

審査の結果の要旨

氏 名 曾根 俊彦

触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発

Corey-Chaykovsky 反応の有用性にもかかわらず、硫黄イリドが有する反応性の高さのためこれまで触媒的不斉合成反応への適応は困難とされてきた。2006 年、MacMillan らのグループにより 2 級アミン有機触媒-安定イリドを用いたジアステレオ、エナンチオ選択的シクロプロパン化反応が報告された。本反応系では、高選択的かつ良好な収率にて反応が進行するものの、安定イリドの使用が反応の制御に必須であった。この課題に対し、曾根 俊彦は、反応の一般性、実用性を考慮し、反応性の増したイリドであるジメチルオキソスルホニウムメチリドを用いた触媒的不斉シクロプロパン化反応の開発に着手した。柴崎研究室では、既に LLB 触媒に代表される複合機能型金属触媒 (Figure 1) を報告しており、本触媒系を用いることで、基質のみならず反応試剤も配位制御することが可能と考え検討を行った。様々な金属触媒を検討した結果、新規なビフェニルジオール **1a** を導入した (S)-La-Li₃-(**1a**)₃ にて、カルコン **3a** に対するシクロプロパン化反応が、エナンチオ選択的に進行することが確認された。反応系の詳細な検討を行い、最終的に基質であるカルコン **3a** を反応系中にくっくりと滴下することで収率 96%、94% ee の高いエナンチオ選択性でシクロプロパン化反応が進行

することを見いだした (Table 1, entry 1)。さらに活性触媒種に関するデータを得るために、触媒の ESI-MS 構造解析を行った結果、メイン MS ピークとして (S)-La-Na-Li₂-(**1b**)₃ の MS ピークが得られたことから、本触媒系の触媒活性種は、アルカリ金属が部分的に交換した (S)-La-Na-Li₂-(**1b**)₃ であろうと想定された。

触媒的不斉エポキシ化反応への展開

現在までに、Sharpless 不斉エポキシ化、Jacobsen らによる Mn-salen 触媒、山本らによる V-CBHA 触媒など、工業的にも利用可能な極めて優れた触媒的不斉エポキシ化反応が報告されている。一方で、利用可能な基質を考慮した場合、不斉エポキシ化反応においてさえ、依然として基質一般性に改善の余地があることがわかる。中でも、gem-2-置換オレフィンに対するエポキシ化反応は、極めてチャレンジングな基質の 1 つである。この課題に対し、曾根 俊彦は、先に開発した触媒的不斉 Corey-Chaykovsky シクロプロパン化反応と同様に、

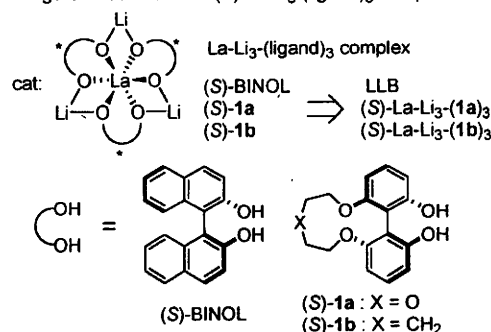
Figure 1. Structures of (S)-La-Li₃-(ligand)₃ complex

Table 1. Catalytic asymmetric cyclopropanation of various enones

entry	R ¹	enone R ²	cat/Nal (x mol %)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	Ph	3a 5	5	18	96 94
2	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	3b 5	5	18	93 93
3	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3c 5	5	18	95 97
4	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	3d 5	5	18	92 96
5	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	3e 5	5	18	93 95
6	Ph	2-furyl	3f 5	5	18	96 99
7	Ph	2-thienyl	3g 5	5	18	94 99
8	Ph	4-pyridyl	3h 5	5	18	91 95
9	4-allyl-O-C ₆ H ₄	Ph	3i 5	5	18	92 96
10	Ph	-CH=CHPh	3j 5	5	18	89 91
11	CH ₃	Ph	3k 5	5	18	74 84
12	iPr	Ph	3l 10	10	18	73 94

