに低い反応性しか示さず、配位子として L9 を使用し、添加剤 A9 を 90 mol% 加えることが必須であった。反応性の低い、 β -芳香族置換の基質の場合には最適なアキラルなホスフィンオキシドでイットリウムパーオキシドを強く活性化する必要があります。最適反応条件下、各種不飽和ホスフィンオキシドから 77-99% 収率、96-98% ee にて目的のエポキシドを得た (Table 2)。得られたエポキシドは Scheme 3 に示すように位置選択的開環反応を行うことで α および β -ヒドロキシホスフィンオキシドを得ることに成功した。

Table 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Phosphine Oxides

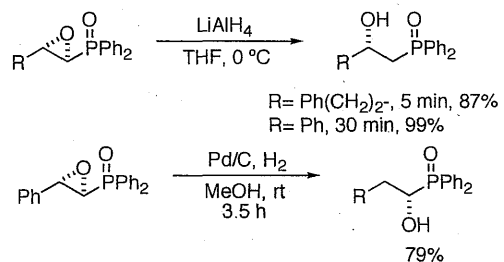
entry	R	Ar	additive (x mol %)	time (h)	yield (%) ^a	%ee ^b
1	PhCH ₂ CH ₂ -	Ph-	90	6	98	91
2	PhCH ₂ CH ₂ -	Ph-	0	1.5	95	85
3	n-hexyl	Ph-	0	5	99	89
4	tBu	Ph-	0	6	94	87
5	cyclohexyl	Ph-	0	5	99	95
6	Ph-	Ph-	90	21	89	96
7	4-F-C ₆ H ₄ -	Ph-	90	24	99	98
8	4-Me-C ₆ H ₄ -	Ph-	90	24	77	97
9	3-thienyl-	Ph-	90	18	85	95
10	Ph-	4-Me-C ₆ H ₄ -	90	24	79	96

^a Isolated yield of analytically pure compounds after column chromatography.

^b Determined by chiral HPLC analysis.

以上の結果は、医薬合成研究に対して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。

Scheme 3. Transformation of Epoxy-phosphine Oxide



以上の結果は、医薬合成研究に対して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。