

ランタノイド-BINOL 錯体を用いる

求電子性オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応の開発

—医薬品・生物活性物質の触媒的不斉合成への応用—

根本 哲宏

序文

たかがザリガニ されどザリガニ

1980年代、千葉県柏市で少年時代を過ごした。都会でもなく、かといって田舎でもなく、典型的な郊外の街だったと思う。小学校の2、3年生の頃、新緑の季節から数カ月の間、放課後の日課はザリガニ捕りだった。田んぼの側に流れる水路や神社の境内の薄気味悪い池、時には自転車で30分もかけて隣の学区にまで遠征もした。ザリガニを捕り過ぎたときは、履いていた長靴に獲物を入れては家まで裸足で歩いて帰り、幾度となく母親に呆れられた。昭和の淡い記憶だ。

あの頃の自分達にとってザリガニ捕りは立派な仕事であって、当然のことながら同業他社には負けられない、そんな気持ちを持っていたのだろう。ザリガニの行動パターンや好きそうな場所を見極め、ザリガニ心理を巧みに操り、時にはあのハサミで手を挟まれながらも、ザリガニ捕り博士を目指し競い合っていた。あの水路は小学生なりの試行錯誤を経て辿り着いた、ある種の哲学みたいな物を投影する小さそうで大きなスクリーンだった。主役はいつも自分自身、楽しくないわけがない。ザリガニを語る上で忘れてはならない事がもう一つある。飼っていたザリガニが死んでしまった時のことだ。もちろん一度や二度の話しではない、その度に叱られた。命の大切さや生ある物への思いやり、色々なことを知らず知らずの間に学んでいた、そんな気がする。

街はアスファルト化が進み、自分がザリガニを捕った田んぼが老人介護施設に様変わりした近所の風景を見ると、本当に素敵な時代に生きたことを改めて感じる。同時に、自然から色々なものを学ぶ環境が激減した現在の風景に憂愁の思いを抱く。ザリガニを通して覗き込んだ世界は他のどんな教科書よりもリアルに、ありのままの自然を体感させてくれた。古の人々は海を見てその果てに思いを巡らし、空を見て遠くの星に季節を感じた。正しいとか間違いとかじゃなく、0から1を感じる力。博士という肩書きがこのような直感を保証するのだろうか。危ない橋は渡らずに避けて、マニュアル通りに正しく動く。そんな事なら機械に全部任せの方が断然効率的、といった時代が近い将来必ず訪れるであろう。そんな時代に「職業：研究者」と声高に自称する人々は何にアイデンティティーを見出すべきなのか。

研究とは、自然現象との対話からスタートする実証哲学だと思う。そこから一つでも二つでも、真実と夢を捕まえる感性をこれからも忘れないように努めたい。何事に対しても形ある結果を要求される時代に在っても、世界一の夢を描くこと。それが研究者として、そして人間としてのアイデンティティーだと信じている。泥だらけになりながら、夢中にザリガニを追い掛け奔走した夕焼け色の風景は、今も自分の脳裏に刻まれている貴重な財産だ。

目 次

序文

第 1 部 求電子性オレフィン類に対する触媒的不斉エポキシ化反応の開発

第 1 章 オレフィン類の不均エポキシ化反応：現在までの研究背景

- 1-1 金属酸化物を用いる単純オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応
- 1-2 有機触媒を用いる単純オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応
- 1-3 アリルアルコール類の触媒的不斉エポキシ化反応
- 1-4 エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応
- 1-5 ランタノイド-BINOL 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応

第 2 章 エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応の開発

- 2-1 La-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応
- 2-2 La-BINOL-Ph₃As=O 錯体の構造解析
- 2-3 La(binaphthoxide)₂(Ph₃As=O)₂ 錯体 (11) に対する過剰の La(O-*i*-Pr)₃ の効果
- 2-4 触媒的不斉エポキシ化反応の反応機構解析
- 2-5 MS 4A の効果

第 3 章 配位性置換基を導入した BINOL 誘導体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応

第 4 章 α,β -エポキシエステルの触媒的不斉合成

- 4-1 α,β -不飽和イミダゾリドの触媒的不斉エポキシ化反応の開発
- 4-2 反応経路解析
- 4-3 光学活性エポキシパーオキシエステルの合成化学的応用
 - 4-3-1 光学活性 α,β -エポキシアミドへの変換
 - 4-3-2 光学活性 α,β -エポキシアルデヒドへの変換
 - 4-3-3 γ,δ -エポキシ β -ケトエステルの触媒的不斉合成

第 5 章 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応

- 5-1 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応：反応条件検討
- 5-2 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応：基質一般性

5-3 反応機構解析

5-3-1 α,β -不飽和アミドの高反応性の起源

5-3-2 反応遷移状態の構造

第1部のまとめ

第2部 希土類錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の合成化学的応用

第6章 Decursin 類の触媒的不斉合成

6-1 (+)-Decursin について

6-2 (+)-Decursin の合成計画

6-3 触媒的不斉エポキシ化反応の基質の合成

6-3-1 フェノール性水酸基の選択的保護、トリフレートへの変換

6-3-2 Heck 反応、Stille Coupling 反応によるエノン部分の構築

6-3-3 一酸化炭素挿入反応を用いるエノン部分の構築

6-4 触媒的不斉エポキシ化反応の検討

6-4-1 一般的なエポキシ化反応の条件での検討

6-4-2 Ln-BINOL 錯体を用いる **57** の触媒的不斉エポキシ化反応の検討

6-5 共通中間体(-)-Peucedanol (**54**) の合成

6-6 (+)-Decursin (**51**) およびその類縁体の触媒的不斉全合成

6-6-1 Pd 触媒を用いた5員環、および6員環の構築

6-6-2 閉環反応における選択性についての考察

6-6-3 (+)-Decursin、(-)-Prantschimgin の触媒的不斉全合成

第7章 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を利用する β -ア

リール α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成と天然物合成への応用

7-1 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を利用する β -アリアル α -ヒドロキシエステル類の触媒的不斉合成法の開発

7-2 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を利用する β -アリアル α -ヒドロシアミド類の触媒的不斉合成法の開発

7-2-1 α,β -不飽和イミダゾリドを出発原料として用いる方法論

7-2-2 α,β -不飽和アミドを出発原料として用いる方法論

7-3 タンデムプロセスを利用する β -Aryllactyl-Leu シークエンスの効率的合成法の開発と生物活性ペプチド類のフラグメント合成への応用

7-3-1 β -Aryllactyl-Leu ユニットの効率的合成法の開発

7-3-2 Aeruginosin 298A の β -Aryllactyl-Leu フラグメントの触媒的不斉合成

第8章 α,β -エポキシアミド類の位置選択的開環反応の開発：抗うつ薬 Fluoxetine の触媒的不斉合成への応用

- 8-1 β -アリール α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応を用いた β -アリール β -ヒドロキシアミドの合成法の開発
- 8-2 β -アルキル α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応を用いた β -アルキル β -ヒドロキシアミドの合成法の開発
- 8-3 抗うつ薬 Fluoxetine の触媒的不斉合成への応用

第9章 1,3-ポリオール類の触媒的不斉合成

- 9-1 現在までの 1,3-ポリオール合成
- 9-2 触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程として利用する 1,3-ジオールユニットの不斉合成法の開発
 - 9-2-1 α,β -不飽和イミダゾリドを出発原料として利用する *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの立体選択的合成法
 - 9-2-2 α,β -不飽和アミドを出発原料として利用する *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの立体選択的合成法
- 9-3 1,3-Polyol/5,6-Dihydro- α -Pyrone 構造を有する **128a**、**128b** の触媒的不斉合成
 - 9-3-1 鍵中間体：*syn*-3,5-ジヒドロキシケトン誘導体 **131** の合成
 - 9-3-2 C6 位不斉中心の構築と天然物の触媒的不斉合成
- 9-4 Strictifolione 合成中間体への誘導

第2部のまとめ

総括

Experimental Section

References and Notes

謝辞

略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語、および略称を用いた

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
BINOL	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
Bn	benzyl
cat.	catalyst
CMHP	cumene hydroperoxide
conv.	conversion
Cp	cyclopentadienyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
dba	dibenzylidenacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-cen
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidione
DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DPPP	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
<i>E</i>	<i>Entgegen</i>
EDTA	ethylenediamine- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacetic acid
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent
h	hour
HPLC	high performance liquid chromatography
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
Ln	lanthanide
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
min	minute
MOM	methoxymethyl
MS 3A	molecular sieves, 3A

MS 4A	molecular sieves, 4A
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Py	pyridine
<i>R</i>	<i>rectus</i>
Red-Al	sodium bis(2-methoxyethoxy)-aluminum hydride
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
temp.	temperature
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TMSCN	trimethylsilyl cyanide
tol-BINAP	2,2'-bis[di(<i>p</i> -tolyl)phosphino]-1,1'-binaphtyl
WSC	water-soluble carbodiimide [1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide]
y.	yield
Z	<i>Zusammen</i>

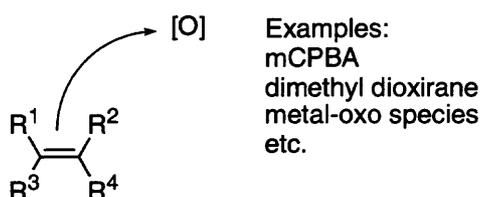
第1部 求電子性オレフィン類に対する触媒的不斉エポキシ化反応の開発

第1章 オレフィン類の不斉エポキシ化反応：現在までの研究背景

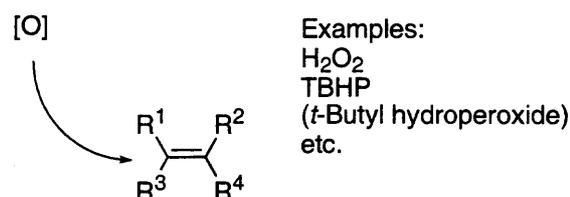
オレフィン類のエポキシ化反応は隣接する2つの不斉中心を同時に構築することが可能であることから、有機合成化学における重要な反応の一つとして広く研究が行われてきた¹。オレフィン類のエポキシ化反応はその反応様式により、大きく2つのカテゴリーに分類することが可能である(Scheme 1-1)。つまり、オレフィンの二重結合が求電子的な酸素原子と反応し結合を形成するタイプ、または求核的な酸素原子が電子不足の二重結合に対し攻撃することで結合を形成するタイプ、の二つに分類される。前者のカテゴリーには、*m*-クロロ過安息香酸(mCPBA)やジメチルジオキシラン等に代表される有機過酸化物、また遷移金属酸化物を用いる例が数多く知られている。一方で後者のカテゴリーの反応においては、塩基性条件下、過酸化水素水やその他の過酸化物を用いることで、電子求引性の置換基と共役した二重結合がエポキシ化される。

Scheme 1-1. Two Categories of Epoxidation of Olefins

Electrophilic oxygen.



Nucleophilic oxygen.



エポキシ化反応において高いエナンチオ選択性を発現させる、つまり二重結合の面識別を実現するための方法論は、『酸化反応の遷移状態において、いかにして二重結合の二つの面に立体的な環境の差をつくり出すか』という点に収束する。オレフィン分子そのものに不斉中心が存在する場合には、オレフィンの二つの面はジアステレオトピックな関係となるため、オレフィン面は酸化反応の遷移状態において識別可能となる。そのジアステレオ選択性は、アキラルな酸化剤を用いた場合にはオレフィン分子が持つ不斉中心とオレフィンとの空間的な配置に依存する。一方でプロキラルなオレフィンの不斉エポキシ化反応においては、『不斉修飾化された酸素反応剤』が必要となる。光学活性な酸化剤とプロキラルなオレフィンが反応する場合には、可能な二つの遷移状態がジアステレオトピックな関係となるため、より低いエネルギーの遷移状態を経由する生成物が過剰に得られる。オレフィンを酸化した後、これらの不斉酸化剤を反応系中にて再生することが可能な場合には触媒反応へと展開することができ、実際に様々な“不斉修飾化された酸素反応剤”を利用した触媒的不斉エポキシ化反応が報告されている²。

反応遷移状態におけるオレフィン面の選択は、不斉修飾化された酸素反応剤との立体的、または電子的な相互作用により実現されている。この観点からオレフィン類のエポキシ化反応を分類すると、酸化剤と基質との相互作用が立体因子のみに依存する反応、または酸化剤と基質との間の立体的な相互作用以外に、電子的または共有結合的な二次的相互作用が存在する反

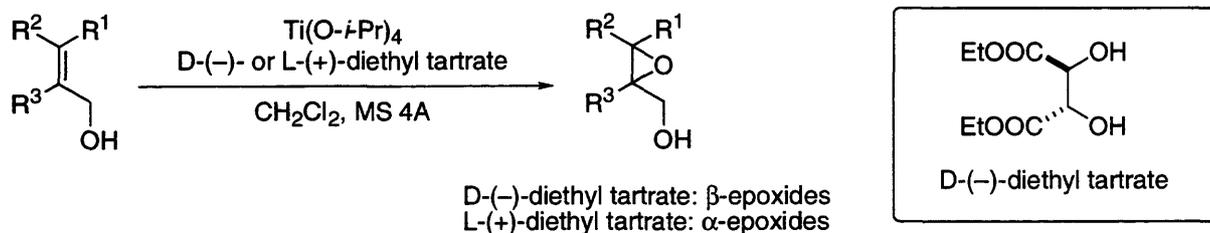
応の二つに分類することが可能である。前者に分類される触媒的不斉反応の例としては、単純オレフィン類の不斉エポキシ化反応があり、一方で後者として分類される例はアリルアルコール類、エノン、及び α,β -不飽和カルボニル化合物のエポキシ化反応がある。以下に、これらの反応についての概説を記す。

1-1 アリルアルコール類の触媒的不斉エポキシ化反応

アリルアルコール類のエポキシ化反応は、List ら^{3a}、Sheng ら^{3b}の報告、つまりアリルアルコールが金属酸化物に対して特異的な反応性を示す、という発見を発端としている。1973年にSharpless らは、VO(acac)₂またはMo(CO)₆触媒存在下、酸化剤としてTBHPを用いた反応系において、生成するエポキシドと基質の水酸基との間に高いジアステレオ選択性が観測されることを報告した^{3c}。これらの結果は、「アリルアルコールの水酸基を足掛かりにする」という発想へ至るまでの先駆的な仕事として位置付けることができる。その後、MoO₂(acac)₂をエフェドリン誘導体にて修飾した山田らの触媒的不斉エポキシ化反応^{4a}、VO(acac)₂を光学活性ヒドロキサム酸にて修飾したSharplessらの触媒的不斉エポキシ化反応^{4b}が1977年に同時に報告された。これらはいずれも、40~50%程度の不斉誘起にとどまっていたものの、この報告がその後の展開に大きな影響を与えたことは間違いないであろう。

1980年、Sharpless、香月らはTi(O-*i*-Pr)₄と酒石酸ジエステルを用いるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を報告した^{5a}。本条件は当初量論的な不斉反応であったが、MS 4Aを反応系中に添加する事により反応が触媒的に進行することが見出された^{5b}。Sharpless—香月エポキシ化反応は基質一般性、不斉収率ともに高く、また反応成績体の絶対配置を予想できる点で優れている。さらに、酒石酸エステルは両鏡像体とも入手可能であることから、所望の立体化学を有する両エポキシドを容易に合成可能である(Scheme 1-2)⁶。本反応の生成物である光学活性エポキシアルコールは、エポキシドのヒドリド求核剤、炭素求核剤による位置選択的開環により光学活性ジオール類へ⁷、またアルコールの酸化等により様々な官能基へと誘導可能であることから、不斉合成における強力な手段の一つとして医薬品や天然物合成に広く用いられている。

Scheme 1-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Allyl Alcohols: “Sharpless–Katsuki Asymmetric Epoxidation”

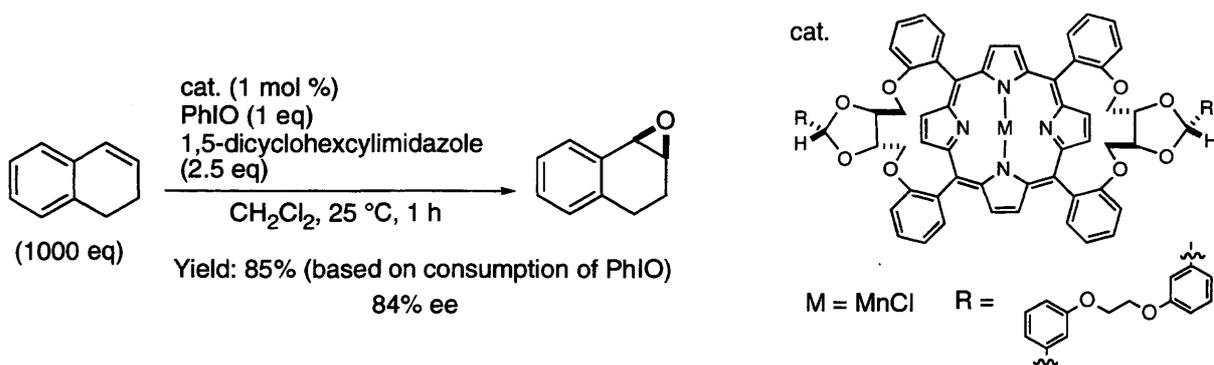


最近になり Bolm ら^{8a}、山本尚ら^{8b}は、VO(O-*i*-Pr)₃を光学活性ヒドロキサム酸にて修飾した触媒を用いたアリルアルコールのエポキシ化反応を報告している。また、Zr(O-*t*-Bu)₄と酒石酸誘導体から調製される触媒を用いたホモアリルアルコールの不斉エポキシ化反応が尾中らにより報告されている⁹。

1-2 金属酸化物を用いる単純オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応

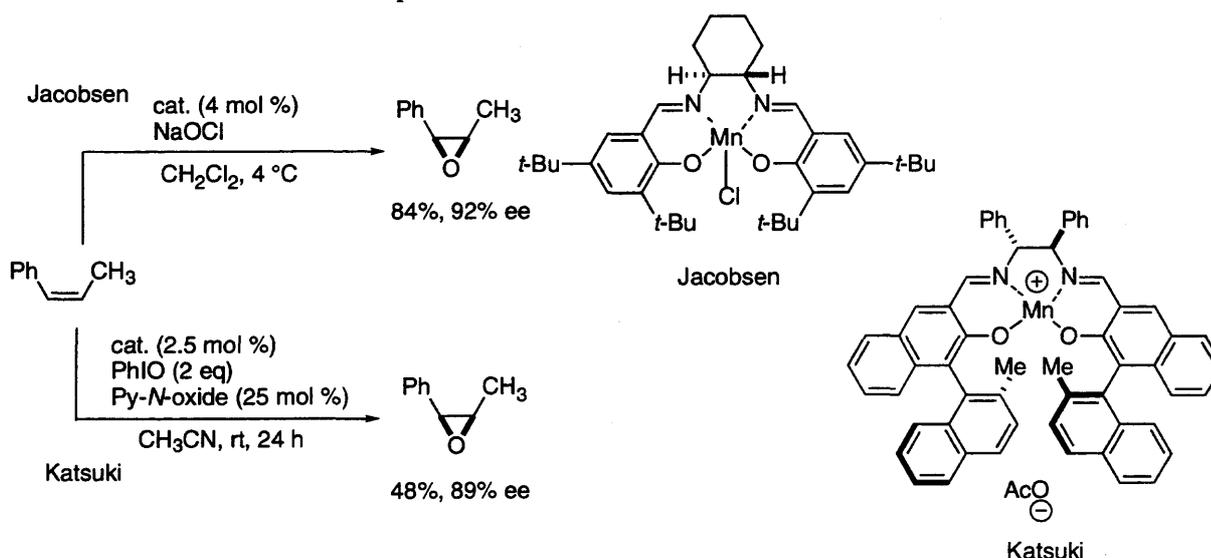
近傍にヘテロ原子官能基をもたないオレフィン類は、二重結合の面選択を補助するための足掛かりがないため、アリルアルコールのエポキシ化反応やエノン類のエポキシ化反応よりも選択性を誘起することが困難であると考えられてきた。生体内においては、Fe-ポルフィリン錯体を反応中心にもつシトクロム P-450 が酸化反応を触媒している。これらを模倣することにより、1983 年、Groves らは、光学活性ビナフチル誘導体をポルフィリン骨格に導入することにより中程度の不斉誘起に成功した^{10a}。成田、丸山らも同様に光学活性ビナフチル誘導体にて修飾した Fe-ポルフィリン錯体を用いることにより比較的高い不斉誘起に成功している^{10b}。また、Collman らは、Mn-ポルフィリン錯体の片面をかさ高いイミダゾール誘導体によりふさぎ、キラル要素により修飾された不斉空間で優先的に反応を進行させる方法論を用いることで高い不斉誘起を達成している(Scheme 1-3)^{10c}。さらに、ごく最近になり中心金属として Fe を用いる高活性触媒が長野、樋口らにより報告されている^{10d}。

Scheme 1-3. Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Catalyzed by Threitol-Strapped Manganese Porphyrins (Collman et al.)



一方 Kochi らは 1985 年、2 分子のサリチル酸をエチレンジアミンにより架橋した salen [N,N'-bis(salicylidene)ethylenediamine]配位子と Cr 又は Mn の錯体を用いるオレフィン類の触媒的エポキシ化反応を報告した¹¹。その後 1990 年に、Kochi らの結果を基にして、キラルジアミンにより修飾した光学活性 salen 配位子を用いる単純オレフィン類の不斉エポキシ化反応が Jacobsen ら^{12a}、香月ら^{13a}により同時期に報告された。本反応は Jacobsen—香月エポキシ化反応として一般的に知られ、*cis*-オレフィンの不斉エポキシ化反応に有効であり、配位子構造の立体的、電子的修飾を行うことで様々な基質に対して良い結果を与えることが示されている^{12,13} (Scheme 1-4)。トランス体の基質に関しては、Jacobsen—香月エポキシ化反応は有効でないものの、中心金属として Cr を用いることでトランス体でも中程度の選択性が誘起されることが Gilheany らにより報告されている¹⁴。また、香月らは中心金属に Ru を用いた不斉エポキシ化反応も報告している¹⁵。

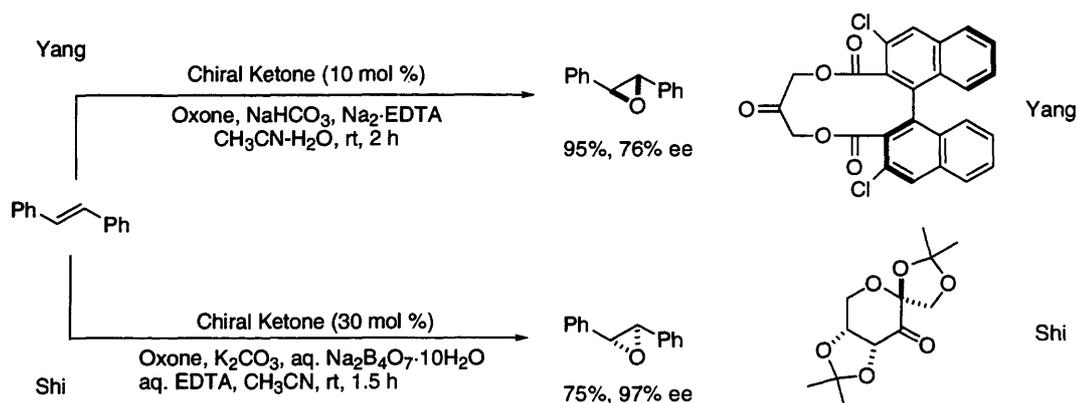
Scheme 1-4. Jacobsen-Katsuki Epoxidation



1-3 有機触媒を用いる単純オレフィン類の不斉エポキシ化反応

Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) とアセトンより調製されるジメチルジオキシランは、オレフィン類のマイルドなエポキシ化剤として広く有機合成に用いられている。本反応条件において、光学活性なケトンに触媒量用いた場合には、キラルな酸化剤が反応系中で生成しエナンチオ選択的にオレフィンをエポキシ化することが可能になる。この方法論に基づいた単純オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応が 1984 年、Curci らにより初めて報告されている。しかしながら、その光学収率は 10%前後と低かった¹⁶。1996 年、高い選択性を与える光学活性ケトンが Yang ら¹⁷、Shi ら¹⁸により開発され、*trans*-オレフィン、*cis*-オレフィン^{18c}、末端オレフィン^{18d}、 α,β -不飽和ケトン、エステル等^{18b,18d,19}の様々な基質に対して有効であることが示されている(Scheme 1-5)。しかし本条件は、触媒となる光学活性ケトンが Oxone の存在下、酸化分解を受け徐々に失活するため、触媒量の低減が困難である点が潜在的な欠点としてあげられる。先に述べた触媒系以外にも様々な光学活性ケトンまたはアルデヒドを用いる不斉エポキシ化反応が報告されている(Figure 1-1)²⁰。しかし、選択性、基質一般性に問題を残す触媒系がほとんどであり、改善の余地を残すものが多い。同様に、高いエナンチオ選択性は誘起されていないものの、光学活性なアミン類を触媒として利用したオレフィン類の不斉エポキシ化反応も Aggarwal らにより報告されている(Scheme 1-6)²¹。

Scheme 1-5. Catalytic Asymmetric Epoxidation Using Chiral Dioxranes



Scheme 1-6 Catalytic Asymmetric Epoxidation Using Chiral Amine-Oxone System

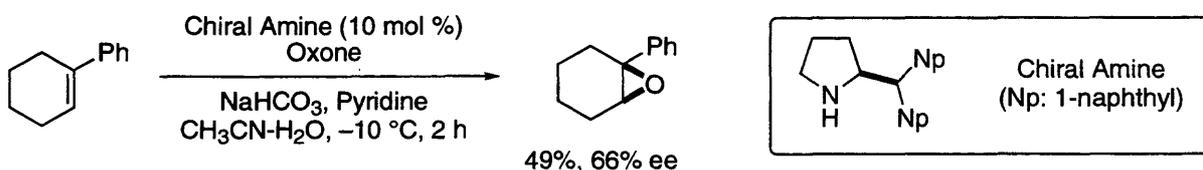
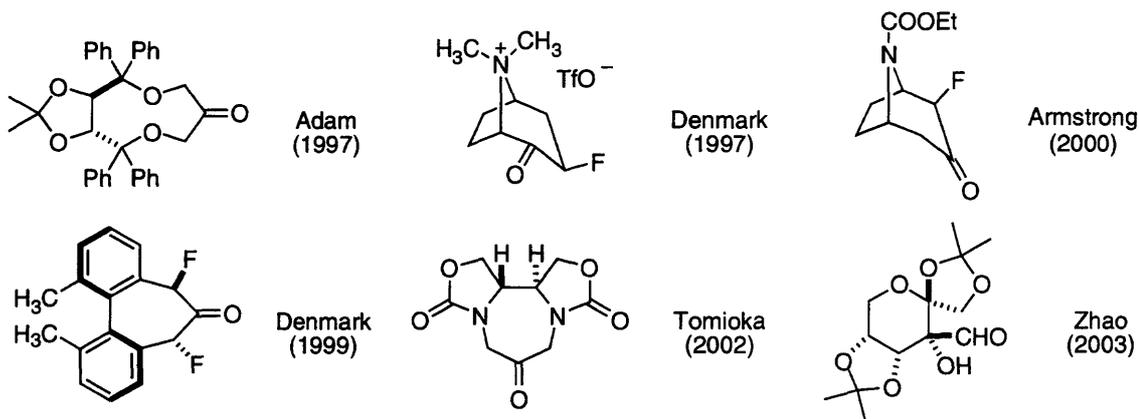


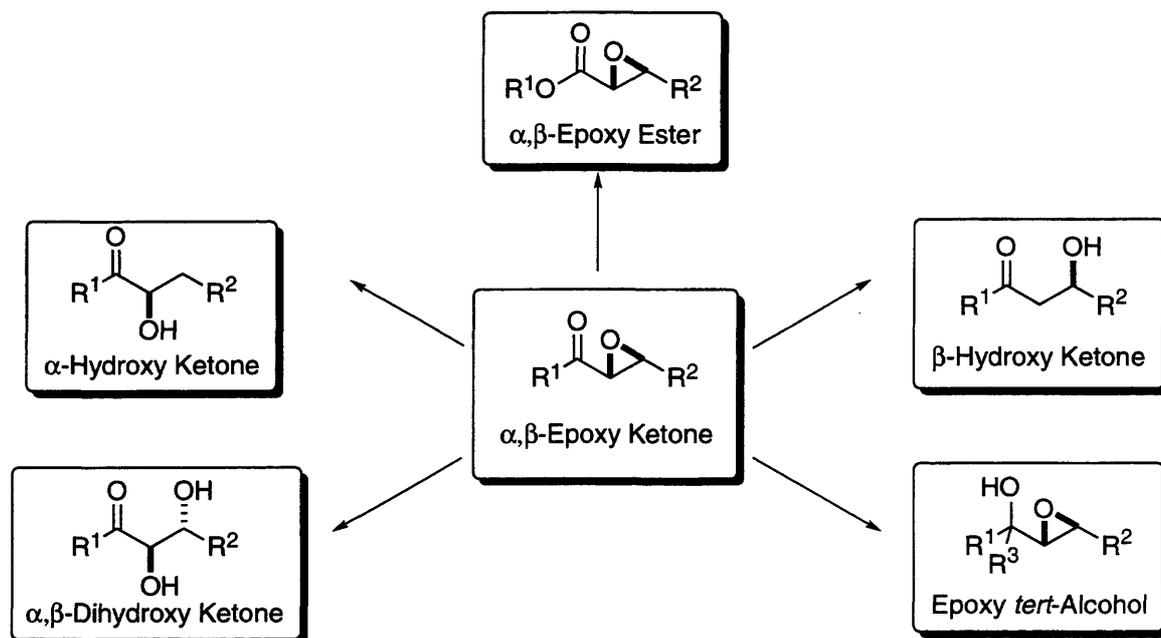
Figure 1-1. Chiral Ketones and an Aldehyde for Catalytic Asymmetric Epoxidation



1-4 エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応

エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応の生成物である光学活性なエポキシケトンには、様々な有用合成中間体に変換が可能である。例えば Scheme-1-7 に示す様に α,β -エポキシエステル、 α -ヒドロキシケトン、 β -ヒドロキシケトン、*anti*- α,β -ジヒドロキシケトンなどへの変換が容易に可能であり、またエポキシケトンを実アルキル化することで3級エポキシアルコールにも誘導できる。これらの中間体はそれぞれが有機合成化学における重要なキラル合成素子である。そのため高選択的なエノンの不斉エポキシ化反応の合成化学的な有用性は極めて高い²²。

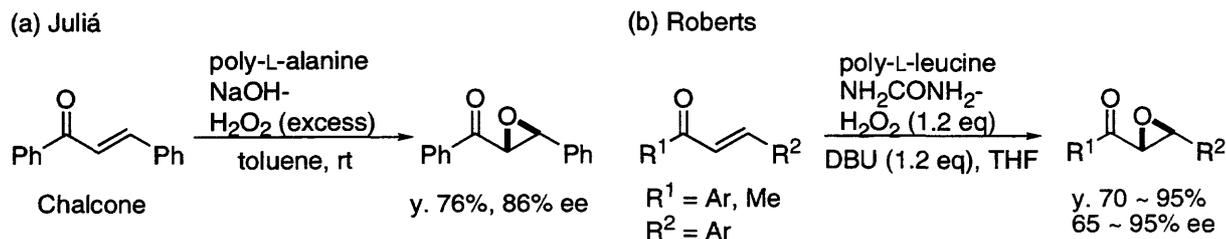
Scheme 1-7. Versatility of α,β -Epoxy Ketone



これまでになされてきたエノン類の触媒的不斉エポキシ化反応の研究は主に3つのタイプに分類できる。それらは1) ポリアミノ酸を用いるもの²³、2) 四級アンモニウム塩を用いるもの²⁴、そして3) 金属触媒を用いるもの^{25,26}である。

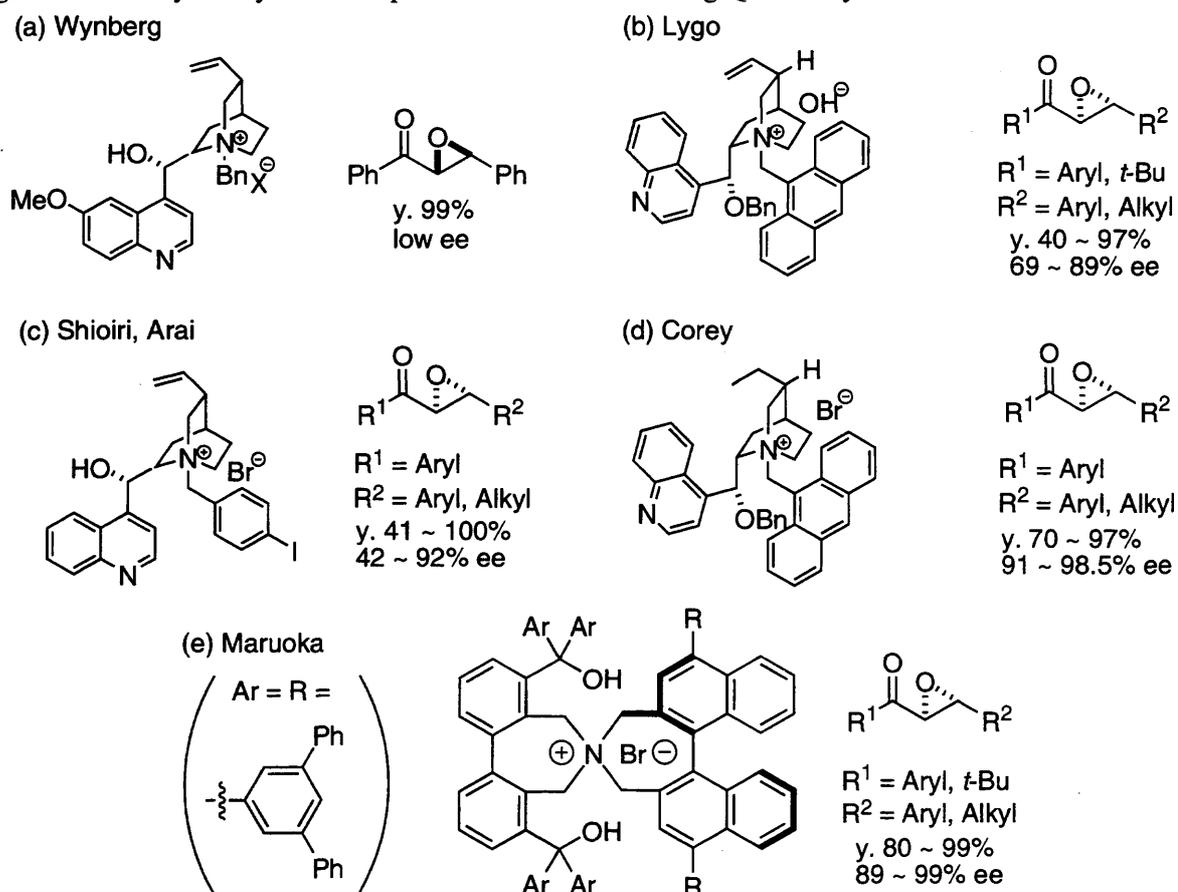
ポリアミノ酸を用いた触媒的不斉エポキシ化反応は、1980年に Juliá らが初めて報告して以来^{23a}、現在もアミノ酸部分の改良を中心に研究が続けられている。本反応では一般的に、ポリアミノ酸触媒（固体）存在下、過酸化水素水を酸化剤として、水酸化ナトリウムなどを塩基として、トルエンなどの有機溶媒を利用した三相系の反応条件を用いる。しかしながら、当初この方法には、エノール化の可能なエノンには実用上用いることが難しい点が大きな問題であった。実際、本触媒系に用いられてきた基質としては、カルボン誘導体やケトン側のフェニル基を *t*-Bu 基で置換した例のみ報告されていた。最近になり、ポリアミノ酸触媒存在下、酸化剤として UHP($\text{H}_2\text{NCONH}_2\text{-H}_2\text{O}_2$)、塩基として DBU を用いた二相系の条件を用いることによりベンザルアセトンの触媒的不斉エポキシ化反応が進行することが報告された^{23b,c}。しかし、この方法も一般性は低く、実用性という点で数多くの問題が残されている(Scheme 1-8)。また、ポリアミノ酸を用いる α,β -不飽和スルホン類の触媒的不斉エポキシ化反応も報告されている^{23d,e}。