Table 2. Catalytic asymmetric epoxidation of various methyl ketones

entry	ketone 6: R	epoxide	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	7a	12	98	96
2	2-naphthyl	7b	12	97	96
3	4-Cl-C ₆ H ₄	7c	12	>99	94
4	3-Cl-C ₆ H ₄	7d	12	>99	94
5	2-Cl-C ₆ H ₄	7e	12	96	95
6	4-F-C ₆ H ₄	7f	12	94	97
7	4-EtO ₂ C-C ₆ H ₄	7g	12	94	94
8	4-Me-C ₆ H ₄	7h	12	97	92
9	3-pyridyl	7i	12	97	92
10	PhCH ₂ CH ₂	7j	12	99	93
11	n-octyl	7k	12	>99	93
12	cyclohexyl	7l	12	88	96
13	EtO ₂ C-(CH ₂) ₃	7m	12	>99	91

硫黄イリドを用いたケトンに対する触媒的不斉 Corey-Chaykovsky エポキシ化反応による、光学活性 *gem*-2 置換エポキシドの新規合成法に着手した。基質としてアセトフェノン、硫黄イリドとしてジメチルオキソスルホニウムメチリドを用い、柴崎研究室で開発された複合機能型金属触媒を検討した結果、LLB[La-Li₃-(binaphthoxide)₃]を用いた際に、15% ee とわずかではあるがエナンチオ選択性が確認された。詳細に検討を行ったところ、アキラルなホスフィンオキシドの添加が更なるエナンチオ選択性の向上に有効であることを見いだした。種々のホスフィンオキシドを検討した結果、電子豊富なトリス-2,4,6-トリメトキシフェニルホスフィンオキシドを用いた際に、高収率 98%、高エナンチオ選択性 96 % ee で反応が進行した (Table 2, entry 1)。最適化した条件をさまざまなメチルケトンに適用したところ、極めて優れた基質一般性を確認することが出来た。また得られた *gem*-2 置換エポキシドの有用性を示すべく、エポキシドの変換反応を行いシアノアルコール、アミノアルコール、ジオールへと光学純度を損なうことなく反応が進行することを確認した。

不斉増幅反応による高光学純度オキセタン合成法の開発

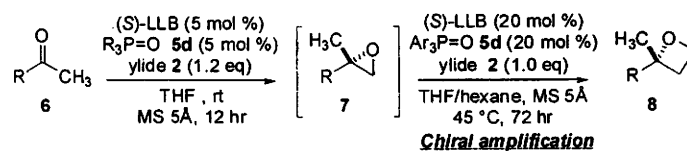
オキセタンは、類似の 3 員環構造であるエポキシドと比較して余り合成研究がなされてこなかった。しかしながら近年、オキセタンの従来にはない特徴が材料化学、医薬品化学において大きな注目を集めている。曾根 俊彦は、触媒的不斉エポキシ化反応を検討している際に、痕跡量の副生成物が生じていることに気がつき、副生成物の単離同定を行ったところオキセタンであることが判明した。更に興味深いことに、得られたオキセタンは、エポキシド

よりも顕著に高い 98% ee であった。オキセタンは、生成したエポキシドに対するイリドの付加、脱離によって生じたと考えられる。また LLB 触媒が、エポキシドに対するイリドの付加をも触媒したことによってエナンチオ選択性が向上したものと考えた。そこでラセミエポキシドに対する速度論的分割を検討したが、ラセミエポキシドに対する速度論的分割では、中程度のエナンチオ選択性に留まった。そこで触媒的不斉エポキシ化反応、続く速度論的分割を One-pot 反応で行うことで、オキセタンを合成しようと考えた。その結果、5 mol % の LLB 触媒にてエポキシ化反応を行い、続いて反応系中に 15 mol % の LLB、ホスフィンオキシド、1 当量のイリドを添加し、合計 20 mol % の触媒を用い 45 度にて 72 時間反応を行った。適応したすべての基質において応ずるエポキシドのエナ

ンチオ選択性を上回る 99% ee 以上の不斉収率を得ることが出来た。また芳香族、脂肪族メチルケトンいずれにおいても不斉増幅反応により非常に高い光学純度にてオキセタンを合成することに成功した。

以上の結果は、医薬品合成および医薬化学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。

Table 3. Substrate scope of oxetane synthesis by a one-pot reaction



entry	R	7	7 ee (%)	8	8 yield (%)	8 ee (%)
1		7a	96	8a	74	99
2		7b	96	8b	62	99
3		7c	94	8c	86	99
4		7f	97	8f	85	99
5		7k	93	8l	88	99
6		7j	93	8k	68	99
7		7l	96	8m	58	>99.5
8		7n	97	8s	62	>99.5