Scheme 1-8. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using Polyamino Acids



四級アンモニウム塩を用いる方法としては、1976年 Wynberg らによるキニン誘導体を用いた方法が最初の例であり^{24a}、これは触媒的不斉エポキシ化反応の最初の報告例でもある。しかし論文の中においては光学純度が未決定であり、論文中の旋光度から換算するとその不斉収率は低い(約 30% ee)。高い選択性を誘起した最初の例としては、Lygo ら^{24b}、塩入、荒井ら^{24c}によりシンコニン誘導体を用いた触媒系が挙げられる。これらの触媒では、カルコンおよびカルコンのフェニル基上に置換基を持つ基質において高い不斉収率でエポキシケトンを得ることに成功している。しかし、置換基としてアルキル基をもつ基質に関しては中程度の不斉収率にとどまっている。最近になり、Corey ら^{24d}により優れた四級アンモニウム塩の触媒が報告された。この触媒系ではカルコン誘導体以外のフェニルケトンタイプの基質においても高い不斉収率にて目的物を得ることに成功している。しかしながら、この場合もケトン側の置換基はフェニル基または *t*-Bu 基のものに限られており、基質一般性という観点ではいまだ問題を残している (Figure 1-2)。上記の反応例においては、過酸化水素水や次亜塩素酸塩の水溶液を酸化剤として用いているが、ごく最近になり TBHP や CMHP^{24e}、また TCCA (trichloroisocyanuric acid)^{24f} を酸化剤として利用した反応例も報告されている。また丸岡らは、ピナフチル骨格を有する相間移動触媒を用いたエノン類の触媒的不斉エポキシ化反応を報告しており、カルコン誘導体以外の基質においても高い選択性を誘起することに成功している^{24g}。

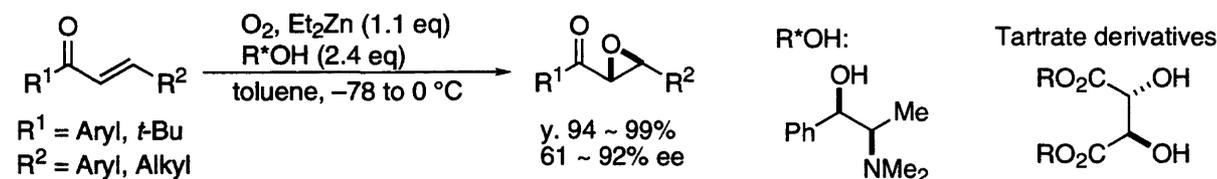
Figure 1-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using Quaternary Ammonium Salts



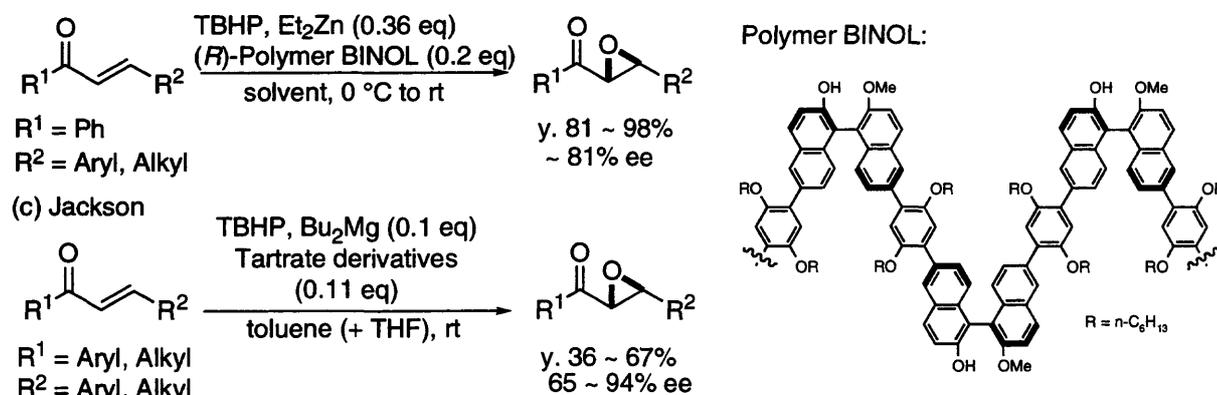
金属を用いるエポキシ化反応としては、Et₂Zn と *N*-methylpseudoephedrine を用いる Enders らの方法をまずあげることができる。本方法は、Et₂Zn と *N*-methylpseudoephedrine を化学量論量用いなければならないものの、それ以前の金属塩を用いる反応と比較して基質一般性が高く、高い化学収率、不斉収率にて目的物を得ることに成功している^{25a}。また酸化剤が酸素であることも大きな利点であるといえる。この方法論を用いて Pu らは不斉リガンドとして polymer BINOL を用い、また酸化剤として TBHP を用いることで触媒的な反応に展開することに成功している^{25b}。一方、Jackson らは MgBu₂、不斉リガンドとして酒石酸エステルをそれぞれ触媒量用いることで反応を行っている^{25c}。しかし本条件は、高い立体選択性が実現されているものの反応性は低く、基質もカルコン誘導体のみに限られている。最近になり、酒石酸のエステル部分をエチル基から *tert*-ブチル基に変えることにより、エノール化する基質においても適用可能であることが報告されている(Scheme 1-9)^{25d}。

Scheme 1-9. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using Metal Complexes

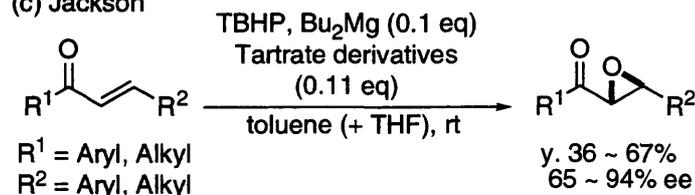
(a) Enders



(b) Pu



(c) Jackson



1-5 ランタノイド-BINOL 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応

柴崎研究室では、これまでに La-BINOL 錯体^{27a}、LaNa₃tris(binaphthoxide)錯体(LSB)^{27b}、AlLibis(binaphthoxide)錯体(ALB)^{27c}、GaNabis(binaphthoxide)錯体(GaSB)^{27d}、La-linked-BINOL 錯体^{27e}、La-Zn-linked-BINOL 錯体^{27f}、Zn-linked-BINOL 錯体^{27g} が様々な求核剤の共役付加反応を促進する優れた不斉触媒であることを報告している。エノンのエポキシ化反応の研究初期において、坊ヶ内、渡辺らはエノンのエポキシ化反応が酸化剤である hydroperoxide の共役付加を経て進行することに着目し、LSB 錯体や ALB 錯体等がエノンのエポキシ化反応にも適用できるのではないかと考え検討を行った。検討の結果、ALB 錯体や LSB 錯体を用いた場合には、反応性、選択性、基質一般性において満足のいく結果が得られなかったものの、MS 4A 存在下、THF 中にてランタノイドイソプロポキシドと BINOL より調製したアルカリメタルを含まないラン

タノイド-BINOL 錯体(Ln-BINOL 錯体)が *trans*-エノンの触媒的不斉エポキシ化反応において優れた触媒であることを見出した^{26a}。また、不斉リガンドとして BINOL の3位に hydroxymethyl 基を導入したものをを用いると不斉収率の向上がみられることも見出した^{26a}。さらに渡辺らは、Yb-BINOL (2:3) 錯体を用いると反応性の上昇がみられることを報告している (Table 1-1)^{26b}。これらの Ln-BINOL 錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応は、基質一般性においては十分な結果が得られていたものの、反応性の点で大きな問題を残していた。稲永らは本研究室で開発されていた La-BINOL 錯体に対して triphenylphosphine oxide (Ph₃P=O)を添加することで反応性、不斉収率の上昇がみられることを報告している^{26c} (Table 1-1)。しかしながら錯体に対して3~6当量もの Ph₃P=O を必要とし、アトムエコノミーという観点においては依然として問題が残されていた。

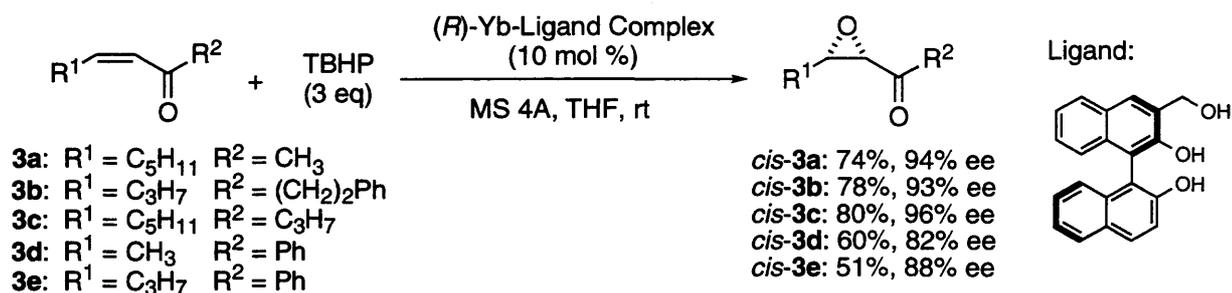
Table 1-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using the Ln-BINOL Complexes

entry	enones	products	Ln-(R)-BINOL complex ^a			Yb-(R)-BINOL (2:3) complex ^b			La-(R)-BINOL-Ph ₃ P=O complex ^c		
			time (h)	yield (%)	ee (%)	time (h)	yield (%)	ee (%)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		1a 2a	7	93	91	1	99	81	0.5	99	96
2 ^d		1a 2a	44	95	89	—	—	—	—	—	—
3 ^e		1b 2b	20	85	85	—	—	—	—	—	—
4		1c 2c	7	95	94	—	—	—	1	89	93
5		1d 2d	96	83	94	13	92	94	6	92	93
6		1e 2e	118 ^f	91 ^f	88 ^f	—	—	—	1	92	87
7		1f 2f	67 ^f	71 ^f	91 ^f	—	—	—	—	—	—
8		1g 2g	159 ^f	55 ^f	88 ^f	48	82	93	12	67	96

^a ref 26a. ^b ref 26b. ^c ref 26c. ^d 1 mol % of the catalyst was used. ^e Ar = *o*-MOMO-C₆H₄. ^f 8 mol % of the catalyst was used.

一方、*cis*-エノンの触媒的不斉エポキシ化反応に関しても渡辺らは Yb-3-hydroxymethyl-BINOL (1:1) 錯体が優れた触媒であることを見出している^{26d}。一般に、エノンのエポキシ化反応として知られる反応の多くは塩基性触媒を用いており、共役付加反応を経るものである。そのため、鎖状 *cis*-エノンのエポキシ化反応においては反応条件下において異性化が起りやすく、主に *trans*-エポキシケトンを与えることが知られている²⁸。そのため *cis*-エノンのエポキシ化反応により得られる *cis*-エポキシケトンを得ることは非常に難しく、本触媒が現在報告されている唯一の基質一般性の高い *cis*-エノンのエポキシ化反応の不斉触媒である(Scheme 1-10)。

Scheme 1-10. Catalytic Asymmetric Epoxidation of *cis*-Enones



また、Ln-BINOL 錯体の触媒構造は明らかにされていなかった。現在までにアルカリメタルを含まない Ln-BINOL 誘導体を触媒として用いる不斉反応はいくつか報告されている。しかしながら、いずれの場合も触媒構造の完全な決定にはいたっておらず、部分的な情報が得られているのみであった²⁹。当初、Ln-BINOL 錯体の THF 溶液の ¹³C NMR において全くピークが観測されないこと、Ln-BINOL 錯体を用いたエポキシ化において不斉増幅が観測されることから、反応溶液中でオリゴマー構造を有していることが示唆されていた^{26a}。また、渡辺は Ln-BINOL 錯体の LDI TOF MS を測定し、錯体溶液中において錯体が複雑に会合していると報告している³⁰。そのため活性錯体の構造、詳細な反応機構を議論することが難しく、遷移状態において複数の錯体が関与しているだろうと推測されていた。

上記のように Ln-BINOL 錯体を触媒として用いる本反応には主に2つの未解決の問題“反応性の向上”および“錯体構造決定による反応機構の解明”が残されていた。筆者はこれらの問題点を解決し、本反応を実践的触媒的不斉合成に適用可能なレベルにまで改善することを目的として研究を開始した。

第2章 エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応の開発

2-1 La-BINOL-Ph₃As=O錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の開発

La-BINOL錯体に対し3~6当量のPh₃P=Oを添加することにより反応性、不斉収率が向上することは稲永らにより報告されている²⁶。彼等は、Ph₃P=Oなどの酸素配位子がランタノイド原子に対して大変強い親和性をもっていることから³¹、添加剤のPh₃P=Oが中心金属のLa原子に配位することで会合状態がとけ、オリゴメリックな構造ではない活性種が生成しているであろうと推測していた。まず、Ph₃P=Oを減らした場合の検討を行った。Table 2-1に示すように添加剤を加えない条件においては中程度の不斉収率にて生成物を与えた。Ph₃P=Oを添加すると明らかに反応性の向上が見られたが、加えるPh₃P=Oの減少にともない、不斉収率の低下が観測され、少なくとも3~4当量のPh₃P=Oが高い不斉収率を得るために必要であることがわかった(entries 3-6)。そこでより効果的な添加剤の探索を行った。その結果、大変興味深いことにPh₃As=Oを添加剤として用いた場合には、Ph₃P=Oとは全く逆の傾向を示すことが分かった(entries 7-10)³²。Ph₃As=Oの場合には添加量を増やすごとに反応性は低下し、また不斉収率に関しても大幅に低下した。しかしながら、La-BINOL錯体に対して1当量のPh₃As=Oを添加した最も良い結果を与える条件では、過剰のPh₃P=Oを用いた場合と同等の結果を与えた。つまり本結果は、酸素配位子の添加量の低減によって反応系の全体効率が改善されたと解釈することが可能であり、従来法と比較してアトムエコノミー性に優れた触媒系であると言える³³。またentry 1およびentry 11に示すように、本反応は不斉リガンド非存在下においては、反応性の大幅な低下が観測された。

Table 2-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Chalcone Using La-BINOL Complexes

entry	catalyst (mol %)	additives (mol %)	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (10)	-	480	90	-
2	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	-	90	92	71

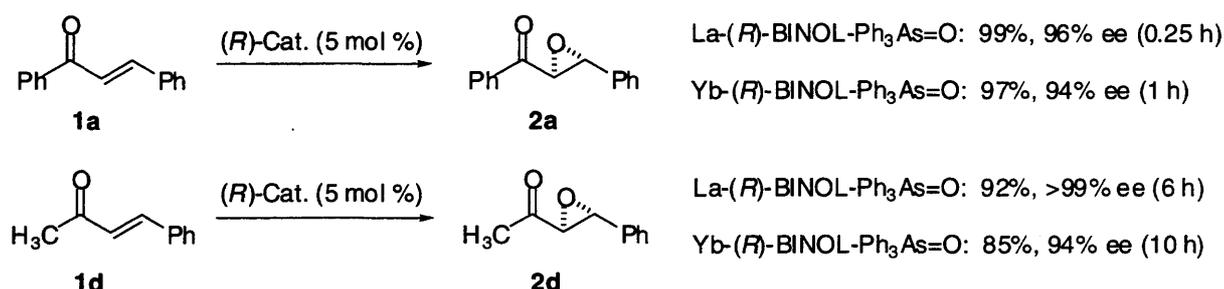
3	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ P=O (40)	30	98	97
4	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ P=O (30)	30	97	97
5	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ P=O (20)	30	94	95
6	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ P=O (10)	30	93	94

7	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ As=O (40)	60	92	85
8	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ As=O (30)	30	92	93
9	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ As=O (20)	30	96	95
10	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)	Ph ₃ As=O (10)	3	95	97
11	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (10)	Ph ₃ As=O (10)	480	64	-

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol).

さらに中心金属の影響を調べるため、他のランタノイド金属を用いて反応を行った。ランタノイド元素にスカンジウム、イットリウムを加えた元素群は希土類と総称され、俗称として前半の元素を軽希土、中央部を中希土、後半を重希土と呼ぶ。これらは化学的性質の似た元素群ではあるものの、配位数、イオン半径等の性質が微妙に異なり、この変化が反応の最適化を行う際の細かい調節を可能にしている。実際に、重希土原子であるイッテルビウムを用いて錯体を調製し、**1a**および**1d**のエポキシ化反応を行った結果、どちらの場合においてもLaの場合に比べて選択性が低下するという結果を与えた(Scheme 2-1)。

Scheme 2-1. Effect of Lanthanide Metal on the Catalytic Asymmetric Epoxidation



以上の結果より、ランタノイド錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応は、La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=Oを1:1:1の比率で調製した錯体溶液を用いた場合が反応性、反応系における試薬使用量の低減、という観点で最も優れた触媒系であることがわかった。

次に、本触媒系の一般性についての検討を行った(Table 2-2)。いずれの基質においても5 mol %の錯体を用いることで室温にて反応は円滑に進行した。アリアルケトンタイプのエノン(entries 1-4)だけでなく、本触媒系以外の条件では生成物を得る事すら難しいアルキルケトンタイプのエノン(entries 5-9)に対しても高い化学収率、不斉収率にて対応するエポキシケトンを与え、さらにカルコン(**1a**)に関しては触媒量を1 mol %にまで低減しても十分満足のいく結果を与えた。従来の触媒系と比較して、不斉収率は**1g**を除くすべての基質において改善が見られており、**1d**に関してはほぼ完璧な選択性にて目的物を与えた。反応性の面でも過剰のPh₃P=Oを添加した場合とほぼ同等であり、実践的有機合成に組み込む上で問題とならない反応時間であるといえる。

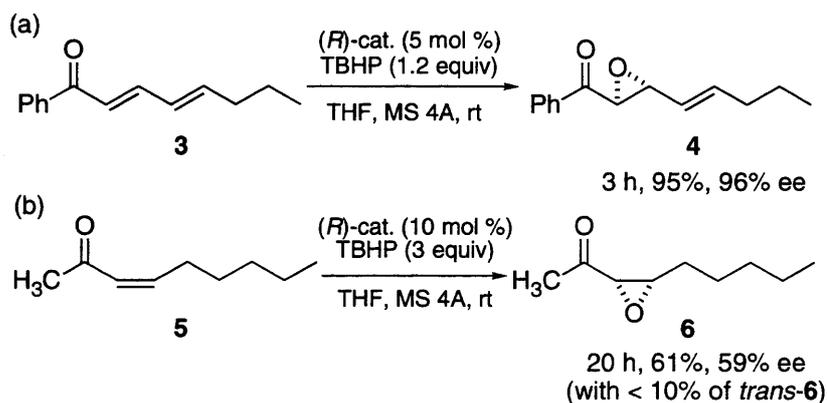
Table 2-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various Enones

entry	enones	products	La-(<i>R</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O Complex			Ln-(<i>R</i>)-BINOL Complex ^b			Yb-(<i>R</i>)-BINOL (2:3) Complex ^c			La-(<i>R</i>)-BINOL-Ph ₃ P=O Complex ^d		
			time (h)	yield (%)	ee (%)	time (h)	yield (%)	ee (%)	time (h)	yield (%)	ee (%)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		1a 2a	0.25	99	96	7	93	91	1	99	81	0.5	99	96
2 ^e		1a 2a	3	97	89	44	95	89	—	—	—	—	—	—
3 ^f		1b 2b	4	91	95	20	85	85	—	—	—	—	—	—
4		1c 2c	1.5	95	94	7	95	94	—	—	—	1	89	93
5		1d 2d	6	92	>99	96	83	94	13	92	94	6	92	93
6		1e 2e	1.5	98	92	118 ^g	91 ^g	88 ^g	—	—	—	1	92	87
7		1f 2f	1.5	89	95	67 ^g	71 ^g	91 ^g	—	—	—	—	—	—
8		1g 2g	8	72 (91) ^h	95	159 ^g	55 ^g	88 ^g	48	82	93	12	67	96
9		1h 2h	7	94	98	—	—	—	—	—	—	—	—	—

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol). ^b ref 26a. ^c ref 26b. ^d ref 26d. ^e 1 mol % of the catalyst was used. ^f Ar = *o*-MOMO-Ph. ^g 8 mol % of the catalyst was used. ^h Conversion yield.

さらに、本触媒系を他のタイプのエノンに対して適用した(Scheme 2-2)。まず、**3** のようなジエノンのエポキシ化反応について検討したところ、反応は完全な位置選択性をもって円滑に進行し、95%、96% ee にて α,β -エポキシケトンを与えた³⁴。さらに**5** のような *cis*-エノンのエポキシ化反応にも適用した。先に述べた通り、渡辺らは Yb-hydroxymethyl-BINOL が *cis*-エノンのエポキシ化反応に大変有効であることを見出しており、対応する *cis*-エポキシケトン **6** を効率的に得る事に成功している^{26d}。本触媒系でも少量の *trans*-エポキシケトンの副生をとまなうものの反応は進行した。しかし、化学収率、不斉収率ともに中程度にとどまった。

Scheme 2-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Dienone **3** (a) and *cis*-Enone **5** (b)



本触媒系、 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:1 の比率で調製した錯体溶液を用いる触媒的不斉エポキシ化反応は、ケトン側、及び β 位の置換基としてアリール基をもつ基質だけでなく、エノール化の進行が予想されるケトン側、及び β 位の置換基としてアルキル基をもつ基質に対しても極めて良好な結果をあたえる初めての例である。またジエノンを経験として用いた場合には、完璧な位置選択性にて α,β 位にエポキシドが導入された生成物が高いエナンチオ選択性にて得られた。また、触媒活性は従来報告されていた Ln-BINOL 錯体よりも高く、反応性、不斉収率の両面でより良い結果が得られた。筆者は本触媒系が最適条件であると判断し、次に本触媒の構造解析、および反応機構解析を行った。

2-2 La-BINOL-Ph₃As=O 錯体の構造解析

現在までに、いくつかのランタノイド不斉触媒について触媒構造が決定されている。当研究室ではこれまでに、ランタノイド、アルカリ金属、BINOL が反応系中で自己縮合することで生成する多機能複合金属触媒(LnMB)³⁵ が様々な反応に対する優れた触媒であることを報告しており、それらに関しては X 線結晶構造解析により様々な構造情報がえられている³⁶。第1章でも述べたようにアルカリ金属を含まないランタノイド-BINOL 誘導体錯体を用いる触媒の不斉反応もいくつか開発されているが、いずれの錯体もその完全な構造決定には至っていない²⁹。その理由としては、溶液中にてオリゴメリックな構造をとりやすいという、ランタノイド金属の特徴的な性質に起因しているものと考えられる³¹。そのような理由から、触媒的不斉エポキシ化反応に用いられている Ln-BINOL 錯体の構造は未だに明らかにされていなかった。しかしながら、稲永らにより見出された La-BINOL-Ph₃P=O 錯体、及び筆者が新たに開発した La-BINOL-Ph₃As=O 錯体にはランタノイド金属と強い親和性を有する酸素配位子が存在しており、それらが Ln 錯体に配位することにより構造的な変化をもたらしている可能性が考えられた。そこで本錯体の構造決定を行うために様々な検討を行った。

まず、La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体の THF 中での ¹³C NMR を測定した。しかし、錯体構造を示すと思われるピークは全く観測されなかった。続いて Ph₃As=O を添加した系においても不斉増幅が観測されるかについて **7** のようなエノンを用いて検討を行った(Table 2-3, Figure 2-1)。特殊な基質 **7** を用いる理由としては、検討を行う上で適度な反応性を有すること、基質と生成物の分離が容易であることがあげられる。また、**7** は6章において述べる天然物合成に利用できる基質でもある。Figure 2-1 に示すように、La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体を用いる系においても正の不斉増幅が観測された。また収率に関しても使用する BINOL の光学純度が下がるにつれて減少することがわかり、特にラセミ体の BINOL を用いた場合にはほとんど反応は進行しなかった³⁷。この段階では、添加剤存在下においても系中でオリゴメリックな構造を有していることが考えられた。

Figure 2-1. Nonlinear Relationship between the Enantiomeric Purities of the Product **8** and BINOL.

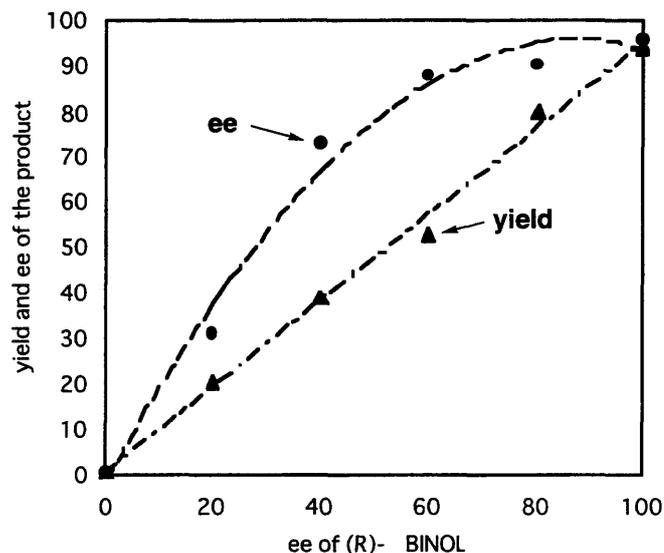
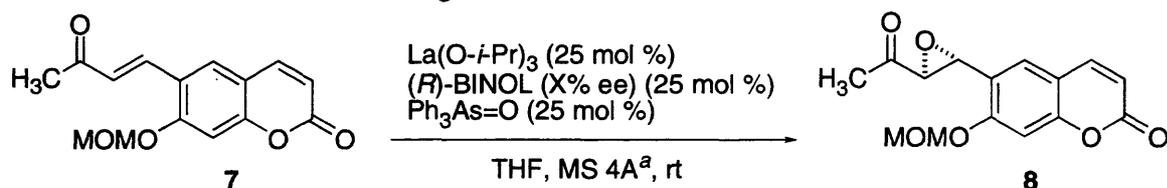


Table 2-3. Numerical Data for Plots in Figure 2-1



entry	ee of (R)-BINOL (% ee)	time (h)	yield (%)	ee of 8 (% ee)
1	100	2	94	96
2	80	6	80	90
3	60	6	53	88
4	40	6	39	73
5	20	6	20	31
6	0	6	trace	—

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol substrate).

レーザーイオン化飛行時間型マススペクトル(LDI TOF MS)は、レーザーパルスによるソフトなイオン化を利用している。当研究室では LDI TOF MS を有機金属錯体の構造解析に適用しており、ランタノイド錯体についても様々な LnMB 錯体で解析可能なスペクトルが得られている³⁸。そこで La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体についても LDI TOF MS の測定により構造情報を得られるのではないかと考えた。その結果を Figure 2-2、Figure 2-3 に示す。

Figure 2-2. LDI TOF MS Spectra of a Complexes' Solution Generated from $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ and BINOL in a Ratio of 1:1. (a) Positive Mode (b) Negative Mode.

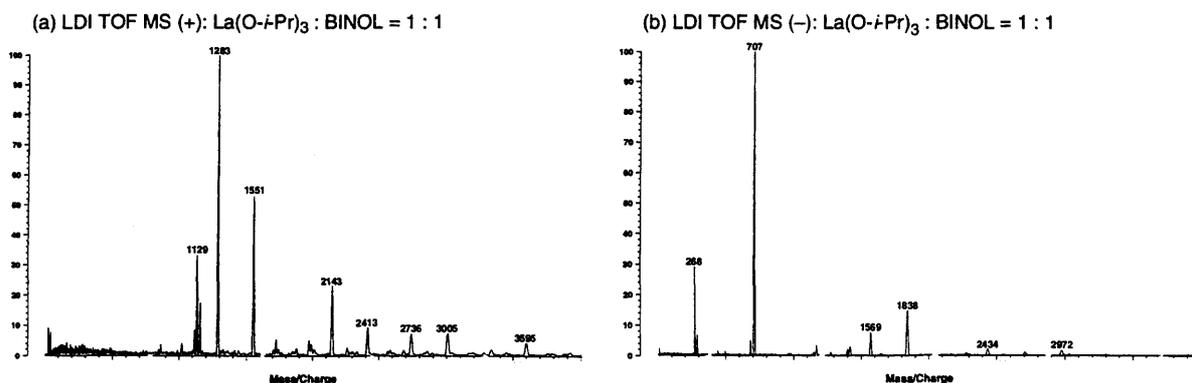


Figure 2-3. LDI TOF MS Spectra of a Complexes' Solution Generated from $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$, BINOL and $\text{Ph}_3\text{As=O}$ in a Ratio of 1:1:1. (a) Positive Mode (b) Negative Mode.

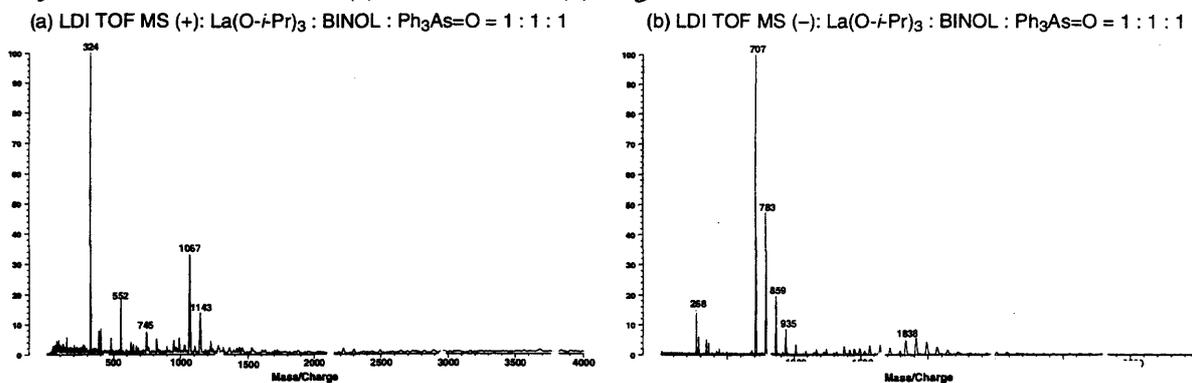
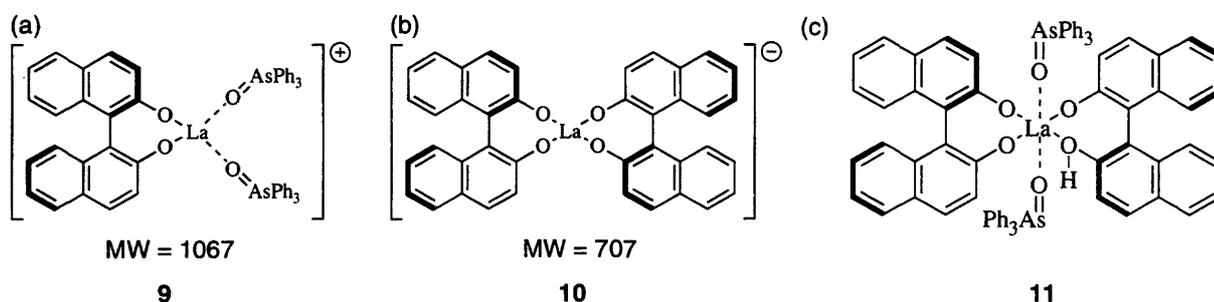


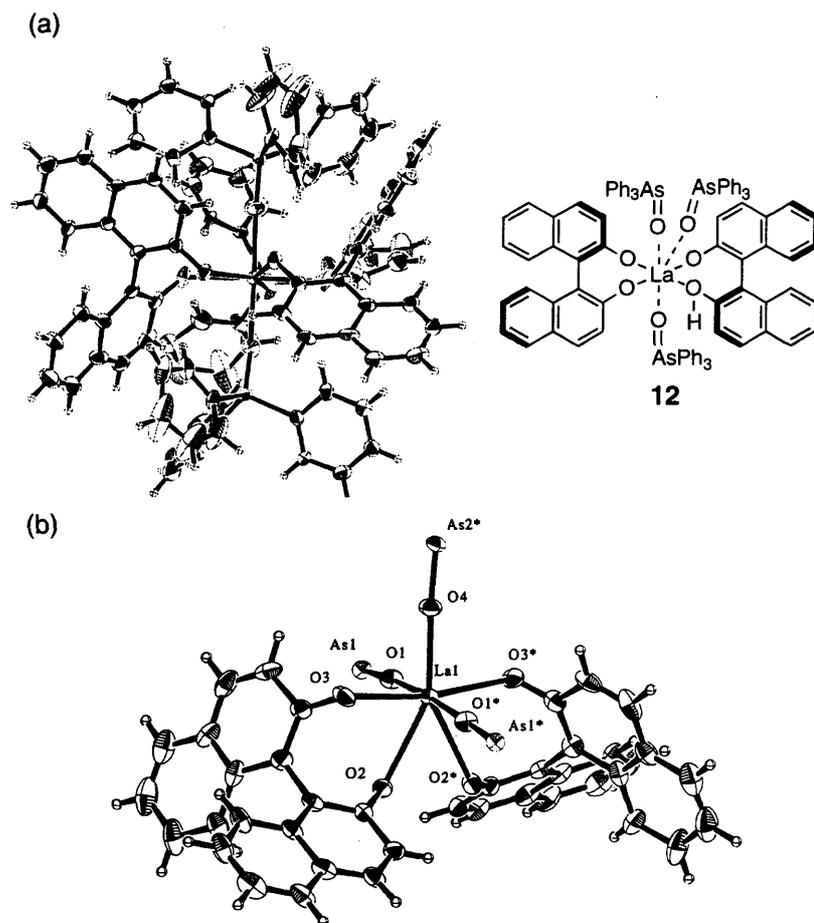
Figure 2-2 には $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ -BINOL を 1:1 の比にて調製した錯体溶液の(a)カチオンモードおよび(b)アニオンモードのスペクトルを、また Figure 2-3 には $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ -BINOL- $\text{Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液の(a)カチオンモードおよび(b)アニオンモードのスペクトルを示す。Figure 2-2 からわかるように、 La -BINOL (1:1) 錯体溶液においては、分子量数千のオリゴマーが観測されており、様々な錯体が系中に存在していることを示唆している。一方 Figure 2-3 に示すように、 La -BINOL- $\text{Ph}_3\text{As=O}$ (1:1:1) 錯体溶液においては、オリゴマーを示すと思われるピークは明らかに減少しており、カチオンモード、アニオンモードのそれぞれにおいて、解析可能なピークを一本ずつ与えた^{39,40}。カチオンモードにおいて観測されたピーク(MW = 1067)は Figure 2-4 (a)に示すカチオン錯体 **9** の分子量と一致する、一方アニオンモードにおいて観測されたピーク(MW = 707)は Figure 2-4 (b)に示すアニオン錯体 **10** の分子量と一致する。これらのデータは、 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ -BINOL- $\text{Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液中には Figure 2-4 (c)に示すモノマー錯体： $\text{La}(\text{binaphthoxide})_2(\text{Ph}_3\text{As=O})_2$ (**11**)が主に存在していることを示唆している。またこのデータは $\text{Ph}_3\text{As=O}$ が La に配位することにより安定な錯体が形成されるであろうという予想を支持していると思われる。

Figure 2-4. The Corresponding Structures to the Molecular Weight Observed in (a) Positive Mode and (b) Negative Mode (b) of LDI TOF MS and (c) the Possible Structure of the Major Complex in a Complexes' Solution Generated from $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-(R)-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ in a Ratio of 1:1:1.



この結果から、 $\text{Ph}_3\text{As=O}$ などの酸素配位子により安定化された錯体が結晶として得られるのではないかと考えられた。そこで $\text{Ph}_3\text{As=O}$ をはじめとする様々な酸素配位子、溶媒、当量などを検討したところ $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:3 の比にて調製した錯体溶液から X 線結晶構造解析に適用できるレベルの結晶が得られ、その X 線結晶構造解析に成功した。その構造を Figure 2-5 に示す。その結晶構造は $\text{La}(\text{binaphthoxide})_2(\text{Ph}_3\text{As=O})_3$ 錯体(12)であることがわかった[Figure 2-5 (a)]。構造的な特徴としては pentagonal bipyramidal 構造を有していることがあげられる。[Figure 2-5 (b)]。筆者の知る限りでは、アルカリメタルを含まないランタノイド-BINOL 錯体の X 線結晶構造解析としては初めての成功例である。 $\text{Ph}_3\text{As=O}$ と La の原子間距離(2.365Å, 2.391Å)は BINOL の酸素原子と La 原子との距離より短く、非常に強く配位していることが考えられ、錯体の安定性に大きく寄与していることが予想される。またこの X 線結晶構造は、溶液中においてもモノマー錯体が形成されうることを実証するものであり、LDI TOF MS により予想された錯体構造を支持するデータであると考えられる。

Figure 2-5. X-ray Structure of $\text{La}(\text{binaphthoxide})_2(\text{Ph}_3\text{As}=\text{O})_3$



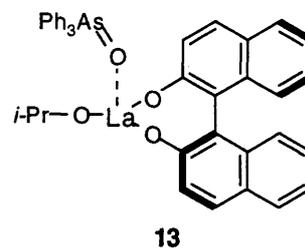
(a) THF (x 1) and H₂O (x 1) were incorporated in the crystal. These are omitted for clarity.

(b): Triphenyl moieties of the triphenylarsine oxides are omitted for clarity. Selected bond lengths (Å): La–O(1), 2.365(5); La–O(1*), 2.365(5); La–O(2), 2.684(6); La–O(2*), 2.684(6); La–O(3), 2.437(5); La–O(3*), 2.437(5); La–O(4), 2.391(8).

現在までに得られた結果から考えると、 $\text{La}(\text{O}-i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (1:1:1) 錯体溶液中には Figure 2-4 (c)に示すモノマー錯体： $\text{La}(\text{binaphthoxide})_2(\text{Ph}_3\text{As}=\text{O})_2$ 錯体(11)が主に存在している、という結論が妥当だと思われる。

2-3 La(binaphthoxide)₂(Ph₃As=O)₂ 錯体(11)に対する過剰の La(O-*i*-Pr)₃ の効果

当初、本章の 2-1 で得られた結果より La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液中には 13 のような La-BINOL-Ph₃As=O = 1:1:1 の錯体が生成し、活性種として機能しているであろうと考えていた。しかし La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液中には主に La(binaphthoxide)₂(Ph₃As=O)₂ 錯体(11)が存在することがわかった。さらに La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:3 の比にて調製した錯体溶液中から得られた結晶は La(binaphthoxide)₂(Ph₃As=O)₃ 錯体(12)であることが X 線結晶構造解析により証明された。これらの事実は、3つの成分：La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O の比率 1:1:1 が本当に最適条件なのかという点に疑問を投げかけた。そこで再度詳細な検討を行った。



まずは LDI TOF MS の結果を考慮して La-BINOL (1:2) 錯体に対する Ph₃As=O の添加量について検討を行った(Table 2-4)。しかしながら最適条件と比較して(entry 4)、不斉収率はほぼ維持するものの反応性の大幅な低下が観測された。

Table 2-4. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1a** Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complexes

entry	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (x mol %)	(<i>R</i>)-BINOL (y mol %)	Ph ₃ As=O (z mol %)	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	10	20	10	72	95	96
2	10	20	20	72	93	92
3	10	20	30	90	92	95
4	10	10	10	3	95	97

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol).

Table 2-5 には La(O-*i*-Pr)₃ と BINOL の比率を変えた場合の結果を示す。この際、La(O-*i*-Pr)₃ の量を 5 mol % に固定して触媒を調製した。また Table 2-1 にて BINOL に対して 1 当量以上の Ph₃As=O を用いた場合、明らかに反応性の低下が観測されていたため、Table 2-5 の検討においては BINOL と Ph₃As=O の比は 1:1 とした。結果として 3 成分の比率が 1:2:2 から 1:1:1 に近づくに従い収率は上昇した。それとは対照的に entry 1 の場合を除き、不斉収率に関してはほとんど変化が見られなかった。

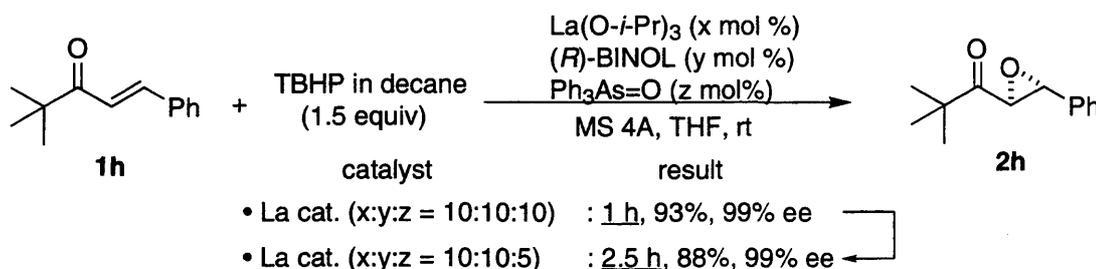
Table 2-5. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1a** Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complexes in a Ratio of x:y:z

entry	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (x mol %)	(<i>R</i>)-BINOL (y mol %)	Ph ₃ As=O (z mol %)	ratio (x:y:z)	yield (%)	ee (%)
1	5	20	20	0.5:2:2	29	80
2	5	10	10	1:2:2	57 ^b	95
3	5	8.3	8.3	1.2:2:2	71 ^b	96
4	5	7.1	7.1	1.4:2:2	79 ^b	94
5	5	6.3	6.3	1.6:2:2	82 ^b	95
6	5	5.6	5.6	1.8:2:2	88 ^b	94
7	5	5	5	2:2:2	98 ^b	96
8	5	4	4	2.5:2:2	77	96
9	5	3.3	3.3	3:2:2	68	96

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol). ^b Yields refer to the average of isolated yields for 3 or 4 runs.

さらに Ph₃As=O を減らした条件 (1:1:0.5) において反応を行った。その場合にも反応性は低下するものの不斉収率は維持することがわかった(Scheme 2-3)。

Scheme 2-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1h** Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complexes



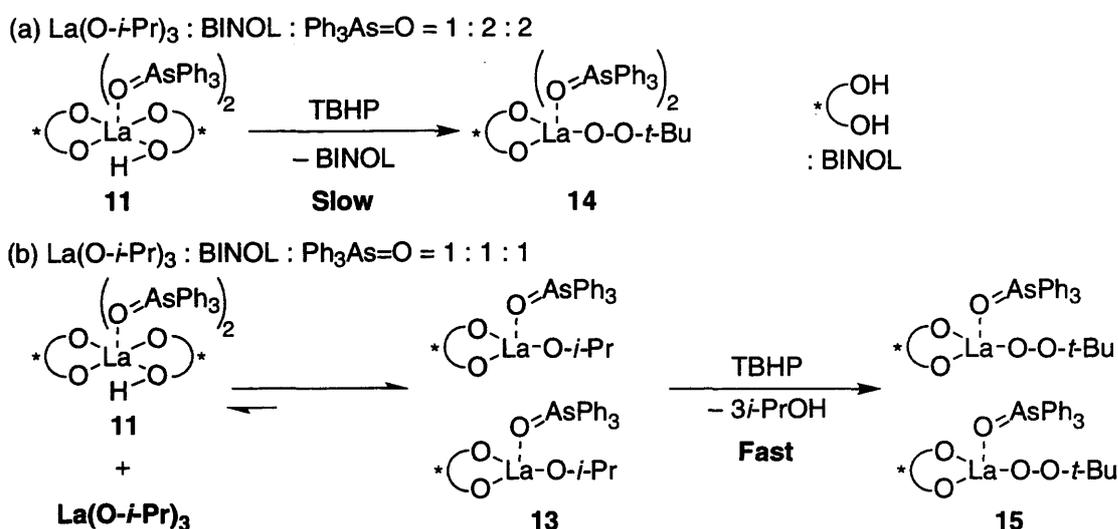
ここにあげたすべての実験結果は、本章の 2-1 における検討により得られた結論、La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比率で調製した錯体溶液が最適条件であることを支持すると考えられる。これまでに得られた構造情報、実験事実より次のような推測が可能である。

- 1) Table 2-5 の entry 1 を除くすべての条件において不斉収率の変化はほとんど観測されなかった (Table 2-4, 2-5, Scheme 2-3)。この事実より、すべての条件において同じ錯体が系中に存在し、真の活性触媒として機能していると推測できる。
- 2) 不斉収率とは対照的に、反応性に関しては明らかな差が観測された。この事実は真の活性触媒の生成速度に大きな差があることを示唆している。

3) $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:1 の比率で調製した錯体溶液が最適条件であるにもかかわらず、その溶液中には $\text{La}(\text{binaphthoxide})_2(\text{Ph}_3\text{As=O})_2$ 錯体(11)が主要な錯体として観測された。

上に述べた事実から、次に示すような仮説を提唱することができる(Scheme 2-4)。 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:2:2 の比率で調製した錯体溶液中では、主に生成した 11⁴¹ が TBHP と反応することで 14 を与え反応を進行させている。一方、 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:1:1 の比率で調製した錯体溶液中でも同様に 11 が主に生成するが、11 に対して 1 当量の $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ が系中に存在しているはずである。そのため、過剰の $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ が TBHP 存在下 11 と反応することにより $\text{La-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ (1:1:1) 錯体 15 を生み出し、15 が真の活性触媒として機能している。つまり、11 に対して 1 当量過剰に存在する $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ が 11 から 15 の生成を促進していると推測できる。11 から 15 への変換の機構に関しては後述する。

Scheme 2-4. Proposed Mechanism for the Generation of the Active Catalyst



この仮説を証明するために、TBHP の存在下および非存在下、様々な条件において調製した錯体溶液から $\text{La-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ (1:1:1) 錯体(13, 14 or 15)を検出するための検討を行った。しかし色々な手法を用いて検討したものの、残念ながら直接 1:1:1 錯体の存在を確認することはできなかった⁴¹。この原因としては、いくつかの錯体間での非常に速い平衡が溶液中において存在するためだと考えられる。過剰の $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ が持つ反応加速効果を支持する実験的証拠を得るために、 $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ を 1:2:2 の比率で調製した錯体溶液中に $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ を添加していった際の反応初速度の測定を行った⁴²。Figure 2-6 にその結果を示す。6 mol %の $\text{La-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ (1:2:2) 錯体に対して、0-6 mol %の $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ を添加した錯体溶液を用いて検討を行った。基質としてはカルコン(1a)を用いた。Figure 2-6 に示すように 3 成分の比率が 1:2:2 から 1:1:1 に近づくに従い(x = 0 mol % to 6 mol %)明らかに反応初速度の上昇が観測された。

Figure 2-6. Kinetic experiments of the epoxidation using 6 mol % of the La-(R)-BINOL-Ph₃As=O Complex in a ratio of 1:2:2 with x mol % of La(O-*i*-Pr)₃.

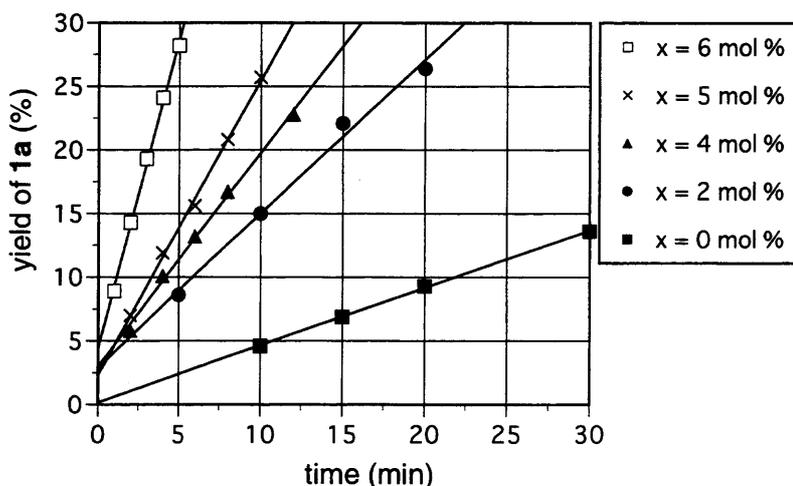
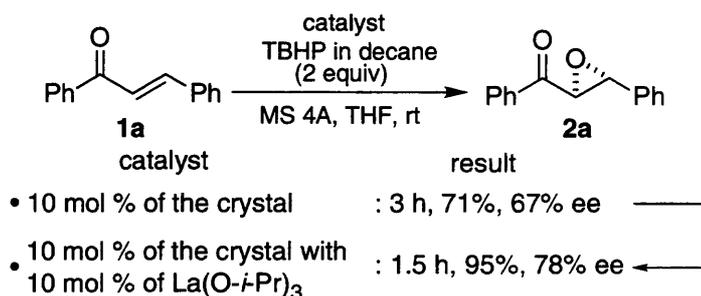


Table 2-5 で得られた結果、および La(O-*i*-Pr)₃ 自身は触媒活性が極めて低いことを考慮すると、反応速度の上昇はLewis酸として機能していると考えられるLaの量の増加によるものではない。この結果は前に提示した仮説：La(O-*i*-Pr)₃ が持つ反応加速効果を明らかに支持する。

さらに、結晶 **12** を 10 mol %触媒として用いて **1a** のエポキシ化を行うと反応性、不斉収率ともに大幅に低下した。結晶に対し 1 当量の La(O-*i*-Pr)₃ を添加すると反応性、不斉収率ともに上昇するものの最適条件にて得られる結果には及ばない。このことから **12** が触媒前駆体でないことは明らかである。しかしながら、これらの結果は錯体 **11** に対して過剰に存在する La(O-*i*-Pr)₃ が真の活性触媒の生成を促進していることを示唆しており、言い換えれば、過剰に存在する La(O-*i*-Pr)₃ が触媒前駆体 **11** から **15** への変換を容易にしていると考察できる(Scheme 2-5)。

Scheme 2-5. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1a** Using the Crystal and the Effect of the Addition of 1 Equivalent of La(O-*i*-Pr)₃ to the Crystal



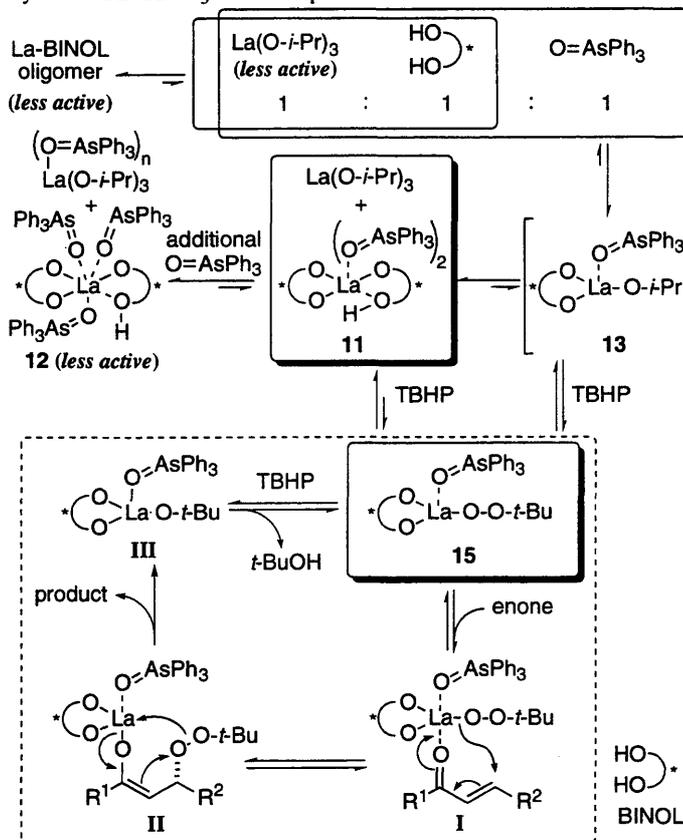
以上の結果より、La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液が最良の触媒システムであり、TBHP 存在下生成する錯体 **15** が真の活性種であると結論できる。しかし反応溶液中では様々な錯体間での非常に速い平衡が存在していることが予想され、そのため **15** は恒常的に存在する錯体ではない。このことが ¹³C NMR にて全くピークの観測されない理由であると推測される。

2-4 触媒的不斉エポキシ化反応の反応機構解析

2-3 の議論に基づいて Scheme 2-6 のような反応機構を提唱する。

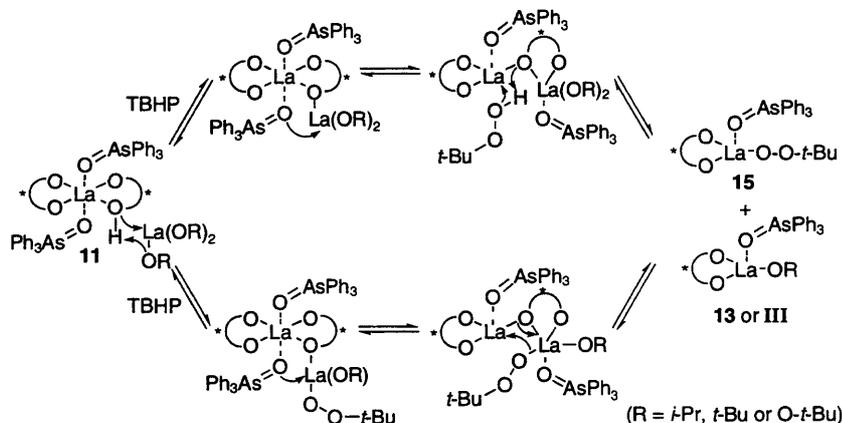
La(O-*i*-Pr)₃-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液中に主に存在する触媒前駆体 La(binaphthoxide)₂(Ph₃As=O)₂ 錯体 (11)⁴³ が La(O-*i*-Pr)₃、TBHP と反応することにより活性触媒 15 を生成する。11 から 15 への変換は Scheme 2-7 に示すように La と結合をしていないフリーのフェノール性水酸基と過剰に存在している La(O-*i*-Pr)₃ が反応した後、Ph₃As=O の移動/リガンド交換が起こり進行していると思われる。また系中に 1 当量以上の Ph₃As=O が存在すると 12 のような活性の低い、非常に安定な錯体が一部生成し反応性の低下を招く。エノンのエポキシ化反応はまず、基質のカルボニル基が 15 の La に配位することで La 原子上の電子密度が上昇し、それにともない活性化された同一 La 原子上のヒドロパーオキシドが共役付加をする(Transition State I)ことでキラルなランタンエノラート中間体 II を生成する。続くエポキシケトンの生成、解離により錯体 III が生成し、III が TBHP と反応することで活性錯体 15 が再生する。

Scheme 2-6. Proposed Mechanism for the Epoxidation of Enones Catalyzed by the La-BINOL-Ph₃As=O Complex



また系中に 1 当量以上の Ph₃As=O が存在すると 12 のような活性の低い、非常に安定な錯体が一部生成し反応性の低下を招く。エノンのエポキシ化反応はまず、基質のカルボニル基が 15 の La に配位することで La 原子上の電子密度が上昇し、それにともない活性化された同一 La 原子上のヒドロパーオキシドが共役付加をする(Transition State I)ことでキラルなランタンエノラート中間体 II を生成する。続くエポキシケトンの生成、解離により錯体 III が生成し、III が TBHP と反応することで活性錯体 15 が再生する。

Scheme 2-7. Proposed Mechanism for the Transformation of 11 to 15



Scheme 2-6 において、1 分子の活性錯体によりエノン、TBHP の双方が活性化される機構を考えた。しかしここまでのデータでは Scheme 2-8 に示すような数分子の活性錯体が関与する機構を完全に否定することはできない。1 分子関与の機構がより適したものであることを確か

めるため、まず速度論的実験を行ったが有意な結果は得られなかった。しかし溶媒効果の検討を行ったところ、生成物の不斉収率には全く変化がないことがわかった (Table 2-6)。この結果は 1 分子関与の機構を支持するものと思われる。

Scheme 2-8

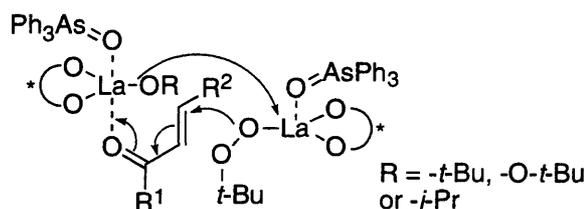


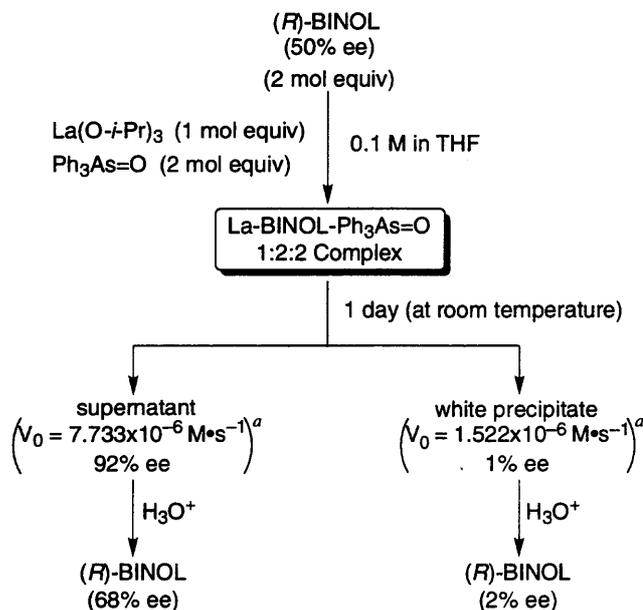
Table 2-6. Solvent Effect on the Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1a**

		La-(<i>R</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O Complex (10 mol %) TBHP in decane (2 eq)			
1a		solvent, MS 4A ^a , rt			2a
entry	solvent	time (min)	yield (%)	ee (% ee)	
1	THF	3	95	97	
2	DME	30	94	96	
3	benzene	10	93	96	
4	toluene	10	95	95	

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol substrate).

Figure 2-1 に示したように、エポキシ化反応において不斉増幅が観測された。さらに、ラセミ体の BINOL を用いた場合には反応は全く進行しなかった。これらの結果は次の様に説明できるとと思われる。La(O-*i*-Pr)₃-(*rac*)-BINOL-Ph₃As=O を 1:1:1 の比にて調製した錯体溶液中においても、光学的に純粋な BINOL を用いた場合と同様に La-BINOL-Ph₃As=O (1:2:2) 錯体が主に観測される。そのため、La-[(*R*)-binaphthoxide][(S)-binaphthoxide](Ph₃As=O)₂ 錯体(*R,S*)-**11** が生成し、(*R,S*)-**11** の安定性が(*R,R*)-**11** より高く、かつ反応性が低いことが予想され、そのことが不斉増幅の原因であると考えられた。まず、(*R,S*)-**11** の生成を X 線結晶構造解析にて証明しようと試みたが(*R,S*)-**11** の結晶は得られなかった。そこで実験的な証拠を得るために Scheme 2-9 に示すような実験を行った。50% ee の BINOL を用いて調製した La-BINOL-Ph₃As=O (1:2:2) 錯体溶液を室温にて 24 時間放置すると白色沈澱が得られる。沈澱と上清を分離した後、それぞれを酸で処理すると沈澱からは 2% ee の BINOL が得られ、一方上清からは 68% ee の BINOL が得られた。さらに単離された BINOL と Ph₃As=O の比率は沈澱、上清のいずれの場合もほぼ 1:1 であった (Scheme 2-9)。この結果は(*R,S*)-**11**、または何らかのヘテロキラル錯体が生成している事を明らかに示しており、またその溶解性は(*R,R*)-**11** より低い。さらにその沈澱および上清に対して 1 当量の La(O-*i*-Pr)₃ を添加剤として加えた錯体溶液を用いて **1a** のエポキシ化反応を行った⁴⁴。上清を用いて行った場合には最適条件の場合と比較して中適度の反応速度にて(7.733 × 10⁻⁶ M·S⁻¹) 反応は進行し、92% ee にて目的物を与えた。しかし沈澱を用いた場合には反応速度は遅く(1.522 × 10⁻⁶ M·S⁻¹)、また得られた生成物の不斉収率も 1% ee であった。

Scheme 2-9. Correlation between Catalytic Activity and Optical Purity of the La-BINOL-Ph₃As=O Complex

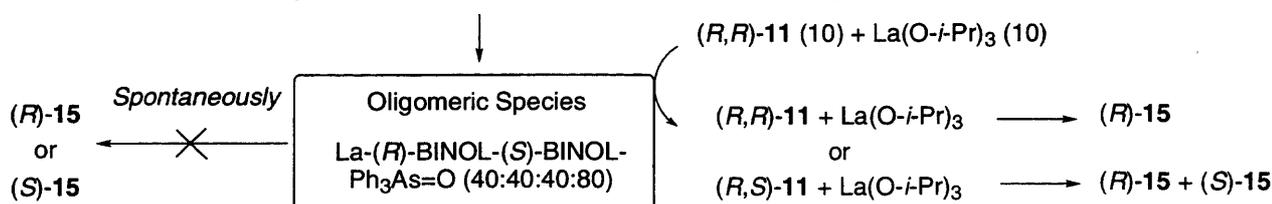


^a Epoxidation of **1a** using 6 mol % of the supernatant or using the white precipitate treated with 6 mol % La(O-*i*-Pr)₃. The reactions were carried out at 0 °C and ees of the product were determined after completion of the reactions.

この結果は、La(O-*i*-Pr)₃ 存在下、La-BINOL-Ph₃As=O (1:2:2) 錯体から平衡により生成する活性錯体 **15** が、ヘテロキラル錯体(*R,S*)-**11** からよりも、ホモキラル錯体(*R,R*)-**11** からのほうが生成しやすいことを示している。しかし、これらの前提を元に不斉増幅の実験結果を再考察した場合に一つの矛盾点が生じる。つまり、ラセミ体の BINOL を用いた場合にほとんど反応が進行しなくなるにもかかわらず、顕著な正の不斉増幅が観測されていない。本結果を明確に説明することは現状では困難であるが、Scheme 2-9 において得られた、光学純度の低い BINOL を用いた条件下ではヘテロキラル錯体種が生成する、という実験事実を基盤に可能性を探った場合に Scheme 2-10 のような推測が考えられる。つまり、光学純度の低い BINOL を用いた条件下に生成するヘテロキラル錯体は単核錯体ではなく (La-[(*R*)-binaphthoxide][(S)-binaphthoxide](Ph₃As=O)₂)_n のオリゴマーを形成し、一部存在するホモキラル種 **11** が、オリゴマーより無作為に配位子交換を起こし、一定の割合で単核のヘテロキラル種を生成させ、これが(*R*)-**15** 及び(*S*)-**15** の活性種前駆体として機能する。しかしながら、詳細は未だ不明であり今後の検討課題であることは言うまでもない。

Scheme 2-10. Speculation for the Mechanism of Nonlinear Effect

Model Case: La(O-*i*-Pr)₃ (100), (*R*)-BINOL (60), (*S*)-BINOL (40), and Ph₃As=O (100)



2-5 MS 4A の効果

MS 4A は坊ヶ内、渡辺らにより La-BINOL 錯体を用いた不斉エポキシ化反応が開発された当初から添加剤として利用されていたものの、その役割に関してはよくわかっていなかった。さらに、渡辺らにより開発された Yb-BINOL (2:3) 錯体を用いる条件では減圧下、180 °C にて 3 時間乾燥させた MS 4A 存在下、Yb に対して 4.5 当量の水を加えた場合に最もよい結果を与えた。その際、MS 4A の役割はある程度の水を取り込み、残りの水は Yb に対して配位し水素結合により TBHP の活性化を仲介する機能を有していると考えていた。今回筆者が開発した条件にて用いる MS 4A は稲永らの条件に従い活性化せずに用いている。そのため MS4A 中には多くの水が含まれているはずで、坊ヶ内、渡辺らにより開発された条件とは違う役割を果たしている可能性が考えられる。そこで今後の触媒デザインの参考のために La-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いるエポキシ化反応における MS 4A の効果についての諸検討を行った。

ここまでの検討では一貫して基質 1 mmol に対して 1000 mg の MS 4A を用いている。まず、その量についての検討を行った (Table 2-7)。その結果、通常の場合 (1000 mg) の場合に最も反応性は高かったものの量を減少させても大幅な反応性の低下、及び選択性の変化は認められなかった。一方で MS 4A を使わない場合には反応性は極めて悪くなり、6 時間後の収率はわずか 28%、不斉収率に関しては 60% ee と明らかな変化が見られた。

Table 2-7. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Chalcone Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complex

entry	MS4A	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	1000 mg / mmol	15	99	96
2	500 mg / mmol	30	93	96
3	250 mg / mmol	30	95	98
4	0 mg / mmol	360	28	60

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol).

続いて MS 4A 存在下における水の効果を調べるために高温乾燥させることで活性化させた 1000 mg の MS 4A 存在下、La に対して 0、2、4 当量の水を添加していった場合の反応性、不斉収率の変化についての検討を行った (Table 2-8)。すると水を添加しない場合には反応性は上昇するものの、不斉収率の大幅な低下が観測された。しかし 4 当量の水を添加すると不斉収率はほぼ回復し、水が本反応において重要な役割をもつことが示唆された。

Table 2-8. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Chalcone Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complex

catalyst (5 mol %)
H₂O
TBHP in toluene
(2 equiv)
MS4A^a, THF, rt

entry	MS4A	H ₂ O	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	1000 mg / mmol	0 eq to La	10	96	81
2	1000 mg / mmol	2 eq to La	15	95	80
3	1000 mg / mmol	4 eq to La	15	96	94

^a MS 4A was dried for 3 h at 180 °C under reduced pressure.

さらに、水そのものが持つ効果を調べるために MS 4A 非存在下における検討を行った (Table 2-9)。すると大変意外なことに、Table 2-8 で得られた水のプラスの効果とは全く対照的に、水を添加していくと収率、不斉収率ともに大幅に低下し、全く水を添加しない条件において最も高い収率、不斉収率が得られることがわかった。

Table 2-9. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Chalcone Using La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O Complex

catalyst (5 mol %)
H₂O
TBHP in toluene
(2 equiv)
THF, rt

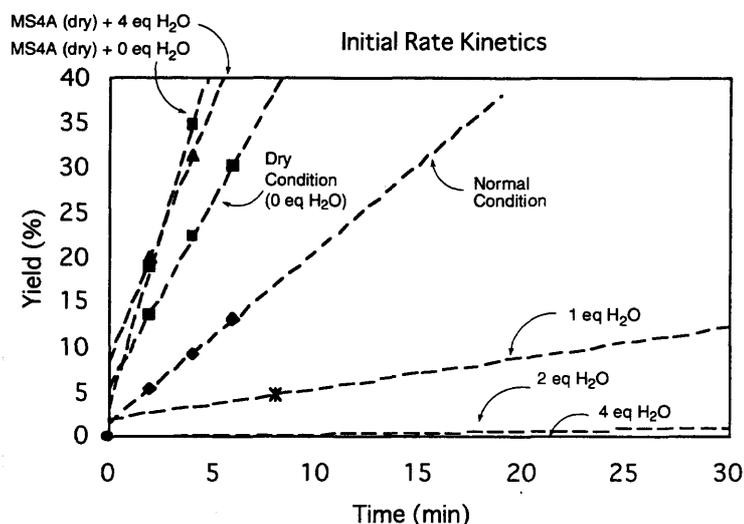
entry	H ₂ O	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	0 eq to La	120	96	98
2	1 eq to La	120	95	96
3	2 eq to La	120	50	87
4	4 eq to La	120	10	36

^a MS 4A was dried for 3 h at 180 °C under reduced pressure.

Table 2-8 の結果から考えると、活性化した MS 4A の表面がある程度の水で囲まれ不活化されると不斉収率が回復してくることから、触媒と MS 4A との間には何らかの負の相互作用が存在することが推測できる。逆に Table 2-9 の結果からは、遊離の水が系中に存在すると触媒構造に変化が生じ、反応性、不斉収率ともに大きく低下したと解釈できる。この2つの結果から考えると、MS 4A の必要性に疑問が生じる。そこで、反応性に関してより詳細な議論をするために、上記の検討に関して反応初速度の測定を行った (Figure 2-7)。10 mol % の触媒存在下、カルコン **1a** を用いて 0 °C にて検討を行った。その結果、通常の場合 (MS 4A: 1000 mg/mmol、活性化せず) に対して、MS 4A を活性化させた条件、及び MS 4A 非存在下での無水反応条件のいずれの場合も反応速度の上昇が見られた。また、活性化した MS 4A を用いる条件に水を添加した場合には大きな反応速度の低下は見られなかったものの、MS 4A 非存在下において水を添加した場合

には極端な反応速度の低下が観測された。

Figure 2-7. Initial Rate Kinetics



以上の結果から次のことが言える。(1) La-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いる条件においては、本質的には無水条件が望ましく、MS 4A は必要としない。(2) MS 4A の活性化は反応速度を有意に上昇させたが、選択性の低下を招く。上記の結果より、具体的な相互作用に関して議論することは困難であるが、MS 4A の表面がある程度水により不活化された状態が本触媒に対して最も効果的な反応場を提供すると考えられる。無水条件で実験を行うためには、無水 TBHP の調製や試薬の乾燥等で注意を要する。これらの観点から考えても、市販の TBHP のデカン溶液を酸化剤として、また活性化することのない MS4A をそのまま用いる反応システムが実用上最適であると考えられる。

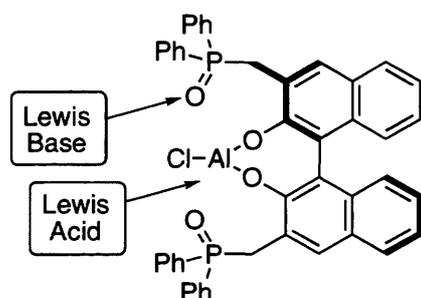
第3章 配位性置換基を導入したBINOL誘導体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応

2章にて述べたように、La-BINOL 錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応においては、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ 、又は $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ の添加により反応性、選択性の大きな向上が観測された。また X 線結晶構造解析から、これらの添加剤は中心金属のランタンに対して強く配位していることが証明された。反応性、選択性の向上がこれらの配位性添加剤の中心金属への配位により達成されているとすると、BINOL の適切な位置にホスフィンオキシド、またはアルシンオキシド部位を導入することで、より高い触媒活性を示すと期待できる。ホスフィンオキシド置換基をもつ BINOL 配位子は当研究室の金井、濱島らにより数多くの誘導体が合成され、多点認識概念を基盤とした数種の不斉反応へと応用されている⁴⁵。そこで、これらの配位子の触媒的不斉エポキシ化反応への応用を試みた。

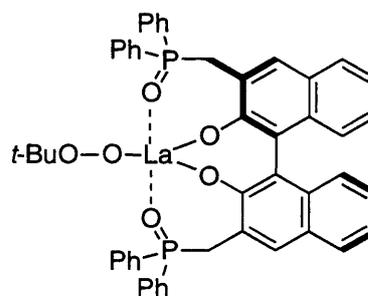
金井、濱島らにより開発された多点認識型不斉触媒においては、BINOL と結合した中心金属はルイス酸としてカルボニル基やイミノ基を活性化し、一方で置換基のジフェニルホスフィンオキシド部分はルイス塩基として求核剤の TMSCN を活性化している。そのため、触媒的不斉エポキシ化反応において期待される「中心金属へのホスフィンオキシド部分の配位」を達成するためには適当な溶媒、リンカーの長さ、中心金属の種類などの検討が必要とされた(Figure 3-1)。そこでまず、カルコンを基質として用いて反応条件の検討を行った。

Figure 3-1.

Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalysis



Possible Catalyst Structure for Catalytic Asymmetric Epoxidation

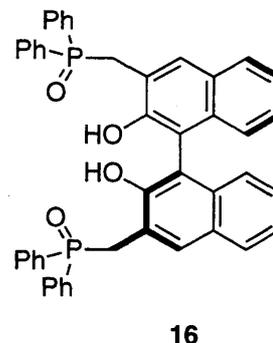


まず、アルデヒドのシアノシリル化^{45a}において極めて良好な結果の得られた配位子 **16** を用いて検討を行った(Table 3-1)。10 mol %の $\text{La}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ および 10 mol %の **16** を THF 中、MS 4A 存在下、又は非存在下にて 30 分間攪拌し、その後 TBHP、カルコン **1a** を順次添加した。その結果、反応は非常に円滑に進行し、対応するエポキシケトン **2a** をそれぞれ 45% ee、62% ee にて得た。低温下、本条件を用いて反応を行ったところ、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応を行った場合に収率 99%、87% ee にて目的物を得る事に成功した(entry 4)。続いて溶媒効果に関して検討を行った(entries 4-8)。その結果、配位性溶媒を用いた場合に比較的良好なエナンチオ選択性が得られ、THF を用いた場合に最も高い選択性を与える事がわかった。

Table 3-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **1a** Using La–Ligand **16** System

		La(O- <i>i</i> Pr) ₃ (10 mol %) (<i>R</i>)- 16 (10 mol %) TBHP in toluene (1.2 eq)				
		solvent, rt				
entry	solvent	MS 4A	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	THF	+ ^a	rt	0.5	90	45
2	THF	–	rt	0.5	97	62
3	THF	–	0	1.5	99	77
4	THF	–	–20	24	99	87
5	toluene	–	–20	96	80	33
6	CH ₂ Cl ₂	–	–20	96	80	44
7	Et ₂ O	–	–20	30	94	78
8	DME	–	–20	30	98	75

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol).



配位子 **16** を用いた場合の温度、溶媒効果の検討から、ホスフィンオキシド部位を有する BINOL 誘導体を配位子として用いた場合にも、触媒的不斉エポキシ化反応において比較的良好な結果が得られることが見出された。そこで次に配位子の構造に関する検討を行った。Figure 3-2 に検討に用いた配位子の構造を示す。

Figure 3-2. Ligand Structure

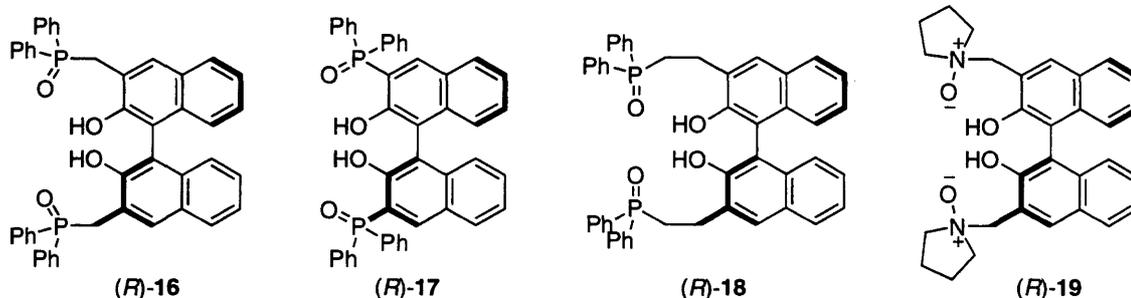


Table 3-2 に検討の結果を示す。ナフタレン環とリン原子との間の炭素鎖を 0 炭素から 2 炭素まで変化させたところ、炭素鎖 1 の場合と比較して反応性の大きな低下が観測され、不斉収率に関しても大幅な低下が観測された。また、酸化剤として市販の TBHP のデカン溶液を用いた場合には若干の不斉収率の向上が観測された(entry 1-4)。以上の結果より、ホスフィンオキシド側鎖の炭素鎖は 1 炭素、つまり(*R*)-**16** が最適であると判断した。アミノオキシド類はホスフィンオキシド類と同様にランタノイドに対して高い親和性をもつことが知られている⁴⁶。そこで、ホスフィンオキシド部位をアミノオキシドへと変換した配位子を用いて検討を行った。ピロリジン環を導入した配位子(*R*)-**19** を用いて同様の条件下検討を行ったところ、反応性の低下は観測されたものの、極めて高い選択性にて目的物を与えることがわかった。さらに興味深い点としては(*R*)-**16** を用いた場合と比較して(*R*)-**19** を用いた場合には逆の立体化学を有する目的物が得られていることがわかった(entry 5)。

Table 3-2. Ligand Effect

entry	Ligand	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)- 16	-20	24	99	87
2 ^a	(<i>R</i>)- 16	-20	22	99	90
3	(<i>R</i>)- 17	-20	212	67	31
4	(<i>R</i>)- 18	-20	117	90	63
5	(<i>R</i>)- 19	-20	100	90	-99 ^b

^a TBHP in decane was used. ^b Negative value means the opposite enantiomer.

カルコンにおいて極めて良好な結果が得られることがわかったので、続いて本条件を他の基質に適用した(Table 3-3)。まず、配位子としては(*R*)-**16**、基質としてはベンザルアセトン **1d** を用いて検討を行った。室温にて反応を行った場合には短時間にて反応は終了し高収率にて目的物を与えたが、中程度の不斉収率にとどまった。また、カルコンの場合とは対照的に、La-BINOL系の生成物とは逆の立体化学を持つ生成物を与えた。同様の条件にて反応温度を-20 °C にまで低下させた所、長時間反応を継続したものの反応は完結せず、不斉収率に関しても大きな変化はみられなかった。一方で配位子として(*R*)-**19** を用いた場合にも、反応性、立体選択性ともに満足のいく結果を得るには至らなかった。以上の結果から、本触媒条件: La-(*R*)-**16**、及び La-(*R*)-**19** 触媒系は、カルコンの不斉エポキシ化反応においては極めて高い選択性を与える触媒システムであることが明らかになった。一方、基質一般性に関しては La-(*R*)-BINOL 触媒系と比較すると低いことがわかったため、実用性の観点からこれ以上の検討は断念した。

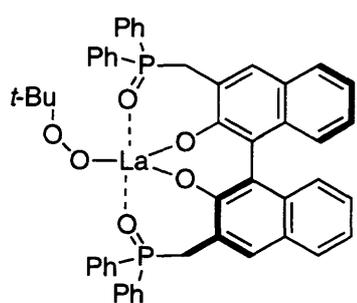
Table 3-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of 1d

entry	Ligand	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)- 16	rt	3	97	61
2	(<i>R</i>)- 16	-20	165	80	67
3	(<i>R</i>)- 19	0	53	40	66

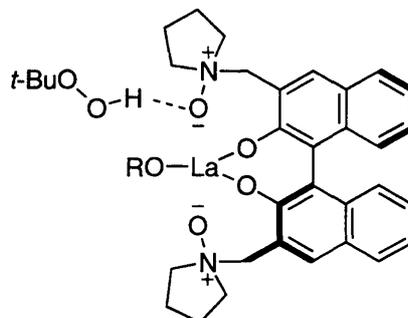
本触媒系において観測された配位子の部分構造の変化による生成物の立体化学の極端な逆転は、反応機構的には極めて興味深い結果であると考えられる。反転現象がカルコンに特有のものであったこと、反応自体の実用性の低さから詳細な検討は行っていないものの、一つの可能性としてホスフィンオキシド、及びアミンオキシド部分の機能の違いに起因することが推測できる(Figure 3-3)。つまり、(A)ホスフィンオキシドは中心金属に対して配位する事で不斉環境の構築に寄与しているが、(B) より塩基性が強いアミンオキシド部位は、水素結合を介して TBHP

を活性化し求核性を高めることで反応が進行している。もしくは、アミンオキシドも同様に金属に配位しているものの、立体因子の大きな違いから生成物の立体化学の反転が起こっている可能性も考えられる。これらはいくまで推論であり、より精度の高い議論には、現象の実験的な検証、並びに錯体構造解析、又は計算化学的な解析が必要となるが、得られた現象の裏には特徴的な化学反応過程が介在していると思われる。

Figure 3-3. Possible Speculations



(A) Coordination to La Metal

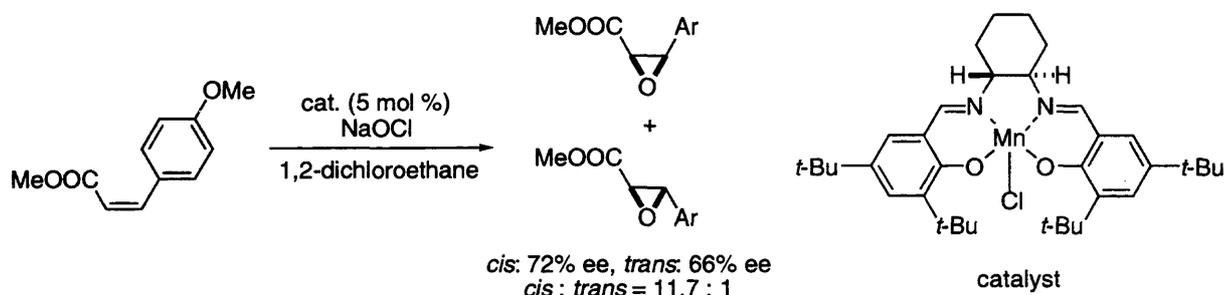


(B) Activation of TBHP via Hydrogen Bond

第4章 α,β -エポキシエステルの触媒的不斉合成

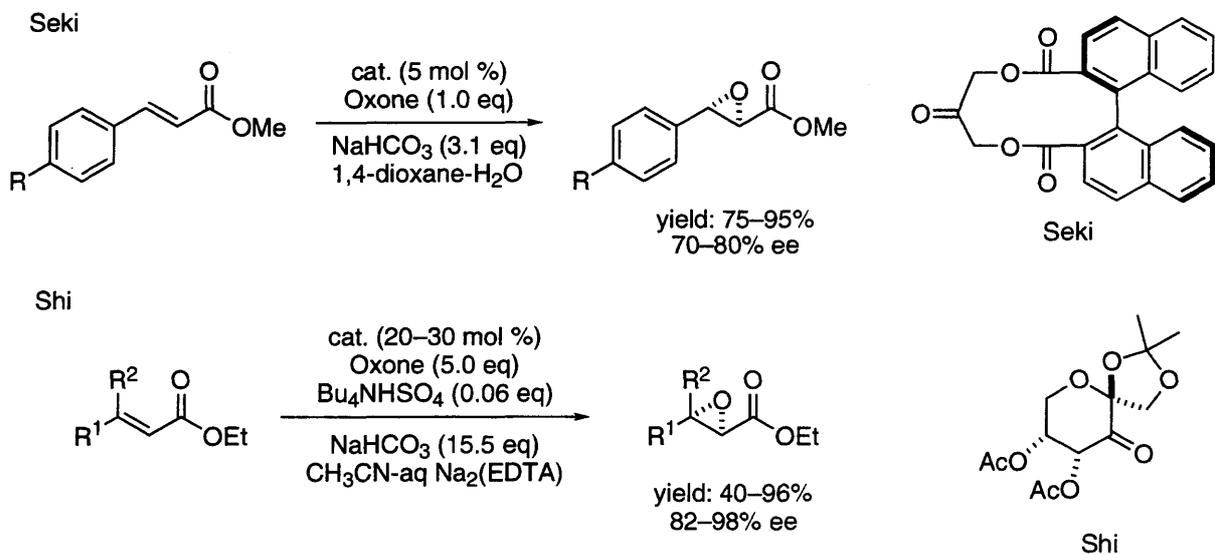
α,β -エポキシエステルは有機合成化学、医薬化学において極めて重要な光学活性素子の一つである。しかしながら、これらの化合物の直接的合成法である α,β -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応は現在のところ数例が報告されるのみである(Scheme 4-1)^{18e,19,47}。1991年、Jacobsenらは salen-Mn 錯体を用いる α,β -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応を世界で初めて報告した^{47a,b}。しかし本方法では、*cis* 体の桂皮酸誘導体を基質として用いる場合にのみ良い結果が得られ、通常の有機合成において利用しやすい *trans* 体では反応がほとんど進行しない。さらに、反応副生成物として *trans* 体のエポキシドも単離され、フェニル基上の置換基によりその比率は大きく変化することが知られている(Scheme 4-1)。

Scheme 4-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of *cis*-Cinnamate Esters Using salen-Mn Complex



また、キラルなケトンと Oxone より調製した光学活性 dioxirane を酸化剤として用いた例が数例報告されている^{18e,19,47c,d}。これらの方法論では当初、選択性、化学収率、触媒量、及び基質一般性に関して十分な結果は得られていなかった。しかし最近になり注目すべき結果が報告されはじめている(Scheme 4-2)。2001年、関らは Yang らによって開発された触媒を用い、4-メトキシ桂皮酸メチルの触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功している。さらに関らは、キラルケトンによる触媒的不斉エポキシ化反応とともに、Lipase によるトランスエステル化を利用した光学分割と再結晶を組み合わせた循環型反応装置を用いて反応を行うことで、光学的に純粋な生成物と触媒を分離する実践的プロセスの開発へと展開しており、Ca 拮抗薬：ジルチアゼムの重要合成中間体の効率的な不斉合成に成功しており、数百グラムスケールでの合成プロセスを確立している¹⁹。また、2002年 Shi らは α,β -不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応の問題点が低反応性に起因する触媒の分解にあると考え、触媒に電子求引基を導入し Baeyer-Villiger 酸化による分解を抑えることで、この欠点を解決することに成功している。しかし、触媒量は 20~30 mol % と多く、また分子内に電子豊富なオレフィンが共存する基質に対しては適用できない、という問題点が認められる^{18e}。

Scheme 4-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Esters Using Chiral Dioxiranes

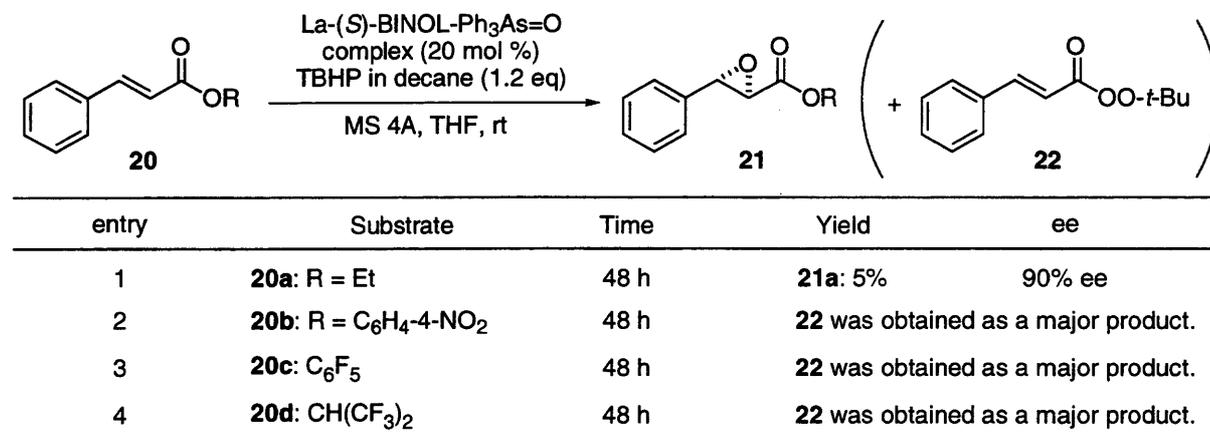


その他の例としては、エポキシ化経路の方法ではないものの、不斉 Darzens 反応を用いた合成法も開発されており、現在のところでは Toke ら^{48a}、塩入、荒井ら^{48b,c}により相間移動触媒を用いた反応が報告されている。しかしながら、選択性に関しては改善の余地をのこしている(up to 79% ee)。さらに、Aggarwal らは触媒量のキラルなスルホンイリドを不斉源として、ロジウムや銅のカルベノイドを用いイリドを再生させる触媒サイクルを構築することに成功し、種々の *trans*-, *cis*-エポキシドを高収率、高立体選択的に得ている⁴⁹。柴崎研究室において開発されたランタノイド錯体を用いる不斉エポキシ化反応は、求核的な酸化剤により促進される反応であることから、カルボニル基の α,β 位に反応点は限定される。そのため、Jacobsen の条件やキラルケトンを用いる条件と比較すると、分子内にオレフィンやケトンなどを持つ基質にも適用可能であるという利点があげられる。坊ヶ内、渡辺らは、それぞれの開発した反応条件にて検討を行ったものの、全く反応が進行しなかったと報告している。しかし、筆者の開発した触媒系はそれらと比較して反応性、不斉収率ともに大幅に改善がみられており、 α,β -不飽和エステルの低い反応性を克服できるのではないかと考え検討を開始した。

4-1 α,β -不飽和イミダゾリドの触媒的不斉エポキシ化反応の開発

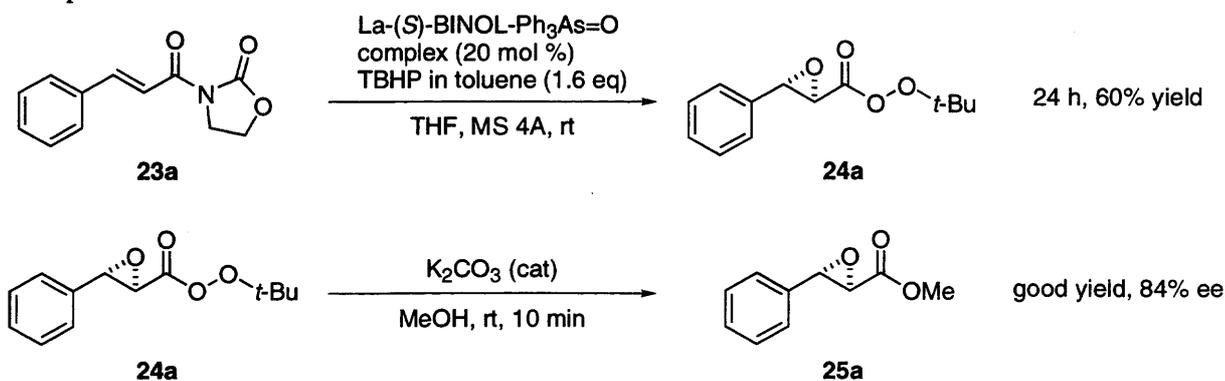
まず、20 mol %の La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いて桂皮酸エチル **20a** の触媒的不斉エポキシ化反応の検討を行った結果、5%と低収率ではあるものの反応は進行し、90% ee という高い不斉収率にてエポキシ体 **21a** (R = Et)を与えることがわかった(Table 4-1)。そこで、エステル部分を電子求引性のアルコール、又はフェノール誘導体に変えることで反応性の向上を試みた。しかし、いずれの場合にも TBHP とのエステル交換が進行し **22** が得られるのみで、望みの化合物 **21** は全く得られなかった。

Table 4-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Esters Using La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex



オキサゾリジノン類は活性化アミドとして知られており、二座配位型の補助基として様々な反応に利用されている。これらの補助基は、温和な塩基性条件下、エステルへと変換できることから一般にエステル等価体とみなされている。そこで、 α,β -不飽和エステルでの詳細な検討に先立ち、オキサゾリジノン **23a** を基質として用いる触媒的不斉エポキシ化反応の検討を行うこととした(Scheme 4-3)。20 mol %の La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O 錯体存在下、室温にて反応を行ったところ原料の消費が観測され、大変興味深いことに **24a** のような化合物が主生成物として得られることがわかった。**24a** は塩基性条件下、メタノールにより容易にエステル交換反応が進行し、文献の方法^{47d}により光学純度を測定した結果、84% eeにて目的物 **25a** が生成していることがわかった。さらにエポキシ化反応終了後、反応溶液に直接過剰のメタノールを添加したところ、エポキシ化反応に続き同一系中でエステル交換反応が進行し、**25a** が光学活性体として得られることを見出した(Table 4-2)。

Scheme 4-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Oxazolidinone **23a** Using La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex



以上の結果をもとに触媒量、基質に関する検討を行った(Table 4-2)。20 mol %の La-(*S*)-BINOL-

Ph₃As=O 錯体存在下、2.4 当量の TBHP を用いて反応を行い、24 時間経過後メタノールで処理したところ、収率 73%、87% ee にて目的物が得られた。しかしながら触媒量を 10 mol %にまで減量すると反応性、エナンチオ選択性の低下がみられた。また、芳香環上に電子供与性の置換基を導入した場合には反応性の大幅な低下が観測され、反応性の向上が当面の課題として浮上した。

Table 4-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Oxazolidinones Using La-(S)-BINOL-Ph₃As=O Complex

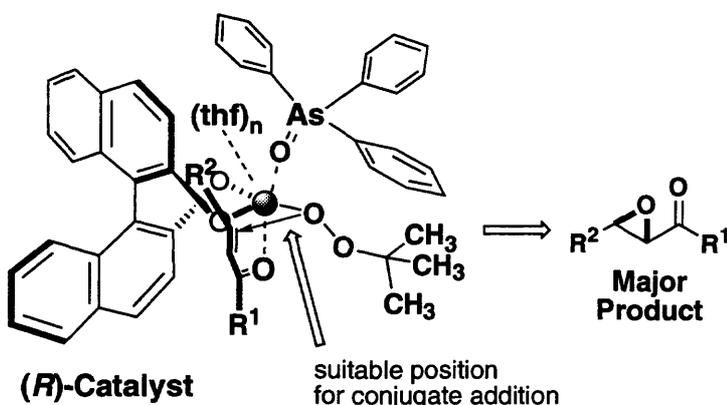
entry	substrate	cat.	time	yield	ee
1	23a: R = H	20 mol %	24 h	25a: 73%	87% ee
2	23a: R = H	10 mol %	48 h	25a: 65%	80% ee
3	23b: R = Cl	20 mol %	24 h	25b: 72%	85% ee
4	23c: R = MeO	20 mol %	48 h	25c: 21%	85% ee

これまでの検討でオキサゾリジノンを補助基として用いた場合に極めて特徴的な反応が進行することがわかった。すなわち得られる化合物は α,β -エポキシアミドではなく、TBHPによりオキサゾリドン部分が置換された α,β -エポキシパーオキシエステルであった。この結果を α,β -不飽和エステル、及びエノンにおいて得られた情報と照らし合わせると以下のような推測が可能となる。つまり、

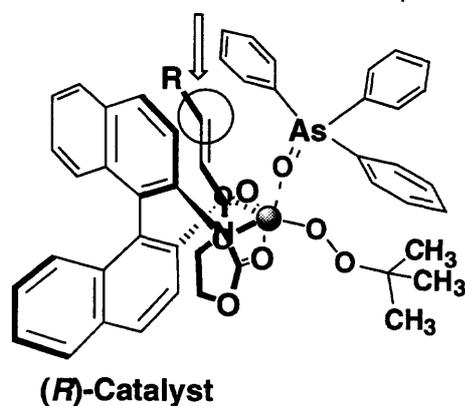
- (1) 反応性の極めて低い α,β -不飽和エステルと比較して、窒素原子に電子求引性の置換基が導入されたことで反応性の大幅な上昇が観測された。
- (2) ランタノイドの酸素親和性、及びオキサゾリジノンの一般的な性質を考慮すると、基質は中心金属に対して二座配位している可能性が高い。
- (3) エノンにおける触媒的不斉エポキシ化反応では Figure 4-1 (a)のような遷移状態を介して反応が進行していると考えており、そのモデルにおいては同一錯体中の TBHP が共役付加することで反応が進行している。このことを考慮すると、推定されるオキサゾリジノンの配位形態[Figure 4-1 (b)]は本反応に適していないと予測できる。

Figure 4-1. Transition State Model

(a) Transition State for Enones

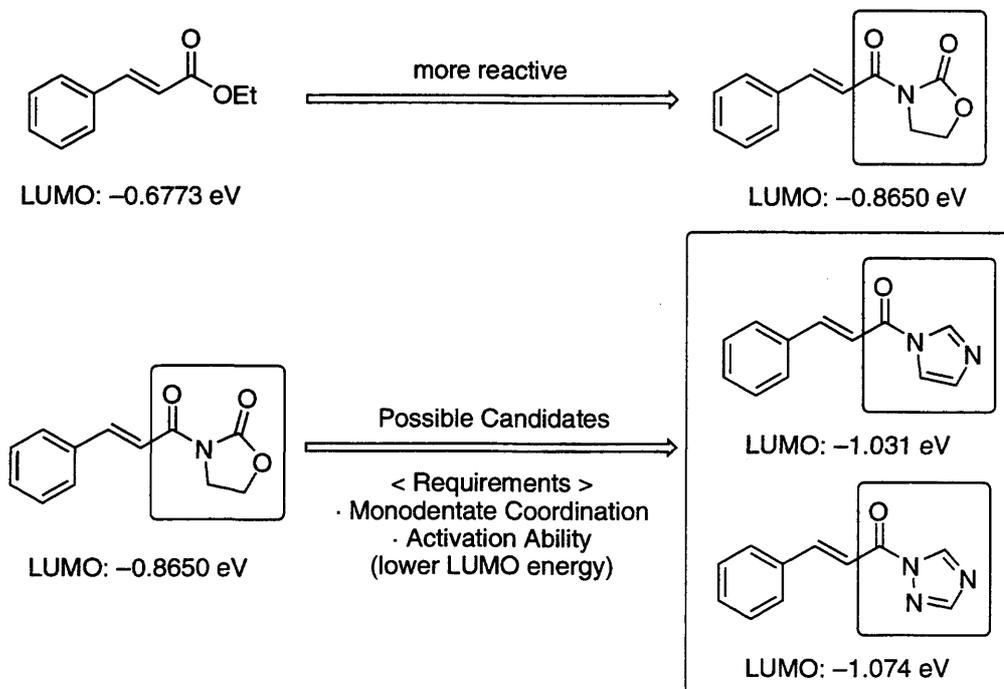


(b) Transition State for Oxazolidinone far from the nucleophile



これらの観点から、オキサゾリジノンと同様な機能を有しながら、同時に単座配位を実現する補助基を考えた場合に、イミダゾール、またはトリアゾール等を活性化補助基として利用した場合には、単座配位をとりながら同時にオキサゾリジノンと同様の活性化機能を付与できるのではないかと予想した。この推測の妥当性を定量的に評価するため LUMO のエネルギーを計算したところ(AM1)、 α,β -不飽和エステルと比較してオキサゾリジノン、 α,β -不飽和イミダゾリド、 α,β -不飽和トリアゾリドはいずれも低い LUMO エネルギーを有することがわかった(Figure 4-2)。

Figure 4-2. New Auxiliary for Catalytic Asymmetric Epoxidation



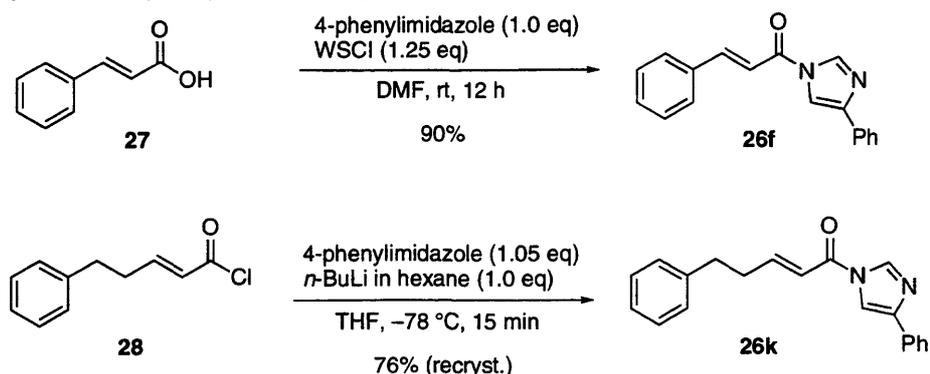
上記の仮説に基づいて様々な活性化補助基を有する基質の触媒的不斉エポキシ化反応の検討を行った。結果を Table 4-3 に示す。オキサゾリジノン **23a** (LUMO energy: -0.8650 eV)と比較して、イミダゾールを活性化補助基として用いた基質 **26e** (LUMO energy: -1.031 eV)は反応性の大幅な向上が見られ、原料消失後メタノールにて処理することで収率 86%、光学収率 91% ee にてエポキシエステル **25a** が得られた。市販のイミダゾール誘導体を用いてイミダゾール上の置換基効果の検討を行ったところ、最も低い LUMO エネルギーを持つ 4-フェニルイミダゾール誘導体 **26f** (LUMO energy: -1.068 eV)を用いた場合に最も高い反応性、不斉収率にて生成物が得られることがわかった。一方で、より低い LUMO エネルギーを持つトリアゾール誘導体を用いた場合には TBHP によるエステル交換反応が観測されるのみであった。これらの検討から、活性化補助基としては 4-フェニルイミダゾール⁵⁰ が最適であると判断し、続いてβ位の置換基に関する基質一般性の検討を行った。

Table 4-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various Cinnamic Acid Amides

Entry	X	Time (h)	Yield (%)	ee (% ee)	LUMO Energy (eV)	
1		20a	48	5	90	-0.6490 Higher
2		23a	24	73	87	-0.8650
3		26a	24	80	63	-0.9597
4	$R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H}$	26b	12	69	87	-0.9712
5	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$	26c	12	70	77	-0.9871
6	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$	26d	3	85	92	-1.018
7	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$	26e	4	86	91	-1.031
8	$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}$	26f	1	91	94	-1.068
9		26g	1	trace	-	-1.074 Lower

α,β -不飽和カルボン酸 4-フェニルイミダゾリドの一般的合成法を Scheme 4-4 に示す。β-アリール置換、β-アルキル置換のいずれの基質も容易に合成可能であり、一般に安定な固体として単離、精製できる。

Scheme 4-4. Synthesis of β -Aryl and β -Alkyl-substituted 4-Phenylimidazolides



10 mol %の La-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ 錯体存在下、様々な β -アリール、 β -アルキル置換の α,β -不飽和カルボン酸 4-フェニルイミダゾリドを用いた触媒的不斉エポキシ化反応を行った。Table 4-4 にその結果を示す。

Table 4-4. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various α,β -Unsaturated Carboxylic Acid 4-Phenylimidazolides

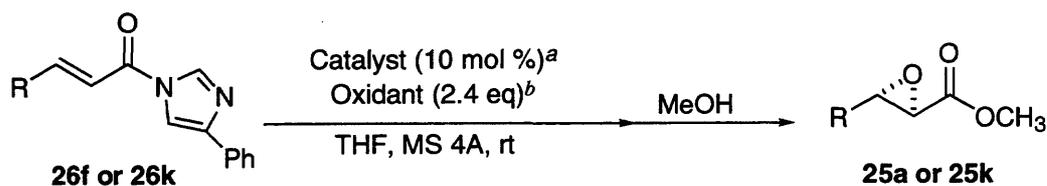
Entry	R	Product	Time (h)	Yield (%)	ee (% ee)
1	Ph	26f → 25a	3.5	86	92
2 ^a	Ph	26f → 25a	12	73	85
3	4-Cl-C ₆ H ₄	26h → 25h	5	91	93
4	4-Br-C ₆ H ₄	26i → 25i	4	86	89
5	4-MeO-C ₆ H ₄	26j → 25j	6	80	91
<i>R = Aryl</i>					
6		26k → 25k	1	86	83
7		26l → 25l	2	93	86
8		26m → 25m	1.5	92	79
9		26n → 25n	2	85	82
10		26o → 25o	4	81	81
11		26p → 25p	4	72	88
12		26q → 25q	12	No Reaction	
<i>R = Alkyl</i>					

^a 5 mol % of the catalyst was used.

β 位にアリール置換基を有する基質に関しては、良好な化学収率(80–91%)、不斉収率(89–93% ee)にて目的物が得られることがわかり、また触媒量を 5 mol %にまで低減させても比較的良好な結果を与えた(73%, 85% ee)。一方で、 β 位にアルキル置換基を有する基質に関しては、反応は β -アリール置換の基質と比較して短時間で反応が終了し、良好な化学収率(72–91%)、及び比較的良好な不斉収率(79–88% ee)にて目的物を与えることがわかった。基質としては直鎖アルキル基、分岐アルキル基の両方に適用可能であり、また分子内にオレフィン部分やケトン部分を有する基質に関しても利用可能である。これらの基質は前述の従来法を用いた場合には官能基選択性を実現することは困難であり、分子内にその他のオレフィン部を持つ基質に関しては反応の位置選択性の問題、また分子内にケトンを持つ基質に関しては、基質そのものがケトン触媒として機能することから Oxone を用いる反応には適用できない。以上の観点からも、ランタノイド錯体を用いる本方法が α,β -不飽和カルボン酸誘導体の不斉エポキシ化反応において、既存の方法を上回る幅広い基質一般性を有することがわかる。また本方法は、電子不足オレフィンの触媒的不斉エポキシ化反応において、エステル等価体を利用することで直接的に α,β -エポキシエステルをエナンチオ選択的に合成する初めての例である。

添加剤、酸化剤、中心金属に関する検討を Table 4-5 に示す。本反応は La-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) 錯体を用いた場合にも進行し、 β -アリール、 β -アルキル置換のいずれの基質に関しても不斉収率の向上が観測された。また酸化剤としてよりかさ高いクメンハイドロパーオキシド (CMHP)を用いた場合には、不斉収率の向上は観測されたものの反応性は大きく低下した。さらに、ランタノイドに関する検討を行った。Pr, Sm, Gd, Dy, Yb のトリイソプロポキシドより調製した錯体を用いて検討を行った結果、Pr を中心金属として選択した場合に化学収率、不斉収率ともに最良の結果が得られた。また Pr の場合においても $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を添加剤として用いた場合に $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ を用いた場合と比較して不斉収率の向上が観測された。

Table 4-5. Effects of Additive, Oxidant, and Central Metal



Entry	Substrate / Product	Catalyst	Oxidant	Time (h)	Yield (%)	ee (% ee)
1	26f / 25a (R = Ph)	La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	3.5	86	92
2		La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ P=O	TBHP	3.5	85	94
3		La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	CMHP	18	47	94
4	26k / 25k (R = Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)	La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	1	86	83
5		La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ P=O	TBHP	1	84	87
6		La-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	CMHP	11	58	91
7		Pr-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	1.5	87	85
8		Sm-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	6	81	79
9		Gd-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	3	81	67
10		Dy-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	3	79	77
11		Yb-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ As=O	TBHP	20	78	68
12		Pr-(<i>S</i>)-BINOL-Ph ₃ P=O	TBHP	4	82	86

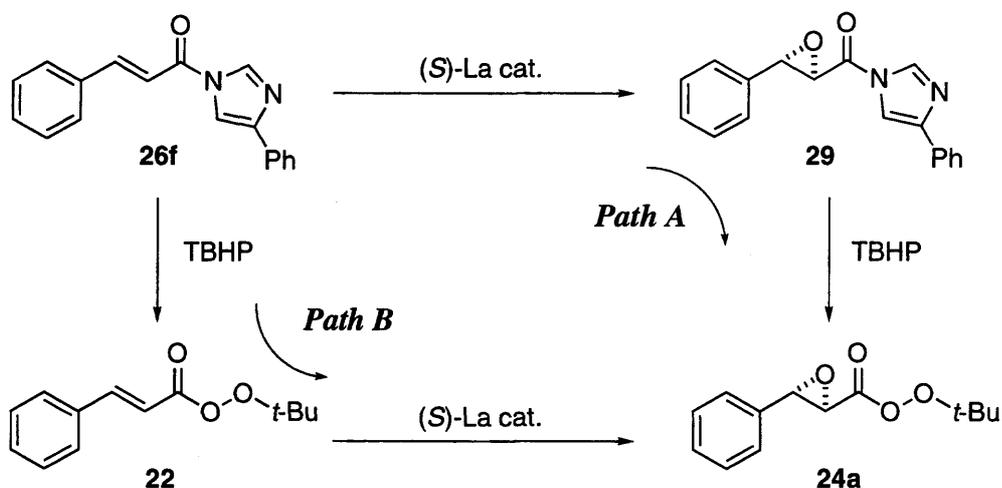
^a cat: La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) complex or La-(*S*)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex.

^b Oxidant: TBHP in decane or CMHP in toluene.

4-2 反応経路解析

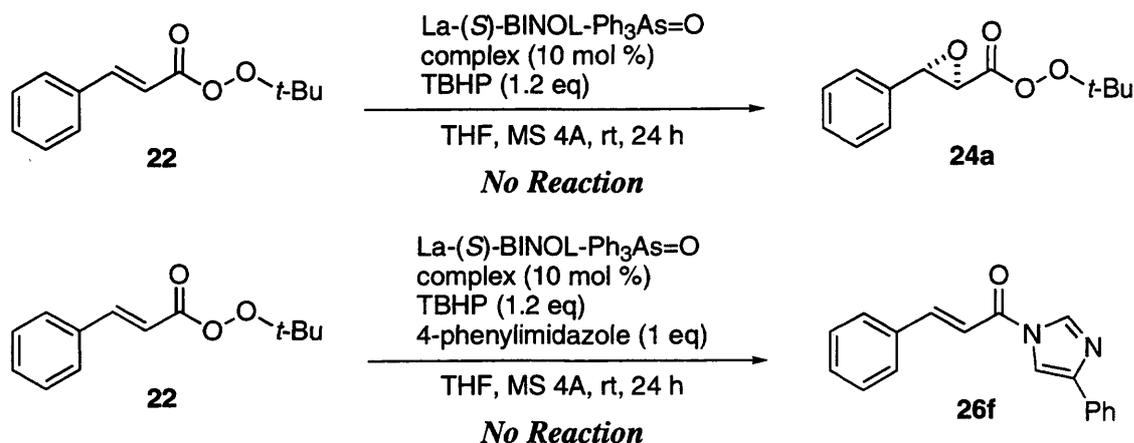
本反応では、特異な構造を有する新規化合物：エポキシパーオキシエステルが第一段階の生成物として単離される。本化合物の生成経路としては2つの経路が考えられる(Scheme 4-5)。つまり、 α,β -不飽和イミダゾリドがエポキシ化され α,β -エポキシイミダゾリドが最初に生成し、続く TBHP の求核置換反応によりエポキシパーオキシエステルが生成する経路 (Path A)、または α,β -不飽和イミダゾリドが最初に TBHP による求核攻撃を受け α,β -不飽和パーオキシエステルへと変換され、その後不斉エポキシ化反応が進行し安定生成物としてエポキシパーオキシエステルが生成する経路 (Path B)、の二つである。

Scheme 4-5. Possible Reaction Pathways of the Catalytic Asymmetric Epoxidation



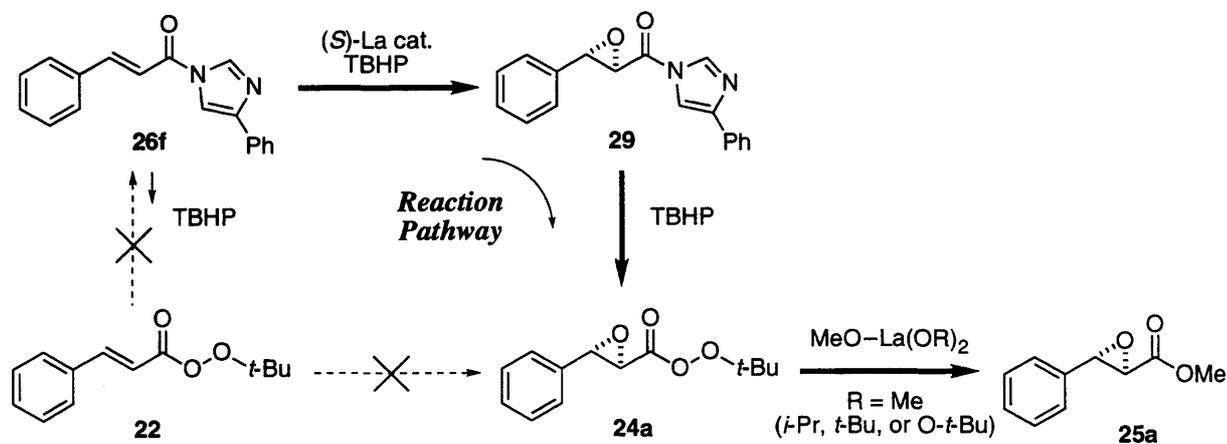
Path B における最初の生成物である **22** は、 α,β -不飽和イミダゾリドを基質として用いた反応では $^1\text{H NMR}$ にて痕跡量の生成を観測するのみであるが(**24a**:**22** = ~50:1)、 α,β -不飽和トリアゾリド **26g** を用いた場合には主生成物として得られ、安定な化合物として単離される。得られた **22** を基質として用いて $\text{La-}(S)\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ 錯体存在下、不斉エポキシ化反応が進行するかを確かめたところ反応は全く進行しなかった(Schem 4-6)。また、**22** と $\text{La-}(S)\text{-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ 錯体存在下、4-フェニルイミダゾールを共存させたものの、**26f** の生成は観測されなかった(Scheme 4-6)。これら2つの結果から本反応において Path B を経由する可能性はないと考えられ、中間体 **29** を経由する Path A が反応経路であると理解される。その際、**29** は TLC、NMR 等で全く観測できないことから、過剰に存在する TBHP により即座に求核攻撃を受け **24a** に変換されているものと考えられる。

Scheme 4-6.



一方で、メタノールによる **24a** から **25a** への変換は単離した **24a** を用いた場合にも進行するものの、その場合にはメタノール中にて攪拌するのみでは全く反応は進行せず、触媒量の K_2CO_3 などの塩基を共存させることが必須である。この結果から実際の反応系においては、エポキシ化の不斉触媒として利用した La 錯体がメタノールの添加により La(OMe)_3 に変換され、これが求核剤として働きエステル交換反応が進行していると予測される。上記の結果をまとめると本反応全体の反応経路は Scheme 4-7 のようにまとめることができる。

Scheme 4-7. Reaction Pathway of the Catalytic Asymmetric Epoxidation



4-3 光学活性エポキシパーオキシエステルの合成化学的応用

先に述べたように、中間体エポキシパーオキシエステルはメタノール中 K_2CO_3 のような弱塩基を共存させることで容易にメタノリシスされエポキシエステルへと変換される。この結果は、エポキシパーオキシエステルが求核置換反応に関して適度な活性を有する、つまり活性エステル等価体とみなせることを示唆している。そこで、安定中間体として得られるエポキシパーオキシエステルを合成中間体として利用した、光学活性 α,β -エポキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成へと展開した。

4-3-1 光学活性 α,β -エポキシアミドへの変換

アミンはメタノールなどのアルコール性求核剤よりも高い反応性を有していることから容易に置換反応が進行するものと予想される。そこでエポキシ化反応終了後、アミンを直接添加することで光学活性エポキシアミドが単離できるかについて検討を行った。触媒としては La-(S)-BINOL- $Ph_3As=O$ 錯体、アミンとしてはメチルアミン水溶液を用いて行った(Table 4-6)。

Table 4-6. Catalytic Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Amide 30

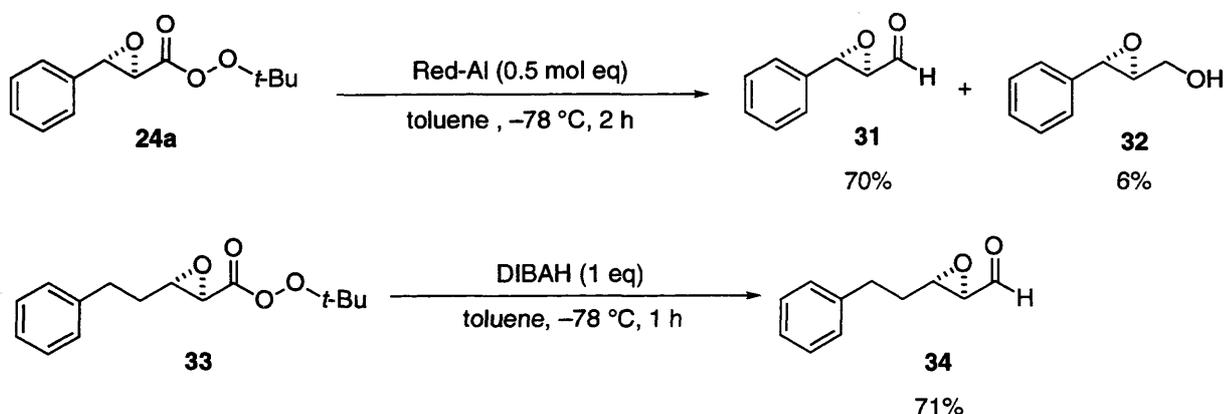
Entry	Catalyst	conc. of cat.	CH_3NH_2	Time	Yield	ee
1	10 mol %	0.01 M	10 eq	1 h	92%	95% ee
2	5 mol %	0.01 M	10 eq	1.5 h	93%	94% ee
3	5 mol %	0.00625 M	10 eq	2 h	88%	95% ee
4	4 mol %	0.00625 M	10 eq	4 h	85%	93% ee
5	3 mol %	0.01 M	10 eq	8 h	78%	93% ee
6	3 mol %	0.00625 M	10 eq	8 h	86%	90% ee
7	10 mol %	0.01 M	1.5 eq	2 h	88%	94% ee

検討の結果、反応終了後メチルアミン水溶液(10 eq)を添加することで目的のエポキシアミド 30 が高収率で得られることがわかった。また光学純度を測定したところ、対応するエポキシエステルと同等の不斉収率が観測された。触媒量の検討を行ったところ、反応性は触媒濃度に大きく依存することがわかり、触媒濃度を 0.00625 M に設定した場合に最高で 3 mol %にまで触媒量を低減させることに成功した。しかしながら、これらの結果は市販⁵¹の $La(O-i-Pr)_3$ のロットにより結果のばらつきが観測されており、とりわけ触媒量を 4 mol %以下に低減すると反応性に関する再現性をとることが難しい。また、過剰に用いているアミンに関しては 1.5 当量にまで減量しても高収率にて目的物が得られることがわかった。また本反応に用いるアミンは、メチルアミンのみならず様々なアミンが利用可能であることがわかった(7章を参照)。

4-3-2 光学活性 α,β -エポキシアルデヒドへの変換

一般にエステルを DIBAH 等で還元すると安定なキレート中間体の生成し、アルコールへのオーバーリダクションが抑制されアルデヒドが単離される。そのため、単離したエポキシパーオキシエステルにこれらの還元剤を利用した場合に、エポキシアルデヒドが得られるのではないかと予測した。まず、エポキシパーオキシエステル **24a** を用いて検討を行ったところ、DIBAH を用いた場合にはアルコール体 **32** が主生成物として得られた。Red-Al を還元剤として用いた場合には少量のアルコール体の生成を伴うものの、収率 70%にて対応するエポキシアルデヒド **31** を得る事に成功した。また、 β 位にアルキル置換基を有するエポキシパーオキシエステル **33** を用いた場合には、DIBAH を還元剤として用いることで良好な収率で目的のエポキシアルデヒド **34** を得ることができた(Scheme 4-8)。

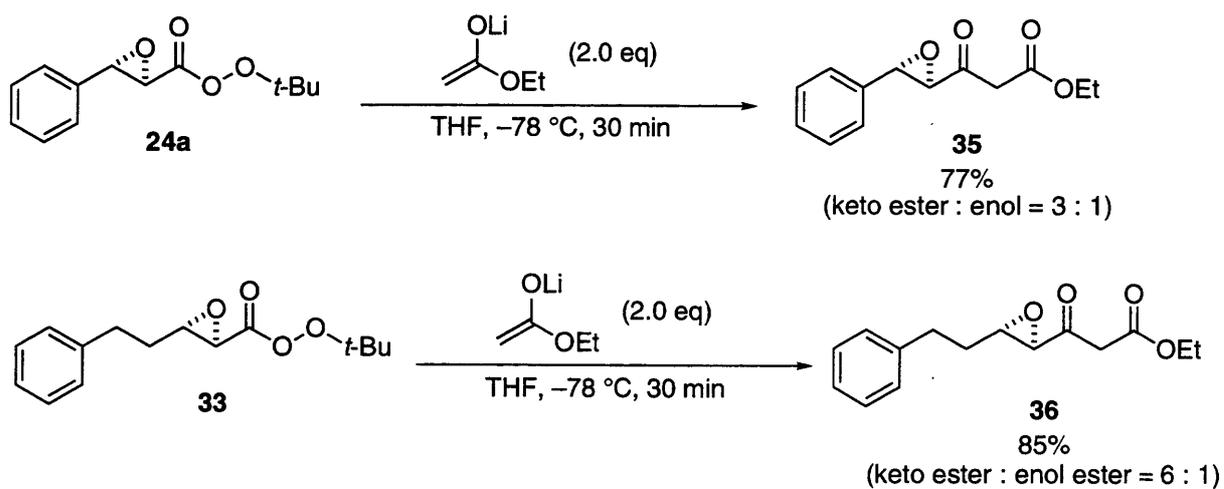
Scheme 4-8. Catalytic Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Aldehydes



4-3-3 γ,δ -エポキシ β -ケトエステルの触媒的不斉合成

エポキシパーオキシエステルに対してエステルエノラート等を作用させ Claisen 縮合型の反応が進行した場合には、生成物として γ,δ -エポキシ β -ケトエステルが得られ、より複雑に官能基化されたフラグメントを合成するための有用合成中間体としての利用が期待できる。そこで、エポキシパーオキシエステル **24a**、及び **33** を用いて酢酸エチルより調製されるエノラートとの反応の検討を行った(Scheme 4-9)。 **24a** を出発原料に用いた場合、THF 中 2.0 当量のリチウムエノラートと反応させることで収率 77%にて目的物 **35** を得る事に成功した。また **33** を用いた場合には収率 85%にて目的の γ,δ -エポキシ β -ケトエステル **36** を得た。両化合物はそれぞれエノール型の化合物との平衡混合物として存在しており、 CDCl_3 中、ケトエステル：エノールエステルがそれぞれ 3 : 1、6 : 1 の比率で存在することが $^1\text{H NMR}$ にて観測されている。これらの化合物は、数工程の変換により 1,3-ポリオールフラグメントに変換可能であり、詳細に関しては 9 章にて述べる。

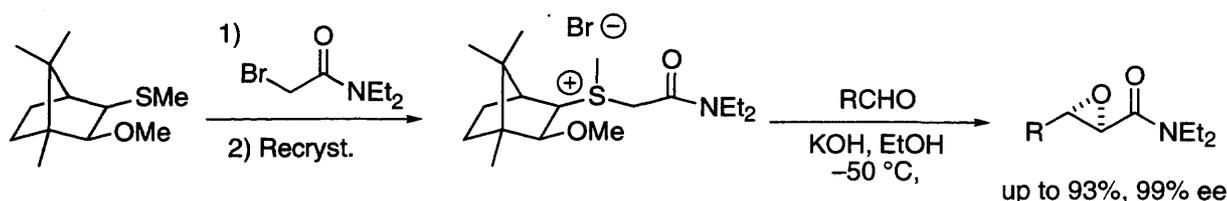
Scheme 4-9. Catalytic Asymmetric Synthesis of γ,δ -Epoxy β -Keto Esters



第5章 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応

α,β -エポキシアミド類は、エポキシドの開環反応やアミドの還元を組み合わせることで α -及び β -ヒドロキシアミドやアミノアルコールへと誘導可能であることから、 α,β -エポキシエステルと同様に高い合成化学的有用性を備えた化合物群であると考えられるが、光学活性 α,β -エポキシアミド類の不斉合成の報告例は極めて少ない。4章にて述べた α,β -不飽和イミダゾライドを原料として用いる方法を除くと、触媒的な方法論としてはアリルアルコールの Sharpless 不斉エポキシ化反応を行った後、カルボン酸への酸化、アミンとの縮合を行うことで得る方法が報告^{52a}、荒井、青山らによる Darzens 反応を利用した例^{52b}が報告されている。またジアステレオ選択的な反応ではあるものの、酸素雰囲気下、salen-Co 錯体を用いた L-プロリンをアミド部分に持つ α,β -不飽和アミドの不斉エポキシ化反応も近年報告されている⁵³。一方で等量反応を用いる例としては、硫黄イリドを用いたエポキシ化反応があげられ、キラルなアルデヒドを用いたジアステレオ選択的な反応とともに^{54a}、カンファー由来のスルホニウム塩を用いる高立体選択的な α,β -エポキシアミド類の合成法が Hou ら^{54b}、Aggarwal ら^{54c}により報告されている (Scheme 5-1)。

Scheme 5-1. Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Amides (Aggarwal et al.)



一般にアミド類は対応するエステル類よりも反応性が低いために、活性化アミド化合物⁵⁵以外を直接基質として利用することは困難であると考えられる。しかしながら、当研究室にて開発された触媒系は基質と酸化剤を同時に活性化し、またランタノイド金属の種類を変えることで Lewis 酸性、酸化剤の求核性をコントロールできることから、詳細な検討を行うことにより上記の問題を解決できるのではないかと考え検討を行った。

5-1 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応：反応条件検討

まず、 β 位にアルキル置換基を持つ α,β -不飽和アミド **37a** を用いて検討を開始した。触媒として 10 mol % の La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いて反応を行ったところ、 α,β -不飽和エステルの場合とは対照的に反応の円滑な進行が観測され、さらに酸化剤の当量に関する検討の結果、TBHP を原料に対して 1.2 当量に設定した場合に最も高い収率にて目的物が得られ、さらにその不斉収率は 97% ee であることがわかった(Table 5-1)。選択性に関しては TBHP を 1.5 当量用いた場合により高い結果を与えたが、反応性と選択性の両面を考慮し TBHP を基質に対して 1.2 当量用いる条件を最適条件とした。続いて、中心金属の種類に関して検討を行ったところ、反応性は中心金属の種類に大きく依存することがわかり、Pr、Sm、Dy を中心金属として用いた場合に反応は円滑に進行し、とりわけ Sm を用いた場合にほぼ完璧な収率、選択性にて(8 h, 97%, 99.4% ee)目的物を与えることがわかった(Table 5-2)。

Table 5-1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37a** Using La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex: Effect of the Amount of TBHP

entry	TBHP	time (h)	yield of 38a (%)	recovery of 37a (%)	ee (%)
1	1.1 eq	48	29	71	91
2	1.2 eq	48	93	–	97
3	1.5 eq	48	63	25	98
4	2.0 eq	48	57	33	97
5	2.4 eq	48	40	57	94

Table 5-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37a** Using Ln-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex: Effect of the Central Metal

entry	Ln	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	La	24	85	97
2	Pr	8	96	99.1
3	Sm	8	97	99.4
4	Gd	24	71	94
5	Dy	8	94	98
6	Yb	24	25	65

一方で、添加剤として Ph₃P=O を用いた場合には、エノンの場合と同様に中心金属に対して 3 当量の Ph₃P=O を用いることが必要であり、中心金属としては Ph₃As=O を用いた場合とは異なり、Dy を用いた場合に最も良い結果が得られることがわかった。しかしながら Ph₃As=O を用いた場

合と比較して、不斉収率に関しては低下することがわかり、 α,β -不飽和アミドの不斉エポキシ化反応においては Sm-(S)-BINOL-Ph₃As=O 錯体が最も優れた触媒系であることがわかった。

Table 5-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37a** Using Ln-(S)-BINOL-Ph₃P=O Complex

entry	Ln	Ph ₃ P=O (X mol %)	time (h)	yield of 3a (%)	ee (%)
1	Sm	10	24	35	92
2	Sm	30	24	65	96
3	La	30	24	42	95
4	Pr	30	24	48	95
5	Gd	30	24	49	91
6	Dy	30	24	91	97
7	Yb	30	24	Very Slow	ND

β -位にアリール置換基を有する基質に関してもアルキル基の場合と同様な検討を行った。まず La-(S)-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いて検討を行った結果、極めて良好な不斉収率にて目的物が得られることがわかった。一方で、TBHP の当量に関しては 1.2 当量の場合に最も高い化学収率にて目的物が得られたものの、48 時間経過後にも反応は完結せず、収率 51% に対して 47% の原料が回収された (Table 5-4)。

Table 5-4. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37b** Using La-(S)-BINOL-Ph₃As=O Complex

entry	TBHP	time (h)	yield of 38b (%)	recovery of 38a (%)	ee (%)
1	1.1 eq	48	31	60	99
2	1.2 eq	48	51	47	98
3	1.5 eq	48	27	73	98
4	2.0 eq	48	15	82	84
5	2.4 eq	48	11	-	ND

収率の改善を目指し、まず中心金属に関する検討を行ったところ、不斉収率に関しては Yb を除くいずれの金属においても高い選択性が得られたものの、反応性に関しては β 位にアルキル置換基を持つ基質の場合と同様に Sm を用いた場合に最も収率よく進行することがわかった (Table 5-5)。2 章にて述べたように、エノンの触媒的不斉エポキシ化反応においては、MS 4A を高温下、減圧乾燥し活性化すると反応初速度の向上が見られた。そこで、本反応においても MS 4A の活性化による反応性の影響に関して検討を行った (Table 5-6)。その結果、Sm-(S)-BINOL-Ph₃As=O

錯体に対し活性化 MS 4A を用いたところ、反応性の有意な上昇が観測された。一方で、不斉収率に関してはわずかな低下が観測されたものの、立体選択性は依然として申し分ない結果が得られていることから、β位にアリール置換基を有する基質に関しては活性化 MS 4A を用いる条件を最適条件として選択した。

Table 5-5. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37b** Using Ln-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex: Effect of the Central Metal

Ln-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O complex (10 mol %)
TBHP (1.2 eq)
THF, MS 4A, rt

entry	Ln	time (h)	yield of 37b (%)	recovery of 38b (%)	ee (%)
1	La	48	51	47	98
2	Pr	24	65	32	99.4
3	Sm	24	89	5	99.6
4	Gd	24	35	54	99.2
5	Dy	24	62	31	99.5
6	Yb	24	34	65	25

Table 5-6. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37b** Using Sm-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex: Effect of MS 4A Activation

Sm-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O complex (10 mol %)
TBHP (1.2 eq)
THF, MS 4A, rt

entry	MS 4A	time (h)	yield of 38b (%)	ee (%)
1	wet MS 4A	18	53	99.6
2	dried MS 4A ^a	18	80	99.2
3	dried MS 4A ^b	18	95	98.8

^a MS 4A was dried for 3 h at 180 °C under reduced pressure and 4 eq of H₂O to the catalyst was added. ^b MS 4A was dried for 3 h at 180 °C under reduced pressure.

5-2 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応：基質一般性

得られた最適条件を基に、基質一般性に関する検討を行った。10 mol %の Sm-(S)-BINOL-Ph₃As=O 錯体存在下、まず、 β 位にアルキル置換基を持つ基質を用いてアミド部分の一般性を調べたところ、2級アミド、及び3級アミドのいずれにおいても反応は円滑に進行し、検討したほとんどの基質に関して完璧な立体選択性にて目的物が得られた。反応性に関しては3級アミドが2級アミドよりも優れている傾向が得られた。続いて、 β 位にアリール置換基を有する基質に関して検討を行った。MS 4A の活性化を行った反応条件にて検討を行った結果、2級、3級アミド、また β 位に電子求引性、電子供与性の置換基を含むアリール基を有する場合にも極めて良好な結果が得られることがわかった。以上の結果から本反応は極めて高い基質一般性を有することがわかった。

Table 5-7. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various α,β -Unsaturated Amides

entry	substrate			conditions ^a	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
	R ¹	NR ² R ³					
1	Ph(CH ₂) ₂	CH ₃ NH	37a	A	8	99	>99
2 ^d			37a	A	24	94	>99
3 ^{e,f}			37a	A	24	91	97
4	Ph(CH ₂) ₂	BnNH	37c	A	6	97	>99
5 ^d			37c	A	24	82	99
6	Ph(CH ₂) ₂	AllylNH	37d	A	4	95	98
7	Ph(CH ₂) ₂	cHexNH ^g	37e	A	11	97	>99
8	Ph(CH ₂) ₂	t-BuNH	37f	A	22	91	99
9	Ph(CH ₂) ₂	(CH ₃) ₂ N	37g	A	3	96	99
10	Ph(CH ₂) ₂		37h	A	4	94	>99
11	Ph(CH ₂) ₄	CH ₃ NH	37i	A	8	81	>99
12	C ₃ H ₇	BnNH	37j	A	9	94	94
13	cHex ^g	BnNH	37k	A	12	90	>99
14	Ph	CH ₃ NH	37b	A	24	89	>99
15			37b	B	18	95	99
16 ^e			37b	B	9	92	97
17	Ph	BnNH	37l	B	18	91	>99
18	Ph	(CH ₃) ₂ N	37m	B	9	96	>99
19	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37n	B	20	94	99
20	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37o	B	21	89	>99

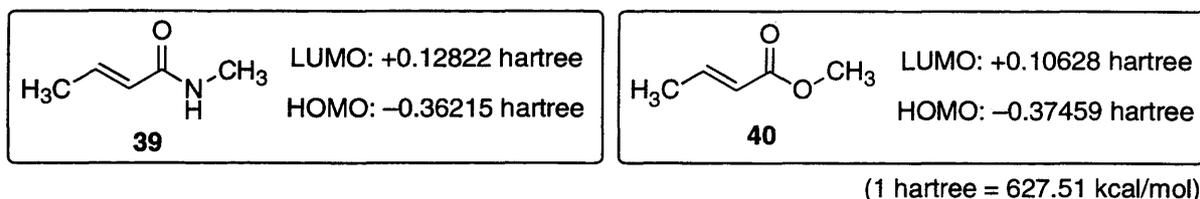
^a Conditions: TBHP in decane was used. MS 4A was not dried. Condition B: TBHP in toluene was used. MS 4A was dried for 3 hours at 180 °C under reduced pressure. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC Analysis. ^d 5 mol % of the catalyst was used. ^e Ph₃P=O (30 mol %) was used as an additive. Dy was used as a central metal. ^f cHex = cyclohexyl

5-3 反応機構解析

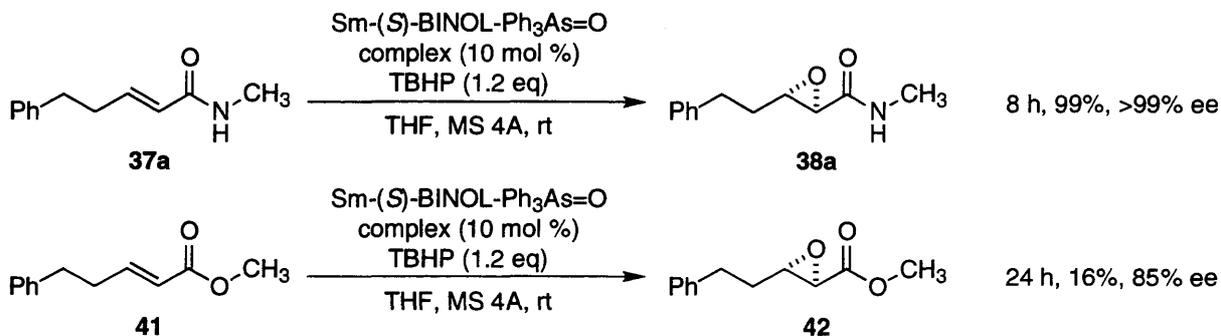
5-3-1 α,β -不飽和アミドの高反応性の起源

本章の冒頭にも述べたように、一般にアミド化合物は対応するエステル化合物よりも反応性が低い。実際に分子軌道計算により α,β -不飽和アミド **39**、及びエステル **40** の LUMO エネルギーを計算すると(HF/3-21G level with Gaussian 98)、 α,β -不飽和アミド **39** はエステル **40** よりも、0.59 eV (13.8 kcal/mol) 高い LUMO エネルギーを有することがわかった(Figure 5-1)。この事実は、エネルギー的には α,β -不飽和アミドは α,β -不飽和エステルよりも反応性が低いことを明示している。しかしながら、構造的に近似した化合物 **37a** 及び **41** を用いて比較検討を行うと、明らかに反応性の大きな差が観測されることがわかり、分子軌道計算による予測とは正反対の結果を示すことがわかった。(Scheme 5-2)。

Figure 5-1.



Scheme 5-2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Amide **37a** and α,β -Unsaturated Ester **40**



この場合の検討では基質以外の条件は同一であることから、反応を進行させるうえで α,β -不飽和エステルの構造に何らかの問題がある可能性が考えられる。もし α,β -不飽和エステルの構造に問題があると仮定した場合、エステル化合物を添加剤として α,β -不飽和アミドの不斉エポキシ化反応に共存させると、触媒に対して競合阻害作用をおこすことにより反応性の低下が観測されるはずである。そこで以下のような実験を行った(Scheme 5-3)。通常の方法により調製した触媒溶液に対してエステル **41**、及び **43** を添加し、一定時間攪拌した後反応を行うことで触媒の熟成効果を調べた。その結果、**43** を共存させた場合には反応の阻害効果は観測されなかったものの(entries 2, 3)、 α,β -不飽和エステル **41** を共存させた場合には反応性の低下が観測された(entries 4, 5)。この結果は、触媒と α,β -不飽和エステルとの間に何らかの相互作用、又は反応の

進行に望ましくない錯形成が起こり反応性の低下が引き起こされていることを示唆するデータと解釈できる。本結果だけから α,β -不飽和アミドの特徴的な反応性を説明するには不十分ではあるものの、少なくとも α,β -不飽和エステルエネルギー的な問題とは別の構造的な部分が原因となり、反応の進行に対し何らかの問題を生じていることを示唆するものと理解できる。

Table 5-8. The Effect of Aging of the Catalyst.

entry	additive	time for aging	yield	ee
1	-	0 h	99%	99.5% ee
2	-	3 h	99%	99.0% ee
3	 (10 eq to cat)	3 h	99%	99.2% ee
4	 (10 eq to cat)	3 h	32% (8%) ^a	97.1% ee
5	 (10 eq to cat.)	0 h	62% (0%) ^a	99.1% ee

^a Yield of the corresponding α,β -epoxy ester.

5-3-2 反応遷移状態の構造

2章にて述べたように、本反応の活性種は Ln-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体であり、反応遷移状態には1分子の錯体が関与していると考えている。この際、エノンはランタノイド金属に対して *syn-s-cis* の配位形式をとって同一錯体内の求核剤の攻撃を受けやすい位置に配置される (Figure 4-1)。α,β-不飽和アミド類も同一の配位形式にて反応していると考えられ、これらの予測は以下の実験により支持される (Scheme 5-3)。4章にて述べたように、オキサゾリジノン類は *anti-s-cis* の配位形式をとって金属に対して6員環キレートによる二座配位することが一般に知られている。そこで類似の化合物を用いて配位形式と選択性、反応性にあたえる影響を比較した。メチルアミンのアミド **37a** に対して *N,O*-ジメチルアミン (Weinreb amide: 5員環キレート)、オキサゾリドン (オキサゾリジノン: 6員環キレート)、モルホリン (7員環キレート)、より調製したアミド、それぞれ **44**、**46**、**48** の3種類に関して検討を行った。その結果大変興味深いことに、**44**、及び **46** を基質として用いた場合には本反応としては例外的に低い立体選択性にて目的物を与えた。一方で **48** の場合にはその他のアミド類と同様、極めて高い立体選択性にて目的物が得られた。これらの結果から、**44**、**46** が優先的にとると考えられる二座型の配位形式は明らかに選択性の誘起には望ましくないことが予想できる。また7員環キレートをとると予想される **48** に関しては二座配位した場合のアミド部分のコンホメーションがエネルギー的に不安定であると予想されることから *syn-s-cis* の配位形式をとって反応が進行し高い選択性が観測されたと考えられる (Figure 5-2)。

Scheme 5-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **37a**, **44**, **46**, and **48**.

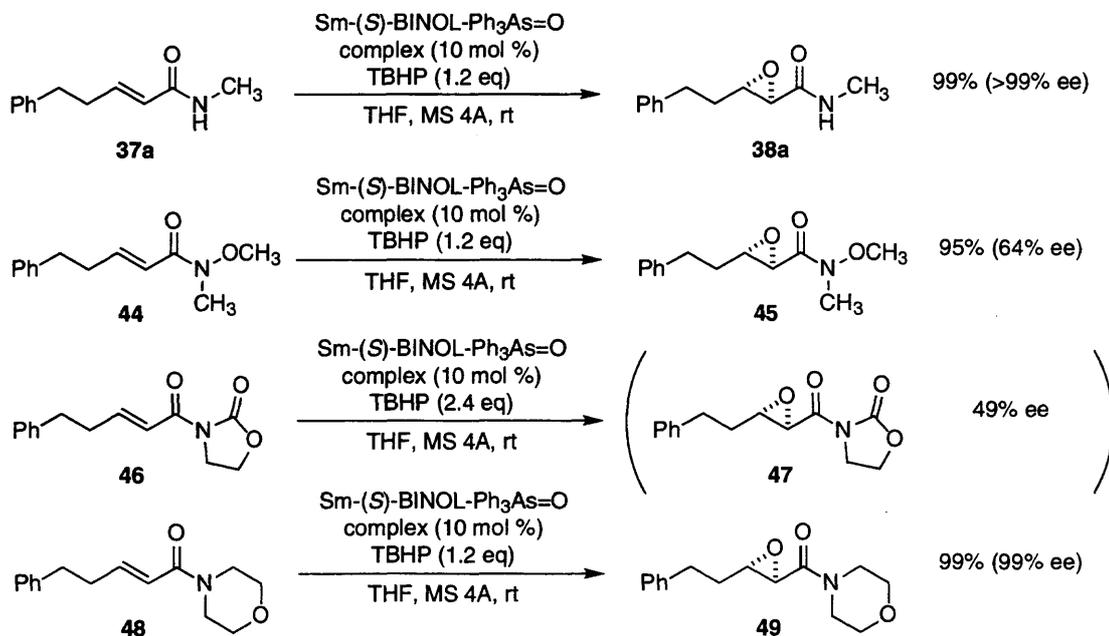
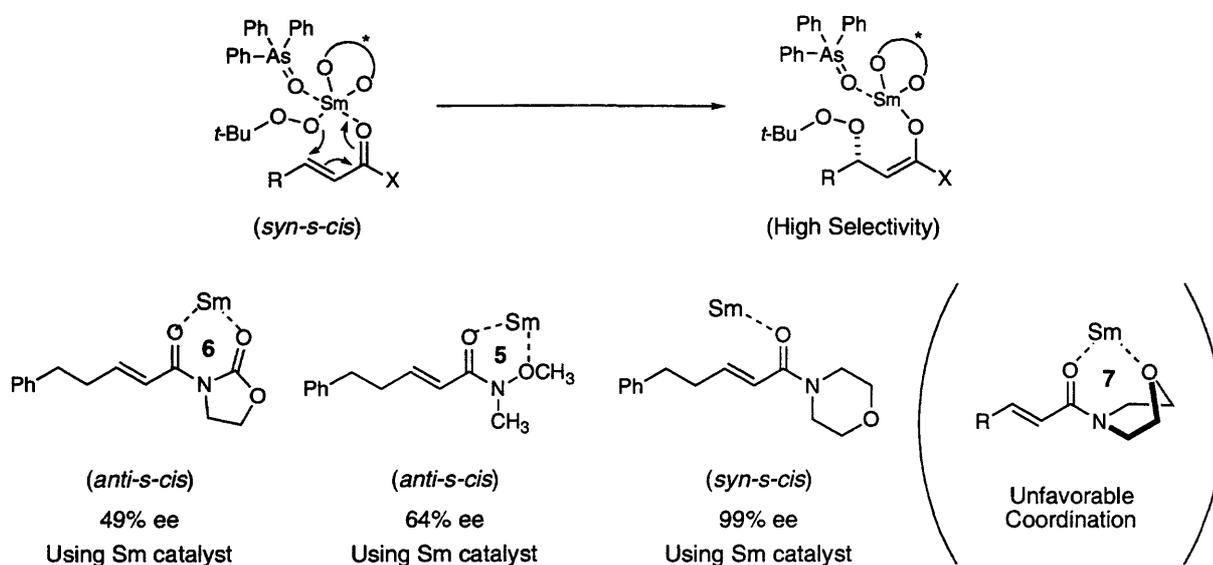


Figure 5-2. Proposed Mechanism for the Catalytic Asymmetric Epoxidation Promoted by the Sm-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) Complex



以上の結果に加え、4章にて述べた α,β -不飽和イミダゾリドとオキサゾリジノンの結果を考慮すると、本触媒系の遷移状態は様々な α,β -不飽和カルボニル化合物に対して *syn-s-cis* の配位形式を介して反応が進行していると考えられる。

また筆者の研究終了後、当研究室の筈らにより α,β -不飽和エステルの不斉エポキシ化反応に関して詳細な検討が行われており、中心金属のチューニングにより比較的良好な結果が得られている(Table 5-9)⁵⁶。

Table 5-9. Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Esters

$$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OMe} \xrightarrow[\text{THF, rt}]{\text{Ln-(S)-BINOL-Ph}_3\text{As=O complex (10 mol \%), TBHP (1.2 eq), MS 4A (not activated)}} \text{R}-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$$

41: R = CH₂CH₂Ph
50: R = Ph

42: R = CH₂CH₂Ph
25a: R = Ph

entry	Ln	time (h)	SM	Yield	ee (%)
1	La	48	41	41	89
2	Pr	48	41	58	88
3	Sm	48	41	47	81
4	Gd	48	41	66	78
5	Dy	48	41	82	87
6	Er	48	41	49	61
5	Yb	48	41	trace	–
6	Dy	72	50	33	96

第1部のまとめ

オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応の中でも、エノンをはじめとする電子不足オレフィンに対する不斉エポキシ化反応は、基質一般性、選択性、反応性など、様々な観点で改良と開拓の余地を残す分野であった。筆者は、柴崎研究室において開発されていた“ランタノイド-BINOL 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応”を基盤に、既存の触媒系の問題点克服、新規触媒系の開発を目指し研究を開始した。

1. La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応の開発と触媒構造の解明 (第2章、第3章)

まず、Ln-BINOL 錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の問題点であった低反応性に関して、添加剤の検討による解決を試みた。その結果、La(O-*i*-Pr)₃ に対して1当量の Ph₃As=O を添加した反応条件：La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体を用いた場合に、反応性の大幅な向上が見られ、ジエノンを含む様々なエノンにおいて、極めて良好な不斉収率にてエポキシケトン体が得られることがわかった(Table 1)。また、稲永らにより報告されていた、La-BINOL (1:1) 錯体に対して3当量から6当量の Ph₃P=O を添加する条件と比較しても、同等またはそれを上回る選択性にて目的物が得られることがわかり、新たに開発した条件がアトムエコノミーの観点からもさらに優れた条件であることが明らかになった(Table 1, entries 5-7)。本反応条件の最大の利点は、エノンの置換基、R¹ 及び R² にアルキル基を有する基質にも適用可能であることがあげられる。第1章にて述べたように、既存の触媒条件では塩基性条件下、α位またはγ位に酸性プロトンを持つエノン類はエノール化が進行してしまうために、反応基質として利用することは極めて困難であった。本触媒系は、この問題を完全に解決した唯一の成功例である(2章を参照)。また、BINOL の 3, 3' 位にホスフィンオキシド、アミノオキシドを持つ配位子を用いて La 錯体を調整し、カルコン(1a)の触媒的不斉エポキシ化反応に用いたところ、いずれの場合も良好な選択性にて目的物を与え、さらに大変興味深いことに、ホスフィンオキシド型配位子とアミノオキシド型配位子の間では立体選択性の劇的な変化が観測された(3章を参照)。

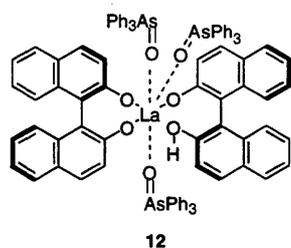
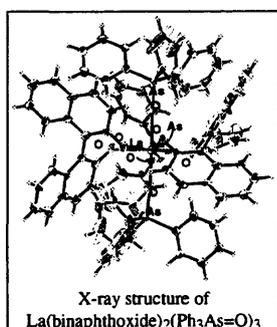
続いて、最適化した触媒条件：La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体の錯体構造解析、反応機構解析を行った。Ln-BINOL 錯体の構造解明はこれまでに様々な検討がなされてきたが、エポキシ化反応において観測される正の不斉増幅の結果、LDI-TOF MS の結果からオリゴマー構造が示唆されていた。しかしながら、本触媒系においてはランタノイドに強い親和性をもつ Ph₃As=O を添加していることから、錯体構造に変化が生じていることが予想された。La-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体を用いる触媒系においても正の不斉増幅が観測された段階では、同様にオリゴマー構造を有していることが予想されたが、LDI-TOF MS、X線結晶構造解析(Figure 1)、La(O-*i*-Pr)₃、BINOL、Ph₃As=O の3成分に関する比率の検討を行った結果、Scheme 1 に示すようなモノメリックな触媒を活性種とする反応機構を提唱するに至った。また、観測された不斉増幅はヘテロキラル錯体種の生成が関与していることが示唆された(2章を参照)。

Table 1. Representative Examples of Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-(*S*)-BINOL-Ph₃As=O Complex

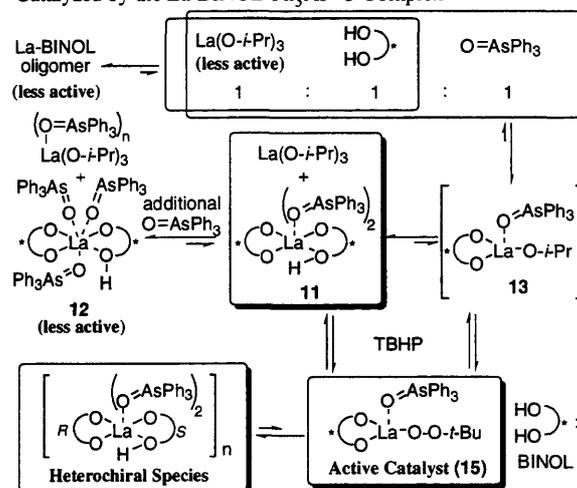
entry	enones	R ¹	R ²	epoxy ketones	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	1a	Ph	Ph	2a	0.25	99	96
2 ^b	1a	Ph	Ph	2a	3	97	89
3	1b	<i>o</i> -MOMO-C ₆ H ₄	Ph	2b	4	91	95
4	1c	Ph	<i>i</i> -Pr	2c	1.5	95	94
5	1d	CH ₃	Ph	2d	6	92	>99
6 ^c	1d	CH ₃	Ph	2d	96	83	94
7 ^d	1d	CH ₃	Ph	2d	6	92	93
8	1e	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	2e	1.5	98	92
9	1f	CH ₃	C ₅ H ₁₁	2f	1.5	89	95
10	1g	<i>i</i> -Pr	Ph	2g	8	72	95
11	1h	<i>t</i> -Bu	Ph	2h	7	94	98
12	3	Ph	CH=CHC ₃ H ₇	4	3	95	96

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol). ^b 1 mol % of the catalyst was used. ^c 5 mol % of the Yb-(*R*)-3-hydroxy-methyl BINOL (1:1) complex was used. ^d 5 mol % of the La-(*R*)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex was used.

Figure 1. X-Ray Structure



Scheme 2. Proposed Mechanism for the Epoxidation of Enones Catalyzed by the La-BINOL-Ph₃As=O Complex

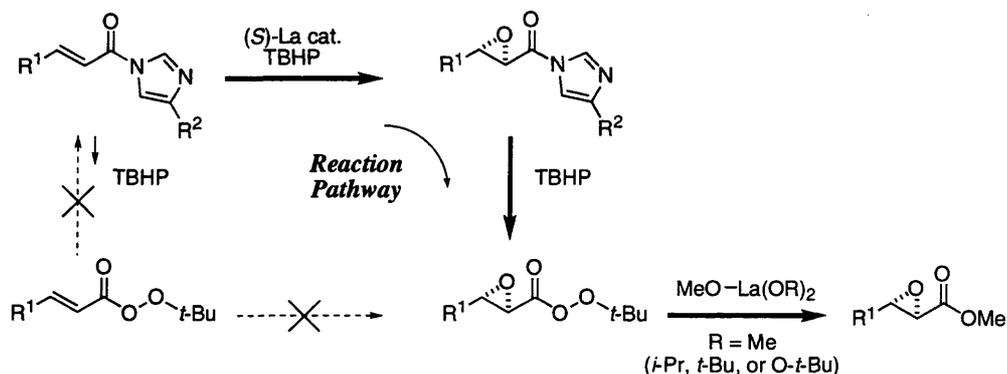


2. α,β-エポキシエステルの触媒的不斉合成 (第4章)

α,β-不飽和エステルの触媒的不斉エポキシ化反応は、これまでに salen-Mn 錯体を用いる例、キラルケトンを用いる例が報告されていたが、低反応性の問題、α,β位以外にオレフィンが存在する基質や、分子内にケトンを持つ基質は利用できない等の基質一般性の問題を残していた。そこで、これらの問題を解決するために、エノンの触媒的不斉エポキシ化反応において高い不斉触媒機能を示した La-BINOL-Ph₃As=O 錯体を用いて検討を行った。α,β-不飽和エステルそのものを用いた場合には、ほとんど反応が進行しなかったものの(5%, 90% ee: SM: ethyl cinnamate)、種々の活性アミドを基質として用いた検討を重ねる途上で、α,β-不飽和イミダゾリドを用いた

場合に極めて特徴的な反応が進行する事を見出した。その反応は Scheme 2 のようにまとめられる。つまり、触媒的不斉エポキシ化反応が進行した後、反応系中に存在する TBHP がイミダゾールと置換することで活性中間体 α,β -エポキシパーオキシエステルが生成し、原料消失後メタノールを反応溶液に添加することによりワンポット反応にて α,β -エポキシエステルが得られる。

Scheme 2. Unique Reaction Pathway of Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Imidazolides.

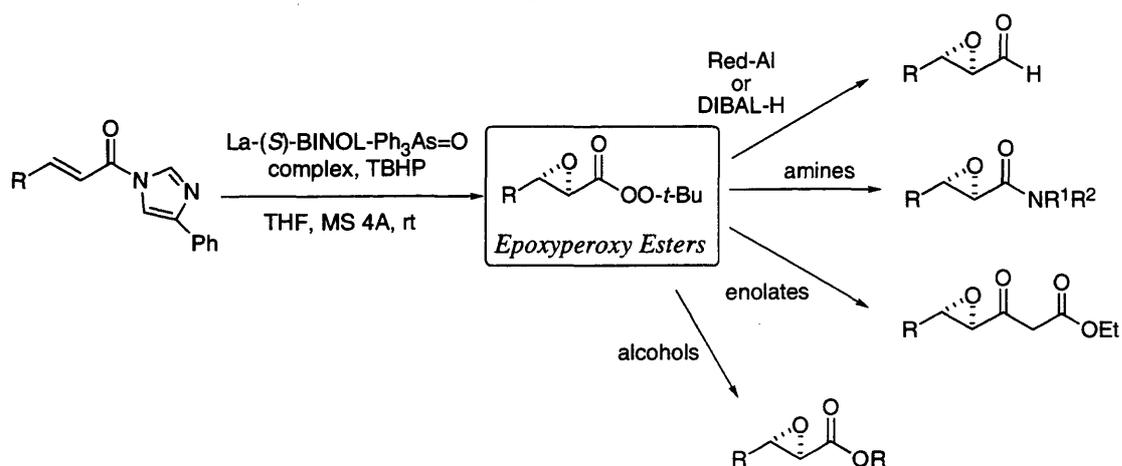


最も高い反応性、選択性を与えた 4-フェニルイミダゾールのアミドを用いて基質一般性の検討を行った結果、 β 位にアリール基を有する基質、 β 位にアルキル基を有する基質のいずれに関しても適用可能であることがわかった。他の触媒系と比べた場合に本触媒系が特に優れる点は、分子内に二重結合、ケトンを持つ基質に関しても適用可能であることがあげられる(Table 2, entries 7-10)。これらの基質は、salen-Mn 錯体を用いた場合には官能基選択性が問題となり、キラルケトンを用いた場合には基質自体が Oxone と反応して活性種を生成してしまうからである。さらに、中間体として生成するエポキシパーオキシエステルは、空気中でも安定に単離、保存ができ、有用合成中間体として利用可能である。アミンやエノラートと反応することで容易に炭素-窒素、炭素-炭素結合を形成し、また、Red-Al、又は DIBAL-H と反応することでアルデヒドへと効率的に変換可能であることがわかった。

Table 2. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides

Entry	R	Product	Time (h)	Yield (%)	ee (% ee)
1	Ph	26f 25a	3.5	86	92
2 ^a	Ph	26f 25a	12	73	85
3	4-Cl-C ₆ H ₄	26h 25h	5	91	93
4	4-Br-C ₆ H ₄	26i 25i	4	86	89
5	4-MeO-C ₆ H ₄	26j 25j	6	80	91

6		26k 25k	1	86	83
7		26l 25l	2	93	86
8		26m 25m	1.5	92	79
9		26n 25n	2	85	82
10		26o 25o	4	81	81
11		26p 25p	4	72	88
12		26q 25q	12	No Reaction	

^a 5 mol % of the catalyst was used.**Scheme 3.** Versatile Synthetic Intermediate: α,β -Epoxyperoxy Ester

3. α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応 (第5章)

α,β -エポキシアミド類は、 α,β -エポキシエステルと同様に高い合成化学的有用性を備えた化合物群であると考えられるが、光学活性 α,β -エポキシアミド類の不斉合成は、Sharpless 不斉エポキシ化反応を利用する多段階合成、Darzens 反応を用いた例、及び硫黄イリドを用いる当量反応が報告されるのみである。

ランタノイド-BINOL 錯体を用いて α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応に関する検討を行ったところ、Sm-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ 錯体を用いた場合に反応は最も効率的に進行し、極めて高いエナンチオ選択性にて α,β -エポキシアミド類が得られることを見出した(Table 3)。本反応は α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応の初めての成功例である。一般にアミド化合物は対応するエステル化合物よりも反応性が低く、分子軌道計算による LUMO エネルギーの値もその事実を支持した。反応性の逆転に関して種々検討を行ったものの、明確な説明は得られていない。しかしながら、触媒の熟成効果の検討から、触媒と α,β -不飽和エステルとの間に何らかの相互作用、又は反応の進行に望ましくない錯形成が起り、反応性の低下が引き起こされていることを示唆するデータが得られた (5-3を参照)。

Table 3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Various α,β -Unsaturated Amides

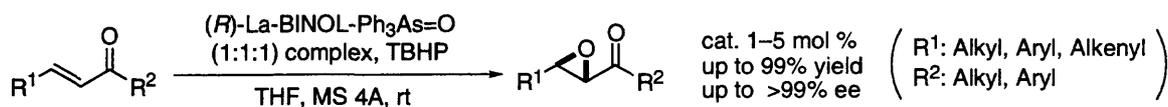
entry	substrate		conditions ^a	time (h)	yield ^b (%)	ee ^c (%)
	R ¹	NR ² R ³				
1	Ph(CH ₂) ₂	CH ₃ NH	37a A	8	99	>99
2 ^d			37a A	24	94	>99
3 ^{e,f}			37a A	24	91	97
4	Ph(CH ₂) ₂	BnNH	37c A	6	97	>99
5 ^d			37c A	24	82	99
6	Ph(CH ₂) ₂	AllylNH	37d A	4	95	98
7	Ph(CH ₂) ₂	cHexNH ^g	37e A	11	97	>99
8	Ph(CH ₂) ₂	<i>t</i> -BuNH	37f A	22	91	99
9	Ph(CH ₂) ₂	(CH ₃) ₂ N	37g A	3	96	99
10	Ph(CH ₂) ₂		37h A	4	94	>99
11	Ph(CH ₂) ₄	CH ₃ NH	37i A	8	81	>99
12	C ₃ H ₇	BnNH	37j A	9	94	94
13	cHex ^g	BnNH	37k A	12	90	>99
14	Ph	CH ₃ NH	37b A	24	89	>99
15			37b B	18	95	99
16 ^e			37b B	9	92	97
17	Ph	BnNH	37l B	18	91	>99
18	Ph	(CH ₃) ₂ N	37m B	9	96	>99
19	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37n B	20	94	99
20	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37o B	21	89	>99

^a Conditions: TBHP in decane was used. MS 4A was not dried. Condition B: TBHP in toluene was used. MS 4A was dried for 3 hours at 180 °C under reduced pressure. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC Analysis. ^d 5 mol % of the catalyst was used. ^e Ph₃P=O (30 mol %) was used as an additive. Dy was used as a central metal. ^f cHex = cyclohexyl

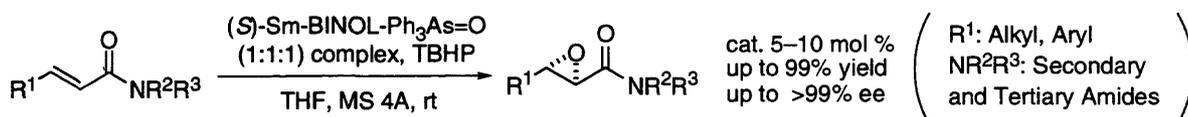
以上に示すように、ランタノイド-BINOL 錯体を用いたエノンの触媒的不斉エポキシ化反応に対して、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ を添加剤として加えることで反応性の大幅な改善を達成し、さらに種々の反応に関する詳細な検討を行うことで、 α,β -エポキシケトン、 α,β -エポキシエステル、 α,β -エポキシアミド、 α,β -エポキシアルデヒド、及び γ,δ -エポキシ β -ケトエステルの触媒的不斉合成法の開発に成功した(Scheme 4)。

Scheme 4. Catalytic Asymmetric Epoxidation Using Ln-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ Complex

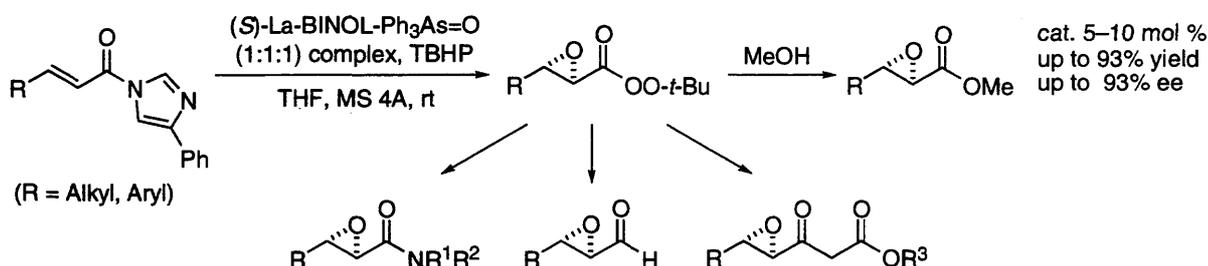
Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones



Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Amides



Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides



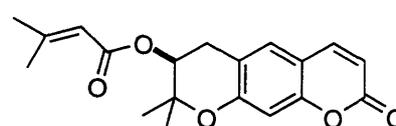
第2部 希土類錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の合成化学的応用

触媒的不斉反応に関する研究において、Practical、実用的、実践的 etc. といった単語をタイトルに入れ込んだ論文や発表をよく見かける。果たしてその定義はどこに有るのだろうか？「触媒回転が何万回転で、選択性がパーフェクトであることが実践的」と言う人もいるだろう。はたまた、「複雑な天然物の合成工程に組み込めるだけの実用性：つまり、合成初期段階においては大スケール反応へ適用可能であること、一方で合成終盤においては多彩な官能基が存在しても高い不斉触媒機能を発揮できること」と言う人もいるかもしれない。もちろん、両方を満たす場合は文句無しであろうが、筆者の個人的な見解では、触媒回転といった定量的な効率性は、後者の存在があった上で初めて議論すべき内容であると考えている。触媒的不斉合成という分野が、有機合成化学の基盤の上に存在することの意義を再確認するためにも、合成化学的応用を検討することは必要不可欠である。第2部においては、触媒的不斉エポキシ化反応の応用研究として、生物活性天然物、医薬品等の機能性分子の触媒的不斉合成、及びそのための方法論の構築に関して議論する。

第6章 Decursin類の触媒的不斉合成

6-1 (+)-Decursin について

(+)-Decursin (51) は 1969 年、佐野らによって *Angelica decursiva* Fr. et Sav. (Umbelliferae) の根より初めて単離された dihydropyranocoumarin であり、senecioidyl 基をそのエステル部分にもつ化合物である^{57a}。その後、*Angelica gigas* Nakai (Umbelliferae) の根から^{57b}、また *Peucedanum terebinthaceum* の実



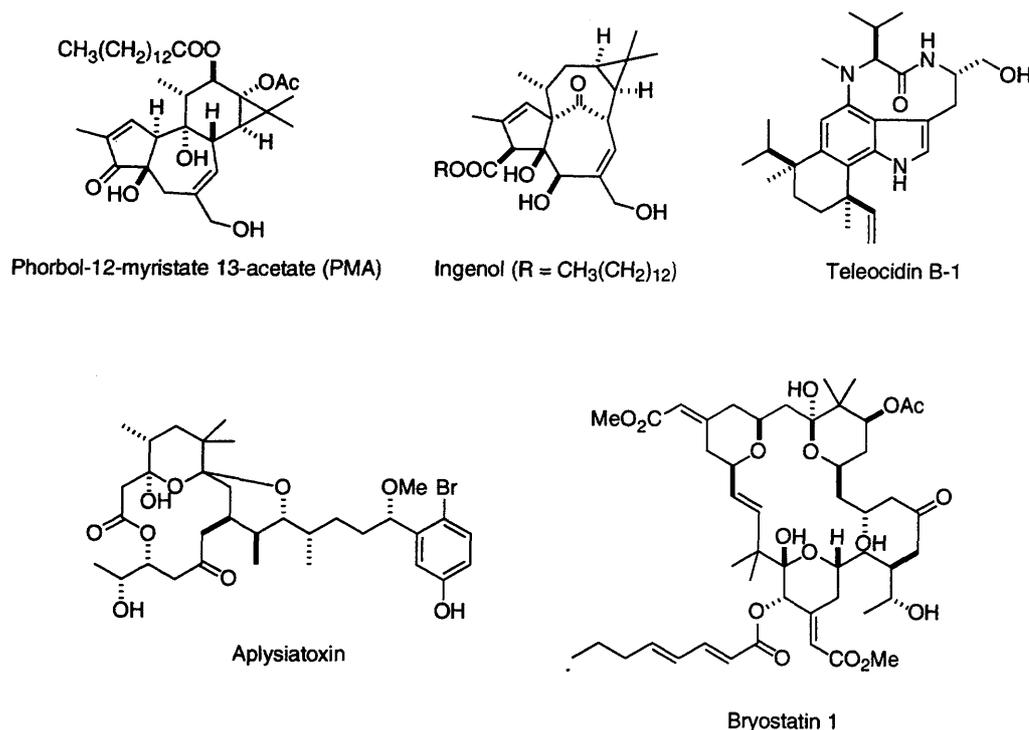
51: (+)-Decursin

などから^{57c}も単離されている。*Angelica gigas* Nakai の根は、韓国で使われている伝承薬で、貧血の治療や沈痛剤、強壯剤としての作用を持つ。1995年、Kimらは*Angelica gigas* Nakai の根が細胞毒性作用を持つことを報告した^{58a}。翌年、彼等はその細胞毒性がその根の主要成分である(+)-Decursinに由来していることをつきとめ、その生物活性について報告している^{58b}。その結果、(+)-Decursinは様々な人癌細胞に対して細胞毒性を示す一方で、正常細胞には比較的低毒性であることが見出され、さらに *in vitro* において Ca^{2+} 、および phosphatidylserine 存在下プロテインキナーゼ C(PKC)を活性化させることがわかった。

PKCは1977年、西塚らにより同定されたカルシウムおよびリン脂質依存性セリン/スレオニンたんぱく質リン酸化酵素であり⁵⁹、細胞内情報伝達系に関与する酵素として生化学的な注目をあびる一方で、Phorbol ester類などの発癌プロモーターの細胞内レセプターでもあることから、抗癌剤のターゲットとしての期待がもたれている。現在、生体内において正常細胞が癌細胞へと変化する過程、いわゆる発癌は大きくわけて三つ 1) 化学発癌、2) ウイルス発癌、3) 放射線発癌に分類されている。化学発癌のメカニズムには二つの段階があることが提唱されており、その前段階をイニシエーション、後段階をプロモーションと呼んでいる。イニシエーションの段階に働く化学物質を発癌イニシエーターといい、ベンゾピレンがよく知られており、DNAを修飾して突然変異を起こさせる。一方プロモーションの段階に働く化学物質を発癌プロモ-

ターと呼び、自身には発癌性はないもののイニシエーションを既に受けた細胞に作用し腫瘍を生成させる。PKC の活性化剤は、発癌という観点から考えると2つのタイプに分けることができる。ひとつには PMA に代表される Phorbol ester 類、アミノ酸由来の Teleocidin 類、Aplysiatoxin、Ingenol などの発癌プロモーターがある。そしてもう一つには Bryostatin 類のように PKC の活性化能をもちながら上に述べたような発癌プロモーターとは対照的に“抗癌作用”をもつものである。実際、Bryostatin 1 は様々な癌に対する治療薬として臨床試験が行われている⁶⁰。

Figure 6-1. Representative PKC Activators

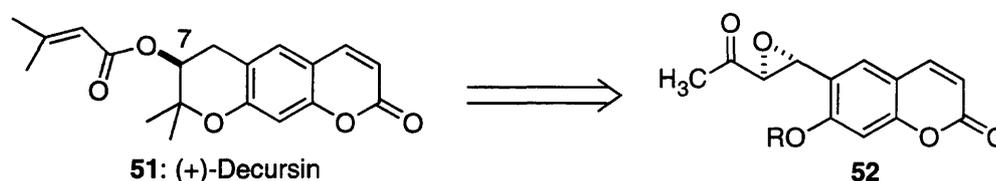


(+)-Decursin は弱いながらも癌細胞に対して選択的にその細胞毒性を示し、また PKC の活性化作用を有することから、その生物活性は Bryostatin 類と類似している。しかしながら(+)-Decursin の生物活性に関する詳細な研究は現在までに行われておらず、PKC の活性化メカニズムのみならず、その結合部位が Phorbol ester 類、Bryostatin 類など同一であるのかも未だ調べられていない。また、構造活性相関に関する系統的な研究もされておらず、現段階ではエステル部分を除いたアルコール体ではその細胞毒性作用を示さなくなることから、senecioyl 基部位の重要性のみが示唆されている^{58b}。さらに Figure 6-1 に示すように現在知られている外来性の PKC 活性化剤は非常に複雑な構造をもつものが多いが、(+)-Decursin のもつシンプルな構造は構造修飾を容易にし、様々な類縁体の化学合成が可能である。また、ここに述べた生物活性作用以外にも、(+)-Decursin が抗ヘリコバクターピロリ活性を有することなども報告されている^{58c}。これらの多様な生物活性にもかかわらず、(+)-Decursin の不斉合成法は全く報告されていない^{61,62}。そこで、(+)-Decursin 及びその類縁体の効率的合成法の開発により、生物有機化学および創薬化学研究への展開を目指し、触媒的不斉エポキシ化反応を用いる(+)-Decursin 類の効率的触媒的不斉合成にとりかかった。

6-2 (+)-Decursin 類の合成計画

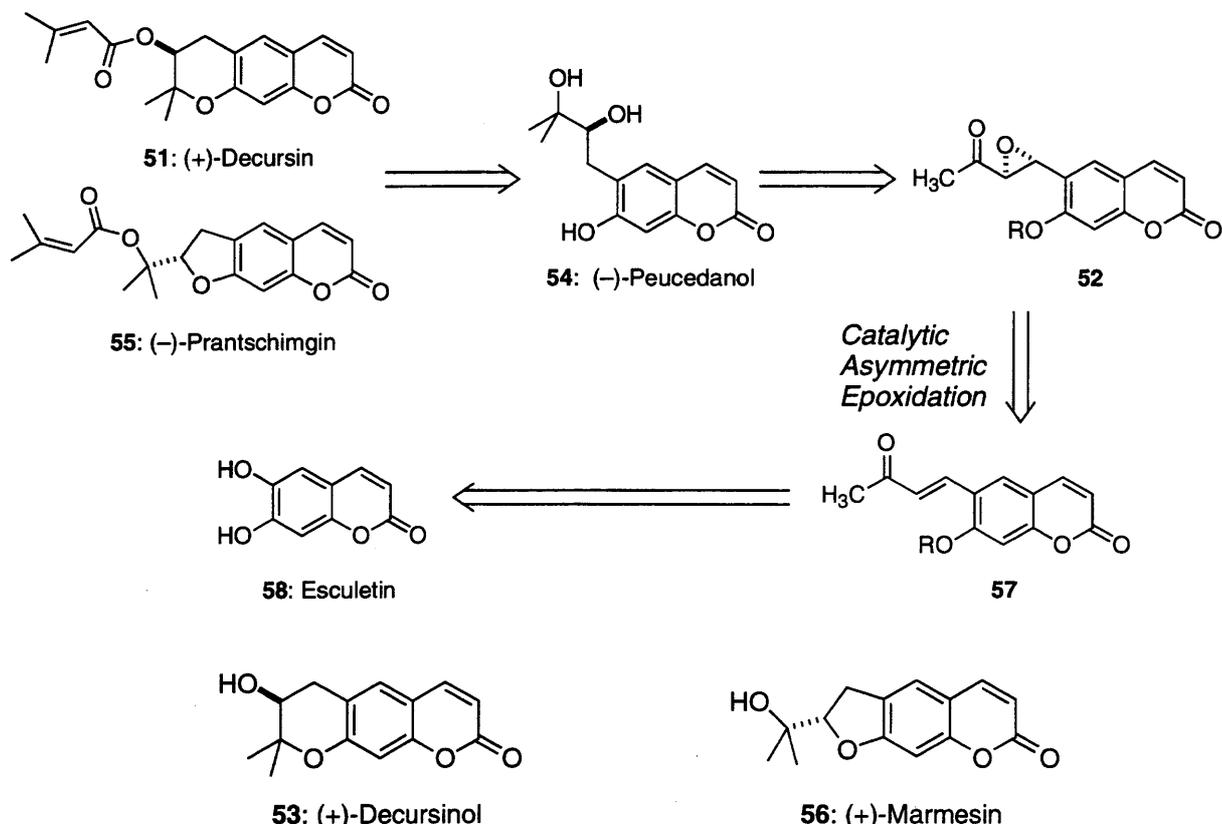
生物有機化学、そしてその延長線上に位置する創薬化学を念頭においた合成であることを考慮すると、様々な類縁体へ容易に誘導できる多様性を備え、それぞれを光学活性体として大量に供給できる合成法であることが要求される。また、合成ルートの全体的な効率性、つまりアトムエコノミーに優れたルートを設定することが重要な課題となる。(+)-Decursin を触媒的不斉合成するにあたり、7位の不斉中心の高立体選択的構築が一番の課題となるわけだが、エノンの触媒的不斉エポキシ化反応により7位に酸素官能基を導入することを考えると、(+)-Decursin の構造から **52** のようなエポキシケトンがその重要中間体として設定でき(Scheme 6-1)、立体選択的に導入したエポキシドを還元的に開環することで、目的の位置に酸素官能基を導入することが可能であると考えられる。

Scheme 6-1.



Scheme 6-2 に触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程として利用する合成計画を示す。**51** のエステル部分を切断したアルコール体(+)-Decursinol (**53**)^{58a,b, 63}は Pd 触媒を用いた分子内閉環反応⁶⁴を用いることで **54** のようなトリオール体 (-)-Peucedanol⁶⁵より誘導できると考えられる。この際、**54** の2級水酸基より閉環反応が進行した場合、dihydrofuran 骨格を有するクマリン系化合物である(-)-Prantschimgin (**55**)および(+)-Marmesin (**56**)⁶⁶にも同一の中間体より誘導できる。閉環反応の共通中間体である **54** は重要中間体となるエポキシケトン **52** のメチル化、エポキシドの開環により合成できると考えられ、また **52** は対応するエノン体 **57** の触媒的不斉エポキシ化反応により立体選択的に合成できると考えた。エポキシ化反応の基質 **57** は市販の Esculetin (**58**)より合成できると考えた。

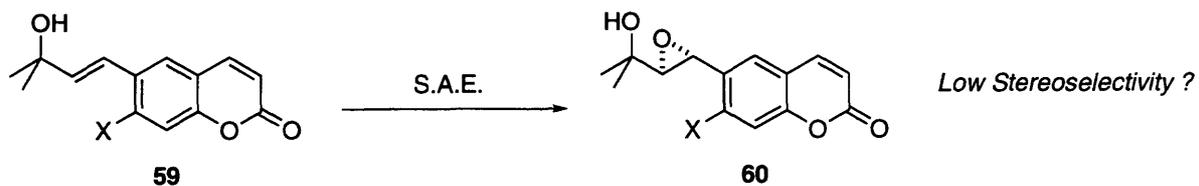
Scheme 6-2. Retrosynthetic Analysis of (+)-Decursin (51) and (-)-Prantschimgin (55) Using Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones



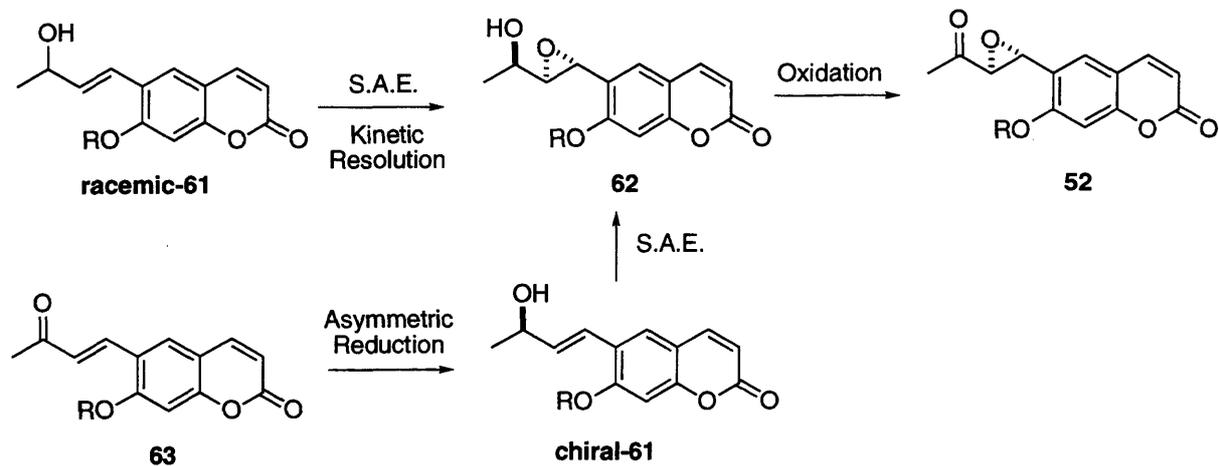
これらの合成中間体をその他の方法で光学活性体として合成する方法もいくつか考えられる (Scheme 6-3)。まず 3 級のアリルアルコール **59** から Sharpless の不斉エポキシ化反応により合成する方法があげられる [Scheme 6-3 (a)]。しかし一般に 3 級アリルアルコールに対して本方法は高い不斉誘起を達成することが難しいことが知られておりこの系には適していないと考えられる⁶⁷。一方で 2 級アルコール体 **61** に対し不斉エポキシ化を行い、その後 **62** をケトンに再酸化する方法も考えられるが、アルコール体がラセミ体の場合は不斉反応が速度論的分割になるため収率の面で問題が生じる。この問題を回避するために **63** のケトンを不斉還元して光学活性な **61** を得た後に反応を行うことも可能であるが余分な工程数が必要となる [Scheme 6-3 (b)]。また 3 環性化合物 **64** のオレフィンを不斉エポキシ化する方法も考えられるが、その際クマリン環のオレフィンとの選択性で問題が生じる [Scheme 6-3 (c)]。実際、我々の合成の後に、Han ら^{61a}、Kim ら^{61b} により達成された全合成では、Jacobsen-Katsuki エポキシ化反応が利用されている。Han らの合成ルートにおいては、上記の問題を懸念し、2 環性化合物の段階で不斉エポキシ化反応を行い、その後ラクトン環を構築している。しかし、その閉環効率は収率 40% と非常に悪い。一方で Kim らは、3 環性化合物 **64** を基質としており、Jacobsen-Katsuki 不斉エポキシ化反応における官能基選択性は問題にならないことがわかっているが、基質合成の効率に問題があることが欠点としてあげられる。これらのことを考慮すると、エノンのエポキシ化反応による酸素官能基導入がその他に想定できる不斉エポキシ化反応を利用する合成ルートと比較して無理の少ない方法であることがわかる。これらの計画に基づき、(+)-Decursin 並びにその類縁体の触媒的不斉合成を行った。

Scheme 6-3. Alternative Synthetic Pathways

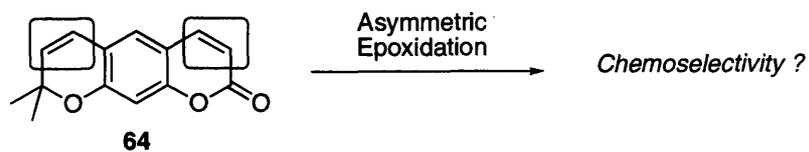
(a) Sharpless Asymmetric Epoxidation of *tert*-Allylic Alcohol **59**



(b) Sharpless Asymmetric Epoxidation of *sec*-Allylic Alcohol **61**

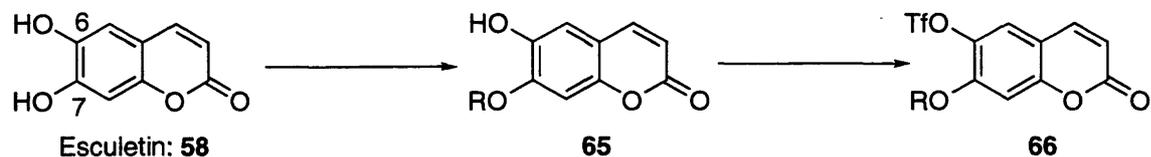


(c) Asymmetric Epoxidation of **64**



6-3 触媒的不斉エポキシ化反応の基質の合成

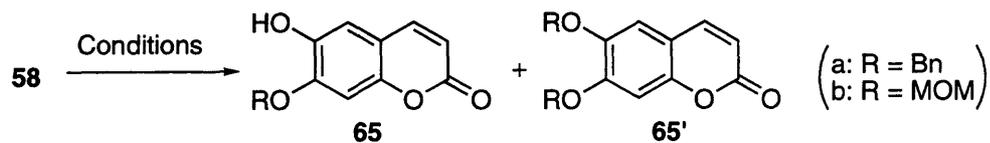
6-3-1 フェノール性水酸基の選択的保護、トリフレートへの変換



エポキシ化反応の基質となるエノン **57** を合成するにあたり出発物質として市販の esculetin (6,7-dihydroxycoumarin) (**58**)を選択した。**58** は安価な原料より1工程にて大量合成が可能であることが報告されている⁶⁸。クマリン環の6位にエノン部分を導入するためには、7位の水酸基を選択的に保護する必要がある。将来的に6位に側鎖を導入し官能基変換を行った後に保護基を除去することを考えて、選択する保護基としては塩基性条件に安定な Bn 基、MOM 基を選択した。

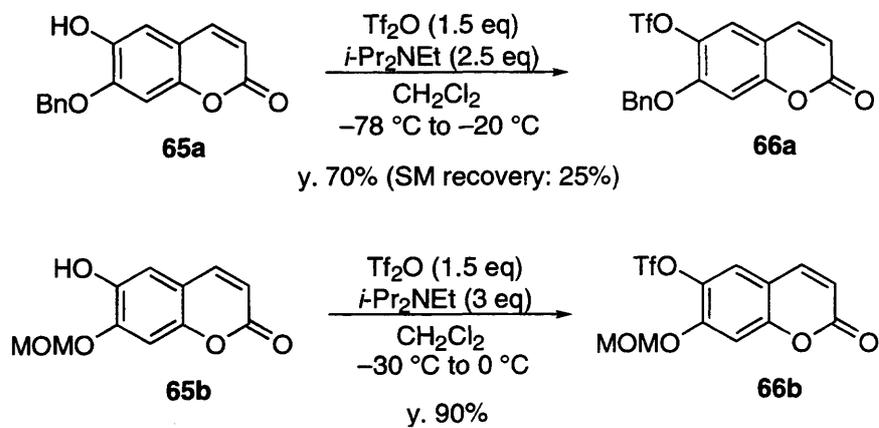
まず、Bn 基の検討を行った。**58** に対し BnBr を1当量、塩基として K_2CO_3 を用いて DMF 中 0 °C から室温にて反応を行った。反応は約1日で終結し、7位のみ保護された **65a**、両方の水酸基が保護された **65a'** の混合物が得られた(yield of **65a**: ~75%, **65a**:**65a'** = ~3:1)。7位の水酸基が優先的に反応する理由としては、両水酸基の酸性度の違いで説明できると思われる⁶⁹。電子求引性の環状エノンのパラ位に位置する7位の水酸基は6位の水酸基より酸性度が高いことが予想され、低温条件下、 K_2CO_3 のような比較的弱い塩基により選択的に7位の水酸基が脱プロトン化され、生じたアルコキシドが BnBr と反応したと考えられる。しかし **65a** は極めて溶解性が低く、取り扱いが非常に困難であった。そこで、より溶解性が高いと予想される MOM 基に関して検討を行った。まず初めに一般的な条件である MOMCl, diisopropylethylamine, CH_2Cl_2 の条件にて反応を行ったが、主に得られたものは両方の水酸基が保護された **65b'** であった。そこで、一般的に用いられる条件ではないものの、Bn 基の場合に選択性が観測された無機塩基を用いて反応を行ったところ、この場合には Bn 基の場合と同様に室温にて良好な選択性が得られた。**65b** の溶解性が **65a** に比べて高かったことから MOM 基においてより詳細な検討を行うこととした。無機塩基の種類 (Li_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3)、試薬の当量、反応温度についてについて詳細な検討を行ったところ DMF 中 (0.2 M)、-20 °C にて MOMCl を2当量、 K_2CO_3 を1.5当量を用いる条件にて収率 85%で目的物 **65b** が得られた(Table 6-1)。得られた **65a**、**65b** に対し6位の水酸基をトリフレートに変換して **66a**、**66b** をそれぞれ得た(Scheme 6-4)。

Table 6-1. Selective Protection of **58**

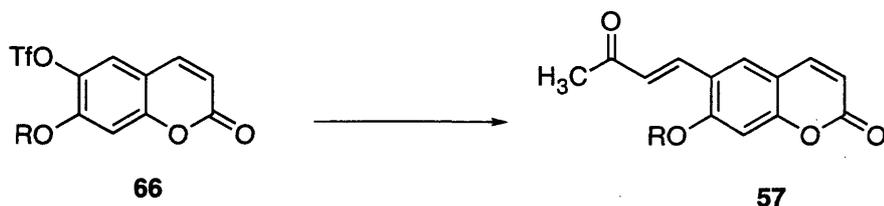


entry	conditions	R	time	65	65'	58
1	BnBr (1 eq), K ₂ CO ₃ (1 eq) DMF, 0 °C to rt	R = Bn	24h	Yield of 65a . ~75% (65a : 65a' = ~ 3 : 1)		
2	MOMCl (1 eq), (<i>i</i> Pr) ₂ NEt (2 eq) DMF, -40 °C	R = MOM	1 h	25%	34%	30~40%
3	MOMCl (2 eq), K ₂ CO ₃ (1.5 eq) DMF, -20 °C	R = MOM	14 h	85%	7%	8%

Scheme 6-4.

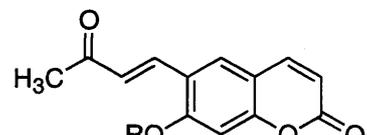


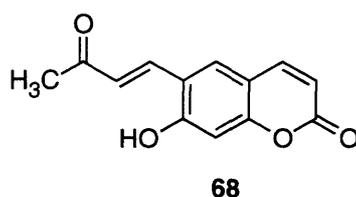
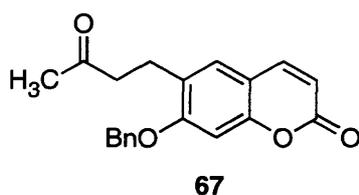
6-3-2 Heck 反応、Stille Coupling 反応によるエノン部分の構築



まず、1工程にてエノン部分を導入するルートとして **66** とメチルビニルケトン(MVK)との Heck 反応の検討を行った。基質としては **66a**(R = Bn)、**66b**(R = MOM)の双方を用いた。Table 6-2 に代表的な結果を示す。**66a** に対して塩基として NEt₃、リガンドとして PPh₃ を用いると、反応性は高いものの **67** のような副生成物が得られた。AsPh₃ をリガンドに用いると **67** は得られなかったものの反応性が非常に低く、途中で反応は停止した。塩基を無機塩基に変えたところ **67** の生成は完全に抑えられた。しかしこの場合には、トリフレートがフェノールへ分解した **65a** が副生成物として同時に得られ、また触媒量を下げると収率が低下することがわかった。また基質として **66b** を用いた場合には、**65b** の副生に加え **58, 68** が副生成物として得られ満足の良い結果を得るにいたらなかった。

Table 6-2. Examination of Heck Reaction

		Pd cat., ligand base (1.5 mol eq)				
66		MVK (2 ~ 4 eq)		DMF, 80 °C		
						
				R = Bn: 57a R = MOM: 57b (= 7)		
entry	R	conditions (mol %)	base	time(h)	yield(%)	by-products
1	Bn	Pd (OAc) ₂ , (50) PPh ₃ (100)	NEt ₃	2	72	67
2	Bn	Pd (OAc) ₂ , (50) AsPh ₃ (100)	NEt ₃	30	30	—
3	Bn	Pd (OAc) ₂ , (50) PPh ₃ (100)	K ₂ CO ₃	2	80	65a
4	Bn	Pd (OAc) ₂ , (25) PPh ₃ (62.5) hydroquinone (50)	K ₂ CO ₃	5	48	65a
5	MOM	Pd (OAc) ₂ , (33) PPh ₃ (80) hydroquinone (50)	K ₂ CO ₃	5	~30	58, 65b, 68

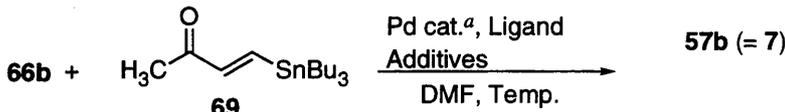


67 が得られた理由としては、パラジウムと NEt₃ により生成したパラジウムヒドライド種がエノンと反応して生成したと考えられる。トリフレートからフェノールへの分解は一般に高温での反

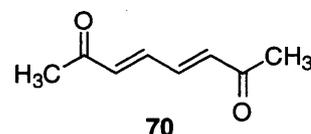
応において起こることが知られているが、NEt₃ を用いた時は起こらなかったこと、無水条件においても得られてきたことから、無機塩基により促進されている副反応と考えられる。58, 68 は一般に塩基性条件に安定な MOM 基の脱保護により副生している。この生成に関する理由は現在のところわかっていない。

Heck 反応において満足のいく結果が得られなかったことから、次に Stille Coupling 反応についても検討を行った。基質 66b に対し 69 のようなアルケニルスタナン⁷⁰ を用いて反応を行った (Table 6-3)。Pd 触媒に対し、リガンドとして Ph₃As、LiCl 存在下反応を行った。しかし反応性は低く、温度を上げるに従い Heck 反応の時と同様にトリプレートの分解が起こり、また 70 のような副生成物も単離された (entry 1)。Stille Coupling 反応は CuI 存在下反応を行うと反応が加速することが知られている。そこで触媒量の CuI を添加して反応を行ったところ確かに反応性の向上が観測された。しかし CuI を 1 当量まで増加させた場合には反応はほとんど進行しなかった。最終的に 69 を過剰に用いた場合に 42% まで収率は向上したものの (entry 4)、Pd 触媒を 25 mol % も使用しており、さらに毒性の高いアルケニルスタナンを過剰に用いる等の多くの問題点があることから別法による合成を試みた。

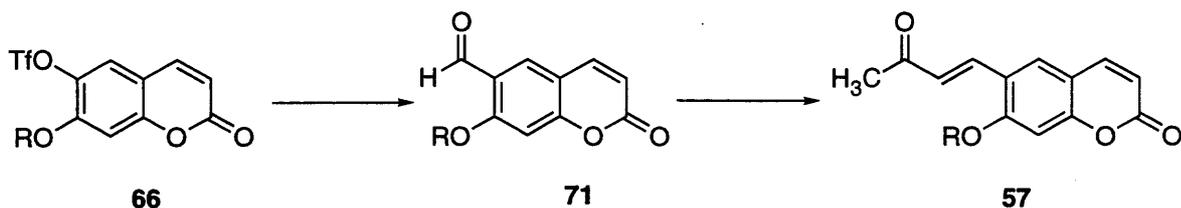
Table 6-3. Examination of Stille Coupling

					
entry	conditions (mol %)	additives (mol %)	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	Pd cat.(25) AsPh ₃ (50), 69 (1.5 eq)	LiCl (2 eq)	rt to 40 °C	20	~30
2	Pd cat.(25) AsPh ₃ (50), 69 (1.5 eq)	LiCl (2 eq) CuI (25)	30 °C	24	31
3	Pd cat.(25) AsPh ₃ (50), 69 (1.5 eq)	LiCl (2 eq) CuI (100)	30 °C	24	trace
4	Pd cat.(25) AsPh ₃ (50), 69 (2.5 eq)	LiCl (3 eq) CuI (25)	30 °C	24	42

^a 12.5 mol % of Pd₂(dba)₃·CHCl₃ was used.



6-3-3 一酸化炭素挿入反応を用いるエノン部分の構築



66 を基質として用いて炭素鎖を導入することを考えると、一酸化炭素を挿入することでカルボニル基を導入することができればその後のエノンへの変換も容易である。そこで還元剤存在下で挿入反応を行い1工程でアルデヒド体 **71** へ変換する検討を行った。通常、Pd 触媒をもちいるホルミル化反応では HSnBu_3 を還元剤として用いる⁷¹。しかし常圧において反応を行ったところ反応は全く進行しなかった。還元剤の検討を行った結果 HSiEt_3 を還元剤として用いると反応が進行することがわかり、 HSiEt_3 を用いて詳細な検討を行うこととした(Table 6-4)。常圧で反応を行うと **72b** のような還元体が主に得られたことから(entry 1)、基質 **66** の Pd への酸化的付加の後の一酸化炭素の挿入の段階が HSiEt_3 とのトランスメタル化より遅いことが予想されたため、まず HSiEt_3 をゆっくり滴下したが満足いく結果は得られなかった(entry 2)。そこで一酸化炭素の圧力を上げたところ **72b** の副生なく反応は進行した。触媒量も 5 mol %にまで減らしても問題なく反応は進行し収率 71%にて **71b** を与えた(entry 5)。

Table 6-4. Examination of Pd-Catalyzed Formylation

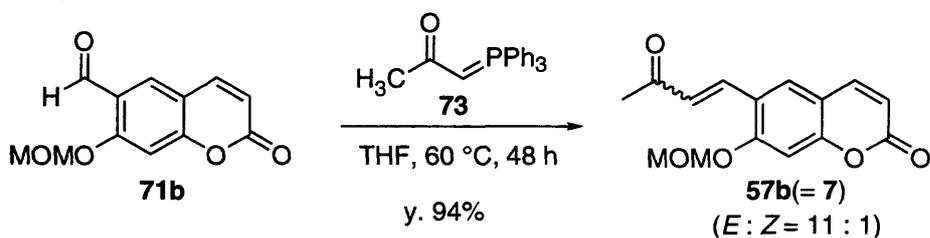
entry	conditions (mol %)	CO (atm)	time (h)	yield (%)	
				71b	72b
1	Pd cat.(20) dppp (30), HSiEt_3 (1.5 eq)	1	3	30	68
2	Pd cat.(20) dppp (30), HSiEt_3 (1.5 eq) ^a	1	6	Some other by-products	
3	Pd cat.(20) dppp (30), HSiEt_3 (3 eq)	15	2	82	—
4	Pd cat.(10) dppp (15), HSiEt_3 (3 eq)	15	5	78	—
5	Pd cat.(5) dppp (7.5), HSiEt_3 (3 eq)	15	5	71	—

^a HSiEt_3 was slowly added to the reaction mixture over 2h.

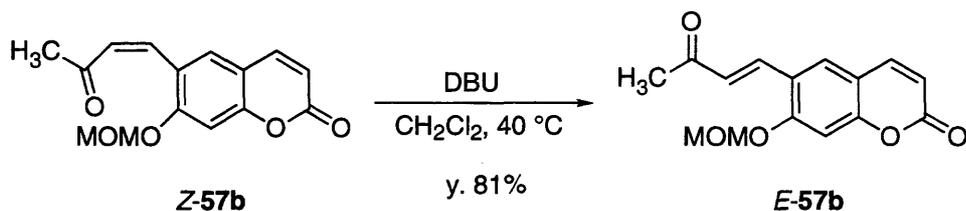
アルデヒド体 **71b** を収率よく得ることに成功したので、続いてエノン部位の構築を行った。**71b** から **57b**(= **7**)のエノン部分を作る方法としてはアセトンとのアルドール縮合、または Wittig 反応が考えられる。アトムエコノミーを考慮して、まずはアルドール縮合を検討した。しかし一般的な条件にて反応を行ったが、副生成物が多く、効率的に **57b** を得ることはできなかった。そこで次に Wittig 反応について検討を行った。既知の方法⁷²により大量に合成可能な Wittig 試

薬 **73** に対し、THF 溶媒中 60 °C にて **71b** を反応させたところ、反応性は高くないものの反応は円滑に進行し収率 94%にてエノン **57b** を $E : Z = 11:1$ の異性体混合物として得ることに成功した(Scheme 6-5)。Ph₃P=O が共生成物として生成するためにアトムエコノミーという点では問題があるものの十分に満足のいく結果が得られたことから本合成ルートを採用した。少量得られてくる Z 体の **57b** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて容易に E 体と分離精製することが可能である。得られた Z 体は種々検討をした結果、CH₂Cl₂ 中 DBU で処理することにより E 体に効率的に異性化できることがわかった(Scheme 6-6)。以上のように触媒的不斉エポキシ化反応の基質となるエノン **22** を大量に供給できる合成ルートを確認できた。そこで次に鍵反応である触媒的不斉エポキシ化反応の検討を行った。

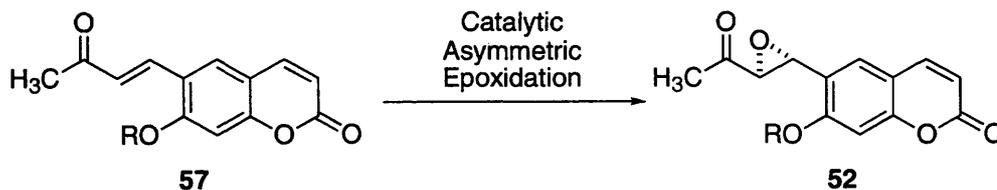
Scheme 6-5. Wittig Reaction



Scheme 6-6. Isomerization of Z -Isomer



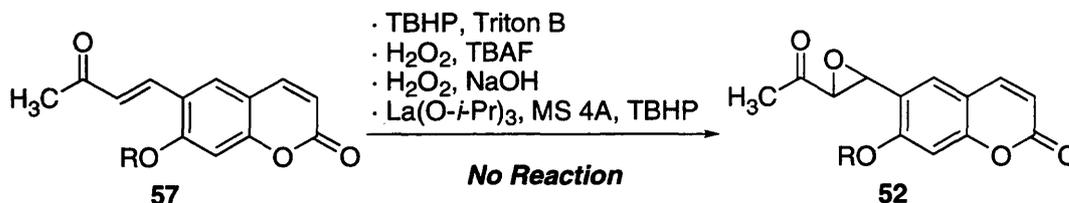
6-4 触媒的不斉エポキシ化反応の検討



6-4-1 一般的なエポキシ化反応条件での検討

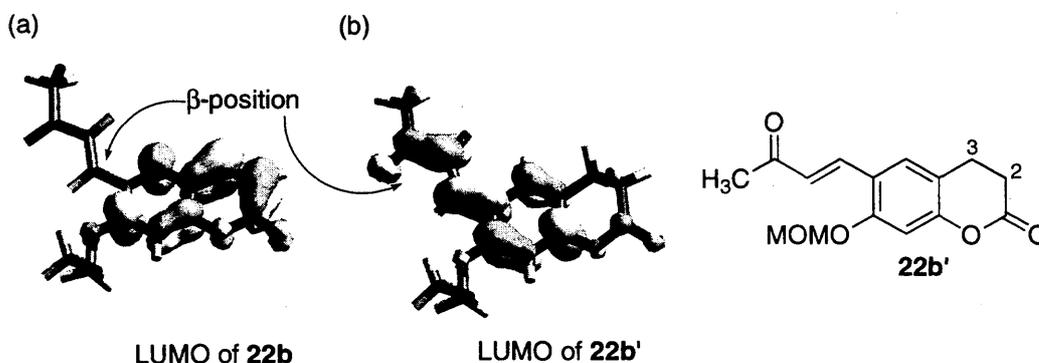
不斉触媒を用いる触媒的不斉エポキシ化反応の検討に先立ち、一般に知られているエポキシ化反応の条件にてラセミ体の合成の検討を行った。しかし様々な条件下反応を行ったがいずれの場合も反応はほとんど進行しなかった(Scheme 6-7)。

Scheme 6-7. Epoxidation of Enone **22** Using General Conditions



反応性の低い理由としては次のような理由が考えられる。エノンのエポキシ化反応は過酸化物の共役付加により進行することから、エノンのβ位の LUMO の軌道の広がりや反応剤の求核攻撃に大きく影響すると考えられる。そこで AM1 法により **57b** の LUMO の軌道計算を行った (Figure 6-2)。その結果、(a)に示すように **57b** のβ位には LUMO のローブの広がりは存在しないことがわかった。一方 2,3-ジヒドロ体 **57b'**における同様な計算結果を(b)に示す。これらの結果より、クマリン環のα,β-不飽和ラクトン部分の存在が反応性を大きく低下させている原因だと予測できる。

Figure 6-2. LUMOs of **57b** (a) and **57b'** (b)

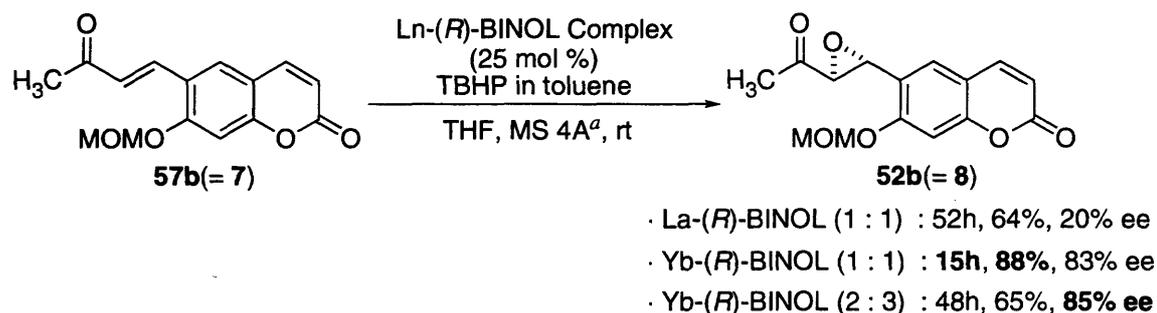


6-2-2 Ln-BINOL 錯体を用いる 57 の触媒的不斉エポキシ化反応の検討

57 は非常に反応性の低い基質であることがわかったが、当研究室において開発され、様々な改良の加えられた Ln-BINOL 錯体を用いることでこの問題は解決できるのではないかと考えた。なぜなら、本反応は中心金属のランタノイドと BINOL により構築される不斉空間内においてエノンと過酸化物の活性化、およびそれらの位置固定が同時に行われることにより、反応の加速、および極めて高い不斉誘起を実現していると考えられるからである。このような予想のもとに触媒的不斉エポキシ化反応検討を行った。

まず保護基として Bn 基をもつ 57a について検討を行ったところ、予想通り反応は進行した。しかしながら反応性は極めて低く、50 mol % の Ln-BINOL (1:1) 錯体 ^{26a} を用いた場合、反応時間 20 時間にて化学収率が 30% 程度でエポキシケトン 52a を与えた。一方で Yb-BINOL (2:3) 錯体 ^{26b} を用いた場合にはほとんど反応は進行しなかった。反応性の低さの原因として 57a の極めて低い溶解性が考えられたため、より溶解性の高い 57b (= 7) を用いて検討を行った (Scheme 6-8)。その結果、57b は 57a と比較して反応性は高く、25 mol % の Yb-BINOL (1:1) 錯体を用いた場合、化学収率 88%、不斉収率 83% ee にてエポキシケトン 52b (= 8) を与えた。また Yb-BINOL (2:3) 錯体を用いた場合には、反応性は低下するものの不斉収率 85% ee にて 52b を与えた ⁷³。

Scheme 6-8. Catalytic Asymmetric Epoxidation of 57b Using Ln-(R)-BINOL Complexes



^a MS4A was dried for 3 h at 180 °C under reduced pressure.

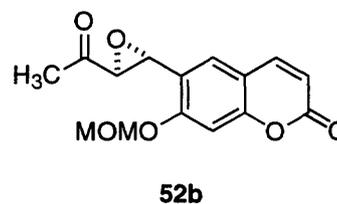
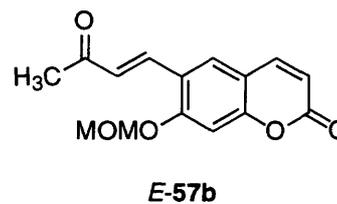
第 2 章にて議論したように La-BINOL 錯体に対して $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ または $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を添加すると反応性、不斉収率が大幅に上昇する。そこで 57b のエポキシ化反応に関して添加剤の効果を検討した。その結果を Table 6-5 に示す。25 mol % の Ln-BINOL 錯体を用いて Table 2-1 と同様な検討を行ったところ、添加剤を加えない場合と比較して触媒に対して 4 当量の $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を加えると反応性、不斉収率は大幅に向上し化学収率 98%、不斉収率 97% にてエポキシケトン 52b を与えた。加える $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ の量を減らしていくと化学収率、不斉収率はともに低下し、カルコン(1a)での検討で得られた傾向と同じものが得られた。一方、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ を添加した場合の結果を entry 7-10 に示す。この場合にも 1a の場合と同様に、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を用いた場合には添加量の減少に従い反応性、不斉収率は低下し、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ を用いた場合には添加量の増加に従い結果が良くなる傾向がより顕著にあらわれた。結果として、1 当量の $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ を添加した場合に化学収率 94%、不斉収率 96% ee にて 52b が得られた。過剰の $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ を添加した場合と比較して化学収率、不斉収率ともにわずかに低くなっているが合成化学的に十分満足のいく結果が得られたものと考えられる。さらに触媒量を 10 mol % にまで減らしても高い化学収率、不斉収率を維持した (entry 11)。

また **52b** の段階で再結晶により光学的に純粋な化合物にするために種々検討を行った。その結果、ヘキサン-アセトンより再結晶することで光学的に純粋な **52b** が得られることがわかり、一度の再結晶にて(+)-**52b** を再結晶収率 76%にて得ることができた。

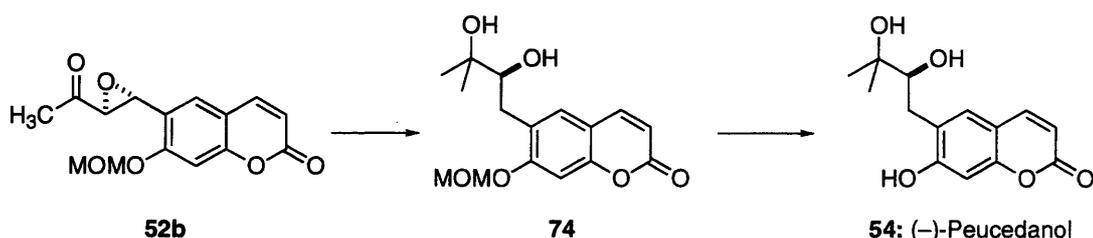
Table 6-5. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **57b** to Epoxy Ketone **52b** Using La-BINOL Complex

entry	<i>E</i> - 57b catalyst (mol %)	TBHP in decane (2 equiv)	catalyst, additive MS 4A ^a , THF, rt			yield (%)	ee (%)
			additives (mol %)	time (h)			
1	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (10)		-	24	trace	-	
2	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		-	25	28	20	
3	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ P=O (100)	2.5	98	97	
4	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ P=O (75)	4	91	97	
5	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ P=O (50)	4	82	93	
6	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ P=O (25)	4	89	91	
7	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ As=O (100)	25	55	75	
8	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ As=O (75)	12	56	91	
9	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ As=O (50)	6	88	95	
10	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (25)		Ph ₃ As=O (25)	2	94	96	
11	La-(<i>R</i>)-BINOL (1:1) (10)		Ph ₃ As=O (10)	5	90	93	
12	La(O- <i>i</i> -Pr) ₃ (10)		Ph ₃ As=O (10)	18	trace	-	

^a MS 4A was not dried (1000 mg/mmol).

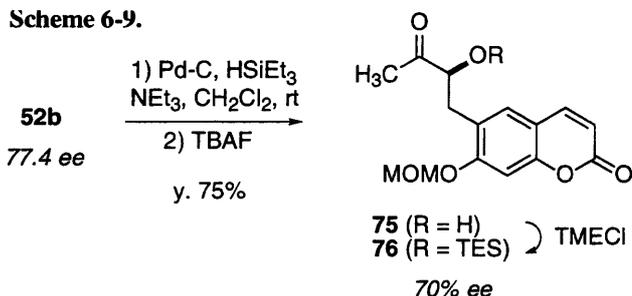


6-5 共通中間体(-)-Peucedanol (54)の合成

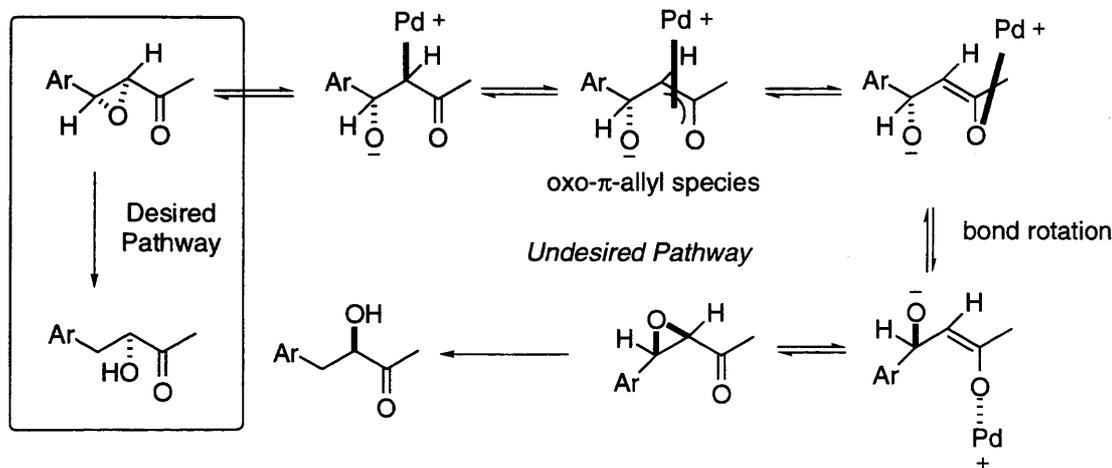


52b から 74 への変換は、(1) ケトンのメチル化、(2) エポキシドの位置選択的開環の2つの工程が含まれる。その順番に関しては条件により様々考えられるが、メチル化の際にエポキシドが反応してしまう危険性を考慮して、まず始めにエポキシドを開環するルートについて検討した。通常エポキシドの開環反応には LiAlH_4 や DIBAL などの還元剤を用いるが、52b の場合にはケトン、およびクマリン環上にエステルが存在するため、当然これらの条件は用いることができない。その他の条件を考えた場合、切断すべき炭素-酸素結合がベンジル位に位置していることから、Pd 触媒を用いて還元できるのではないかと考え検討を行った。ヒドリド源として水素を用いるとクマリン環の二重結合が還元されることが分かったため、ヒドリド源としては HSiEt_3 を用いることとした。Pd 触媒($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, Pd-C, Pd- CaCO_3 , Pd- BaSO_4 , Pd(OAc) $_2$)、溶媒(THF, CH_2Cl_2)、添加剤等を検討したところ再現性にやや問題があったものの、触媒量の Pd-C 存在下、 CH_2Cl_2 中、 NEt_3 , HSiEt_3 の条件にて反応は円滑に進行しアルコール体 75 を得ることに成功した(Scheme 6-9)。しかしながら、2級水酸基を TES 基で保護して 76 に変換した後、HPLC にて光学純度を調べたところ不斉収率の低下が観測された。このラセミ化の原因としては塩基性条件下による単純なラセミ化の可能性、並びに oxo- π -allyl palladium 中間体の形成に起因する可能性の二つが考えられる(Scheme 6-10)。

Scheme 6-9.

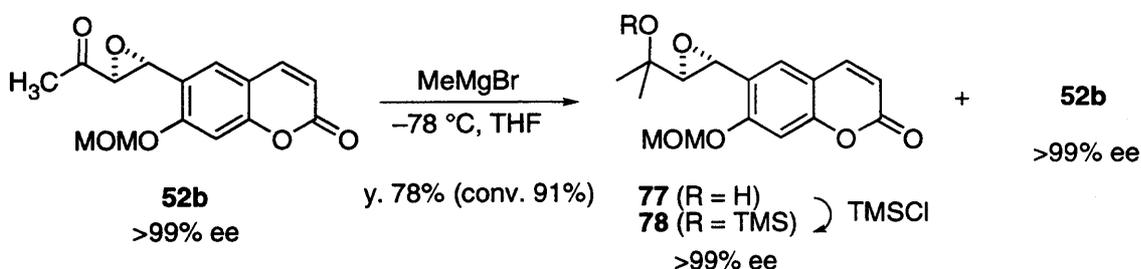


Scheme 6-10. Possible Mechanism of Epimerization via Oxo- π -Allyl Palladium Intermediate



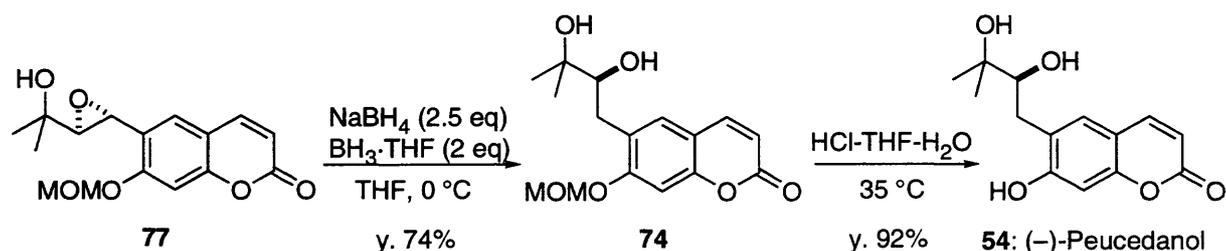
そこで逆の順番である (1) メチル化 (2) エポキシドの開環のルートについて検討を行った。メチル化を行う際に問題となるのは、エポキシドがメチル化の反応条件に安定であるか、また塩基性条件にてケトンの α 位のエピメリ化が起こらないかの2点があげられる。まずメチル化剤として MeLi を用いたところ、エポキシアルコール **77** は得られるものの、途中で反応は止まってしまい原料が回収された。原料が回収された原因としては、ケトンの α 位にあるメチル基の水素が MeLi と反応してエノラートが系中で生成し、それ以上反応が進行しなくなっているためと考えられた。そこで MeLi-CeCl₃ の条件にて反応を行ったが予想外に反応は全く進行しなかった。しかしながら、メチル化剤を MeMgBr に変えたところ反応は非常に円滑に進行し、収率 78%(conv. 91%)にて **77** を与えた(Scheme 6-11)。 **77** の光学純度は3級アルコールを TMS 基で保護して **78** に変換した後、HPLC にて確認した。その結果、反応途中でのエポキシケトン **52b**、およびエポキシアルコール **77** のラセミ化は全く起こっていないことがわかった。

Scheme 6-11. Methylation of 52b



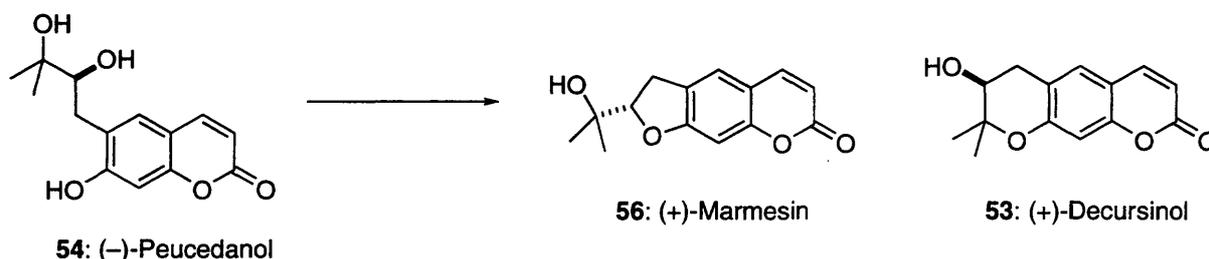
77 のエポキシドの位置選択的還元は、**52b** を用いた検討にて得た知見を参考に Pd 触媒を用いた開環反応を行った。しかし様々な条件を検討したものの反応性は低く効率的にジオール体 **74** を得ることはできなかった。そこで、その他の還元反応の条件を検討することとした。弱い還元剤である NaBH₄ は様々な Lewis 酸と共に用いることで、単独で用いた場合には還元できない様々な官能基を還元できることが知られている。NaBH₄ または LiBH₄ などの還元剤は B₂H₆ や BH₃·THF と共に用いることでエポキシドを還元することができ、その選択性はカルボカチオンをより安定化できる位置がヒドリドの攻撃をうける⁷⁴。ジオール体 **74** は **77** のベンジル位が還元された化合物であることから、本条件により選択性よく反応が進行すると予測された。種々検討を行った結果、THF 溶媒中 BH₃·THF 存在下、NaBH₄ にて還元反応を行うと、74%の収率で **74** が得られることがわかった。さらに **74** の MOM 基を酸性条件にて除去することでトリオール体 (-)-Peucedanol (**54**) ([α]_D²² -38.8° (EtOH), lit.⁶⁵ [α]_D²⁰ +31.2° (EtOH)) が得られた(Scheme 6-12)。

Scheme 6-12. Transformation of Epoxy Alcohol 77 to (-)-Peucedanol (54)



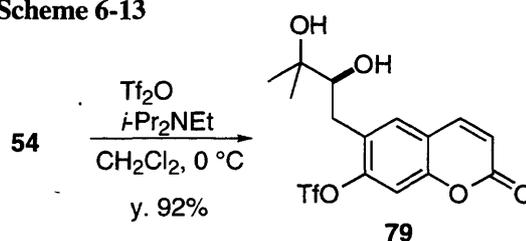
6-6 (+)-Decursin (51)およびその類縁体の触媒的不斉全合成

6-6-1 Pd 触媒を用いた5員環、および6員環の構築



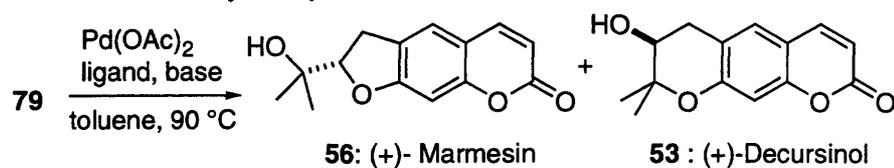
トリオール体 **54** のフェノール性水酸基を選択的にトリフレートに変換することにより閉環反応の基質 **79** を合成した (Scheme 6-13)。79 は光学的に純粋であることを HPLC により確認している。

Scheme 6-13

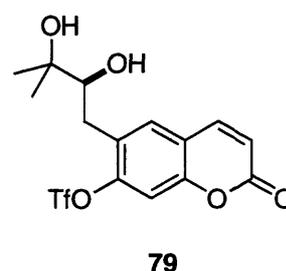


Pd 触媒を用いた分子内、または分子間でのアリールエーテル生成反応は Buchwald ら、Hartwig らの研究により一般的な有機合成法の一つとして定着している⁶⁴。分子内の炭素-酸素結合形成によりエーテル環を構築する反応の一般的な傾向をまとめると、(1) 5員環が最も構築されやすい、(2) 2級水酸基からの閉環よりも3級水酸基からの閉環のほうがより温和な条件にて反応が進行する、の2点があげられる。そのことから温和な条件で反応を行えば3級水酸基のみから反応が進行し6員環が形成され、より強い条件を用いると2級水酸基より反応が進行し、閉環しやすい5員環が生成するだろうと考えた。まずは Buchwald ら、Hartwig らの報告している条件を参考に **79** から直接5員環天然物と6員環天然物を、反応条件により作り分けることを目標に検討を開始した。検討の結果を Table 6-6 に示す。**79** を Buchwald らが報告している、2級水酸基からも反応が進行する比較的強い塩基を用いる条件にふしたところ、予想通り2級水酸基から反応は進行し5員環生成物 **56** を与えた。さらにこの条件においては6員環生成物 **53** の生成は全く確認できなかった。触媒量を 10 mol %にまで減らしても反応は円滑に進行し、収率 80%にて(+)-Marmesin (**56**)($[\alpha]_D^{23} +21.7$ (CHCl₃), lit.⁶⁶ $[\alpha]_D^{23} +20.3$ (CHCl₃))を与えた (entry 2)。続いて6員環生成物を得るために **42** に対して様々な条件を検討した。しかしながら反応の進行した場合には5員環生成物 **56** のみが得られ、6員環生成物 **53** を **79** から直接与える条件を見出すことはできなかった (entries 3-9)。そこで3級水酸基のみから反応が進行するように **79** の2級水酸基を保護してから閉環反応を行うルートに変更した。

Table 6-6. Pd-Catalyzed Cyclization of **79**



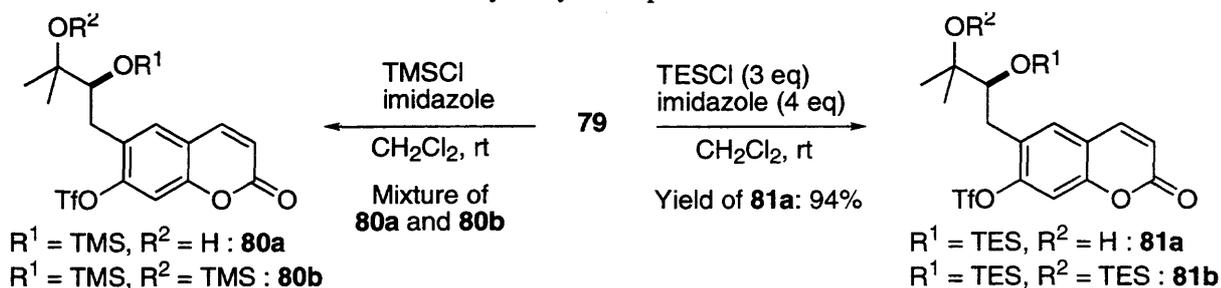
entry	conditions (mol %)	time (h)	yield (%)	
			56	53
1	Pd (25), DPPF (50), NaO- <i>t</i> -Bu (2 eq)	1	~80	0
2	Pd (10), DPPF (20), NaO- <i>t</i> -Bu (1.5 eq)	1	80	0
3	Pd (100), (<i>R</i>)- <i>tol</i> -BINAP (120), NaO- <i>t</i> -Bu (2 eq)	6	major	0
4	Pd (100), (<i>S</i>)- <i>tol</i> -BINAP (120), NaO- <i>t</i> -Bu (2 eq)	6	major	0
5	Pd (100), (<i>S</i>)- <i>tol</i> -BINAP (120), K ₂ CO ₃ (2 eq)	6	0	0
6	Pd (100), P(<i>o</i> -tolyl) ₃ (240), NaO- <i>t</i> -Bu (2 eq)	6	trace	0
7	Pd (100), P(2-furyl) ₃ (240), NaO- <i>t</i> -Bu (2 eq)	6	trace	0
8	Pd (100), DPPF (120), Cs ₂ CO ₃ (1.5 eq)	6	0	0
9	Pd (100), DPPF (120), K ₃ PO ₄ (1.5 eq)	6	0	0



一般に3級水酸基存在下、2級水酸基を選択的に保護することは難しいことではない。閉環反応の条件を考えると高温の塩基性条件であるため、保護基の選択としてはエーテル系の保護基が望ましいと考えられる。しかし、**79**の2級水酸基にMOM基、SEM基、PMB基などを塩基性条件で導入しようとしても反応性が極めて低く、逆にトリクロロアセトイミデートを用いる酸性条件によるPMB基の導入を行うと2級水酸基と3級水酸基との間の選択性が低く、それぞれが保護された化合物の混合物が得られた。

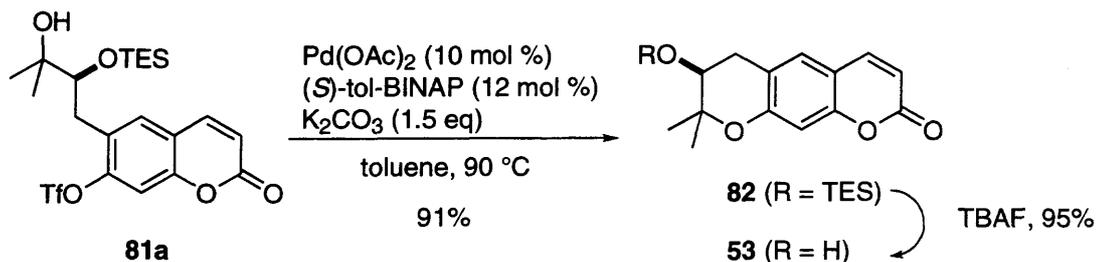
閉環反応が塩基性条件でかつ近傍に水酸基の存在する化合物であるため、シリル系の保護基を用いると反応溶液中でシリル基の転移が起こる可能性が懸念されたが、その場合にはさらに3級水酸基を保護した後に2級水酸基を適当な保護基に変換することも考慮に入れた上で検討することとした。まずはTMS基の検討を行った。反応は速やかに進行したが試薬の当量や温度を調節したものの**80a**のほかに両水酸基にTMS基がかかった**80b**が一部得られてきた。しかしながら明らかに2級水酸基が優先的に保護される傾向があったため、よりかさ高いTES基を用いることでこの問題は解決できるのではないかと考えた。実際に検討を行ったところ、わずかながら両水酸基の保護された**81b**が得られるものの**81a**が主生成物として高収率にて得られた (Scheme 6-14)。

Scheme 6-14. Selective Protection of *sec*-Hydroxyl Group of **79**



得られた **81a** を用いて 3 級水酸基のみが閉環しうる温和な条件にて反応を行ったところ、幸運なことにシリル基が転移することなく極めて高収率にて反応が進行した。Buchwald らの報告している条件ではリガンドとしてラセミ体の *tol*-BINAP を用いているが、条件検討の結果、(*S*)-*tol*-BINAP を用いた場合により効率的に反応が進行することがわかった。得られた 6 員環生成物 **82** の TES 基を除去することにより(+)-Decursinol (**53**) ($[\alpha]_D^{22} +6.8^\circ$ (CHCl₃), lit.⁶³ $[\alpha]_D^{22} +10.8^\circ$ (CHCl₃))を得ることに成功した(Scheme 6-15)。旋光度が文献値と比べて小さい値を示しているが、HPLC により **53** が光学的に純粋なものであることを確認している。

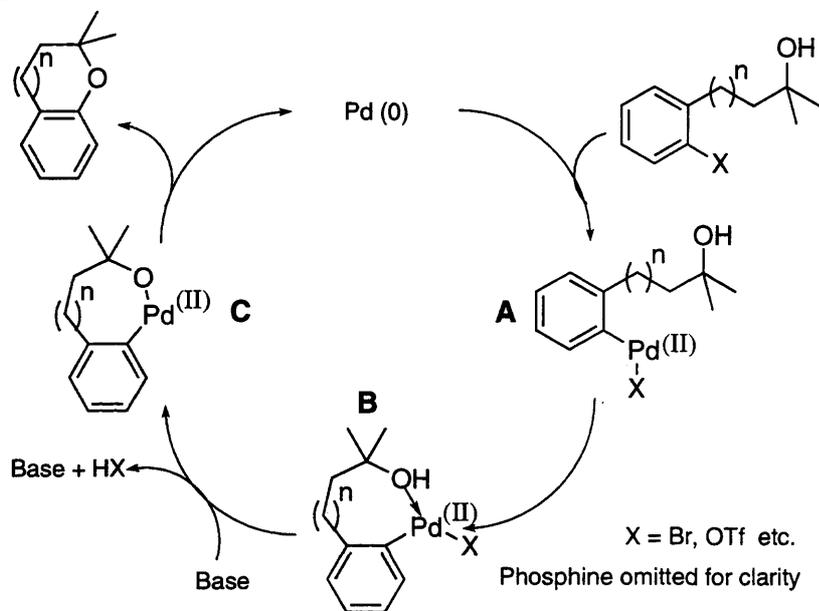
Scheme 6-15. 2-Steps-Transformation of **81a** to (+)-Decursinol (**53**)



6-6-2 閉環反応における選択性についての考察

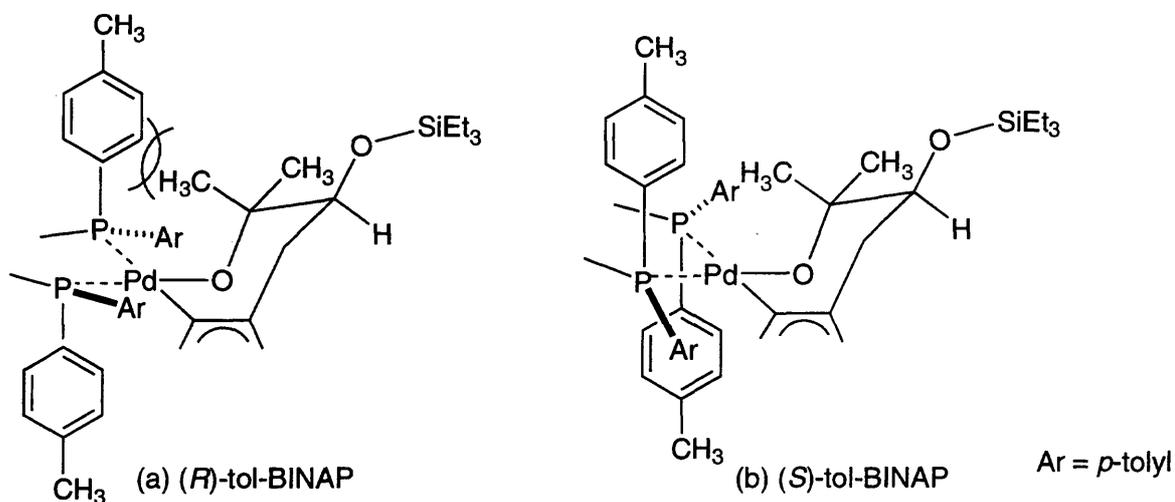
79 の閉環反応の際にどのような条件にて反応を行っても 5 員環生成物のみが選択的に得られ、6 員環生成物は全く得られなかった。先に述べたようにこの種の反応では、一般に 5 員環が最も形成されやすい。79 の閉環反応もこの一般則に従った結果選択性が発現したと思われる。Scheme 6-16 に提唱されている反応メカニズムを示す。基質の Pd(0) に対する酸化的付加により A が生成した後、塩基の存在下、水酸基の Pd への配位/脱プロトン化が起こり C のようなパラダサイクル中間体を形成する。そして基質が還元的脱離をすることでエーテル環が生成し、Pd(0) が再生し触媒サイクルが回っている。5 員環が優先的に生成する理由としてはパラダサイクル C の状態を考えたとき、6 員環パラダサイクルから 5 員環生成物が、7 員環パラダサイクルから 6 員環生成物が得られる。79 より形成されうる 6、7 員環パラダサイクル中間体の安定性が閉環の際の選択性に大きく寄与していると考えられる。

Scheme 6-16. Proposed Mechanism of Pd-Catalyzed Cyclization



また2級水酸基を TES 基にて保護した **81a** の閉環反応において(*S*)-tol-BINAP のときに円滑に反応が進行し、*R* 体を用いたときには反応が進行しにくい理由も次のように説明できると考えられる。**81a** が Pd に酸化付加することで生成するパラダサイクルは 7 員環構造を有する。7 員環は一般にねじれいす型、またはいす型配座が安定であるといわれており、かさ高い置換基である TES 基にて保護された水酸基がエクアトリアル位に出るようにパラダサイクルを形成すると考えると、(*R*)-tol-BINAP をリガンドとして用いた場合には Figure 6-3 (a)、(*S*)-tol-BINAP の場合には Figure 6-3 (b)のような構造をとっていると予想される。その時 (*R*)-tol-BINAP の場合には、Pd のアピカル位付近に張り出すメチル基とリン上の置換基である擬アキシアル位の tolyl 基との立体反発が大きい。一方(*S*)-tol-BINAP の場合には、近接するリン上の置換基は擬エクアトリアル位に張り出しているため立体障害は(*R*)-tol-BINAP の場合よりも小さい。そのため *S* 体の場合にのみパラダサイクルが速やかに形成され生成物を与えるものと考えられる。

Figure 6-3.

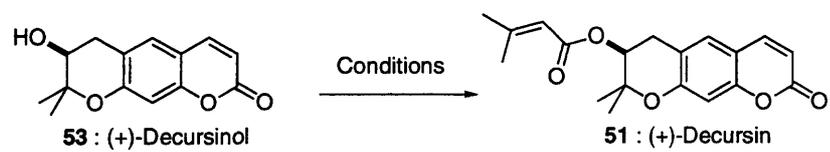


6-6-3 (+)-Decursin、(-)-Prantschimgin の触媒的不斉合成

得られたアルコール体(+)-Decursinol (**53**)および(+)-Marmesin (**56**)に対してエステル化を行った。まず、文献に記載の条件(ピリジン溶媒中 seneciyl chloride)⁶¹ではエステル化は進行しなかった。それぞれ2級水酸基、3級水酸基を有する**53**および**56**は立体障害が問題になる可能性のある基質であったため、エステル化を行う際にアルコール体を活性化させるような条件にて検討を行った。

まず2級水酸基を有する**53**を用いて検討を行った(Table 6-7)。*n*-BuLiにてリチウムアルコキシドへと変換することで基質の活性化を行おうとしたものの、目的物の他にクマリン環のカルボニル基に *n*-Bu 基の求核攻撃が起こったような副生成物が多く得られた。そこで求核性の低い LHMDS を活性化に用いたところ改善がみられ、さらに DMAP を添加して酸塩化物も同時に活性化することでさらに反応性は向上した。最終的には基質に対し5当量の酸塩化物と、2.5当量の DMAP、1.25当量の LHMDS により活性化することで高収率にてエステル化を行うことに成功した。これにより目的の天然物である(+)-Decursin(**51**) ($[\alpha]_D^{24} +135.2^\circ$ (CHCl₃), lit.^{58b} $[\alpha]_D^{15} +172.9^\circ$ (CHCl₃))の触媒的不斉合成を達成した。旋光度の値が文献値とずれているものの、**53**の段階で光学的に純粋であることを確認しており、またエステル化の条件でのエピメリ化は有り得ないと思われるので、**51**に関しても光学的に純粋なものであると判断した。

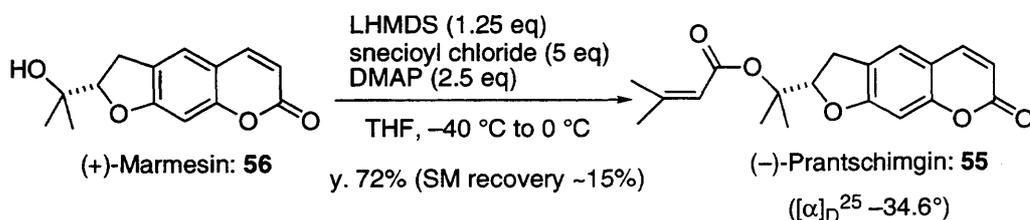
Table 6-7. Total Synthesis of (+)-Decursin (**51**)



entry	conditions	yield (SM recovery)
1	seneciyl chloride (excess), pyridine, 60 °C	messy
2	<i>n</i> -BuLi (1.1 eq), seneciyl chloride (2eq) THF, -78 °C to 0 °C	40%
3	LHMDS (1.1 eq), seneciyl chloride (2eq) DMAP (1 eq), THF, -78 °C to 0°C	67% (~20%)
4	LHMDS (1.25 eq), seneciyl chloride (5eq) DMAP (2.5 eq), THF, -78 °C to 0°C	83% (~10%)

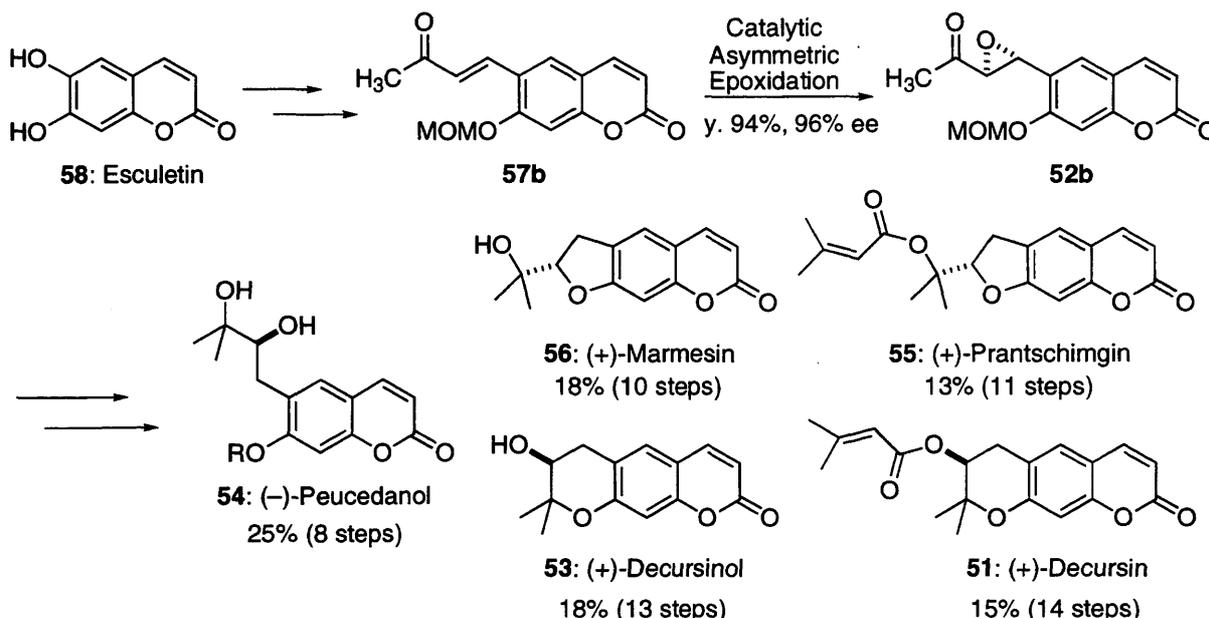
3級水酸基を有する(+)-Marmesin (**56**)に関しても**53**にて得られた最適条件にて検討を行った。その結果、収率は**53**の場合より劣るものの72%の収率にて対応するエステル体(-)-Prantschimgin ($[\alpha]_D^{25} -34.6^\circ$ (CHCl₃))を得ることに成功した(Scheme 6-17)。

Scheme 6-17. Total Synthesis of (-)-Prantschimgin (**55**)



以上のように、出発原料 Esculetin (**58**)から数工程にて数種のクマリン系天然物、(+)-Decursin (14 steps, 15%)、(+)-Decursinol (13 steps, 18%)、(-)-Prantschimgin (11 steps, 13%)、(+)-Marmesin (10 steps, 18%)、(-)-Peucedanol (8 steps, 25%)の効率的触媒的不斉合成に成功した(Scheme 6-18)。すべての天然物の立体化学は触媒的不斉エポキシ化反応を用いることにより完全にコントロールできた。さらに全工程を通しての効率性、多くの触媒反応を利用した合成ルートであることを考えると“アトムエコノミー”にも優れた合成法であるといえるであろう。

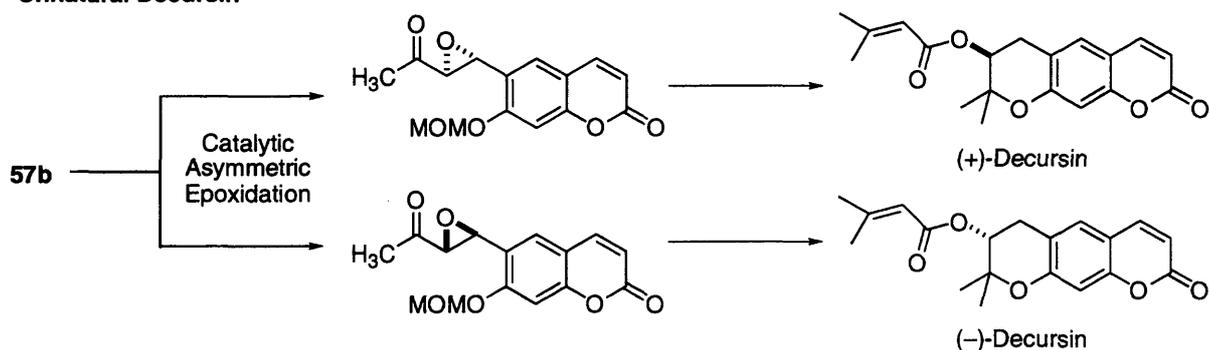
Scheme 6-18. Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Natural Coumarins



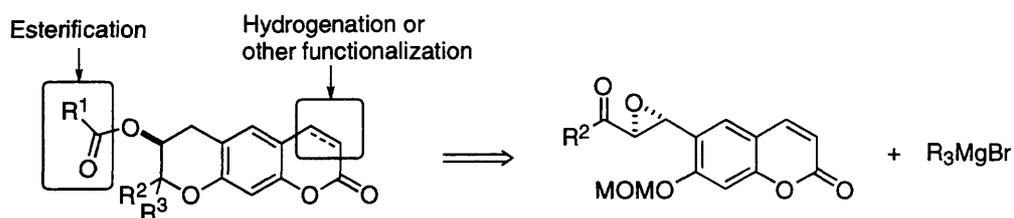
また、本合成ルートの誘導体合成に対する柔軟性に関しては Scheme 6-19 の様にまとめることができる。不斉中心に関しては配位子として逆のエナンチオマーの BINOL を用いることで非天然型の(-)-Decursin を合成することができる。さらに、senecioidyl 基を他の誘導体に変換することでエステル部分の構造修飾が可能であり、また利用するエノン体、エポキシ化反応後のアルキル化に利用するグリニャー試薬の種類を選ぶことでジメチル部分の構造修飾も容易である。さらに不斉エポキシ化反応の後、得られたエポキシケトンのジアステレオ選択的還元⁷⁵により新たな立体中心を導入することも可能である。さらに、接触水素化によりクマリン環のオレフィンを還元した化合物や、クマリン環を他の芳香環に変えたアナログ類も調製できると考えられ、多種多様な誘導体合成に対応可能な合成ルートであると思われる。

Scheme 6-19. Possible Structure Modification Using the Developed Synthetic Route

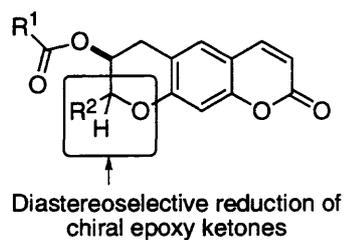
Unnatural Decursin



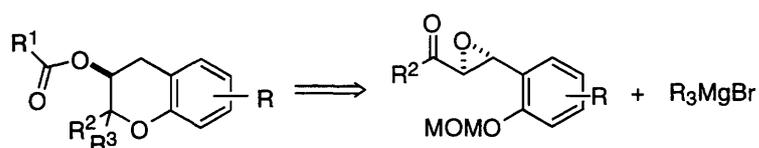
Possible Modification



Additional Stereocenter



Other Simple Analogues



第7章 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を用いるβ-アリールα-ヒドロキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成と天然物合成への応用

実用的な物質生産プロセスの開発において、反応効率の向上は極めて重要な因子であり、高収率、高選択的な反応を組み合わせること無駄のない合成ルートを選択することが要求される。これらの素反応を連続的に行った場合には精製過程の削減、並びに溶媒や反応試薬の節約にも繋がることから、よりアトムエコノミーに優れた合成ルートの開発が可能になる。実際にタンデム反応、ドミノ反応といった反応が近年数多く報告されており、それらの中には単一の触媒、又は異種の2つ以上の触媒を利用したタンデム触媒反応も知られている⁷⁶。

光学活性なβ-アリールα-ヒドロキシカルボン酸誘導体は生物活性化合物にしばしば見られる構造単位であり、合成化学的にも有用性の高いフラグメントである⁷⁷。β-アリールα,β-エポキシカルボン酸誘導体はこれらのフラグメントの理想的な前駆体として考えられ、エポキシドの還元的な開環により1工程にて合成可能である。β-アリールα,β-エポキシカルボン酸誘導体はα,β-不飽和イミダゾリド、又はα,β-不飽和アミドを出発原料とする触媒的不斉エポキシ化反応により合成されることから、第二段回目のエポキシド開環反応を同一反応系中で組み合わせることにより効率的な合成法を開発することができる。一方で、6章にて言及したように、Pd触媒存在下、β位にアリール置換基を有するエポキシケトンの接触還元を行うと反応は効率的に進行するものの、パラジウムエノラートを經由するエピメリ化が進行し光学純度の低下が観測される(Scheme 6-10)。そのため、エノン類を出発原料として利用したタンデム反応によるβ-アリールα-ヒドロキシケトン類の合成は困難である。しかしながら、β-アリールα,β-エポキシカルボン酸誘導体を出発原料として用いた場合には、パラジウムエノラートの生成がケトンの場合よりも抑制され、光学純度の低下を伴うことなく生成物が得られると予想された。そこで触媒的不斉エポキシ化反応により得られるβ-アリールα,β-エポキシカルボン酸誘導体を用いて、光学活性β-アリールα-ヒドロキシエステル、及びアミドの触媒的不斉合成の検討を開始した。

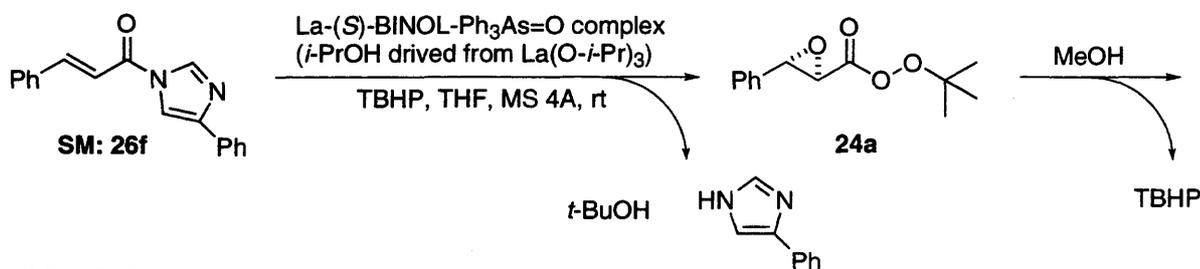
7-1 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を用いる β -アリール α -ヒドロキシエステル類の触媒的不斉合成法の開発

まず最初に、Pd 触媒によるエポキシド開環反応において光学純度が保持されるかを調べるため光学活性な α,β -エポキシエステル **25a** を用いて検討を行った。その結果、水素雰囲気下 THF 中にて触媒量の Pd-C を用いてエポキシド開環反応を行ったところ反応は円滑に進行し、対応する α -ヒドロキシエステル **83a** を与え、光学純度の低下は観測されなかった。この結果をもとに、タンデム反応へ拡張する上での基礎データの収集から開始した。

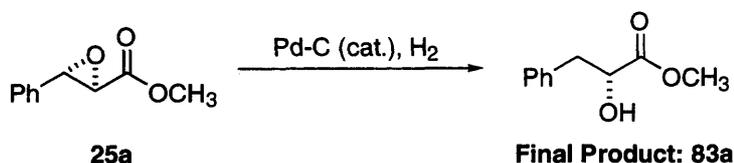
ターゲットとなるタンデム反応のアウトラインを Scheme 7-1 に示す。モデル反応としては桂皮酸誘導体の α,β -不飽和イミダゾリド **26f** を用い、触媒的不斉エポキシ化反応により α,β -エポキシパーオキシエステル **24a** を反応系中にて生成させ、メタノールの添加により α,β -エポキシエステル **25a** を第1段階生成物として得る。その後反応容器に Pd 触媒を添加し、水素雰囲気下にするこゝでエポキシドの開環を行い最終生成物 **83a** を得る。ワンポットタンデム反応を達成するためには、1段階目に利用する反応剤の全てが2段階目の目的反応を阻害しないことが必要条件となる。このことからまずは1段階目の反応剤の Pd 触媒反応に対する影響を調べるこゝから検討を開始した(Table 7-1)。

Scheme 7-1. Outline of One-Pot Tandem Catalytic Asymmetric Epoxidation– Methanolysis–Pd-Catalyzed Epoxide Opening

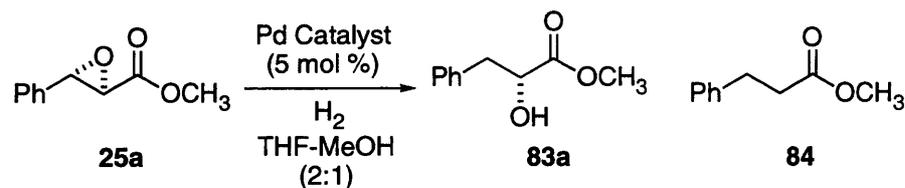
1st Catalysis



2nd Catalysis



まず、エポキシエステル **25a** に対して水素雰囲気下、種々の Pd 触媒を用いてエポキシドの開環反応に関する検討を行ったところ(Table 7-1)、反応はいずれの触媒を用いた場合にも進行したものの、Pd-C を用いた場合に反応は最も円滑に進行した。しかしながら、反応副生成物として **84** が得られることがわかった。

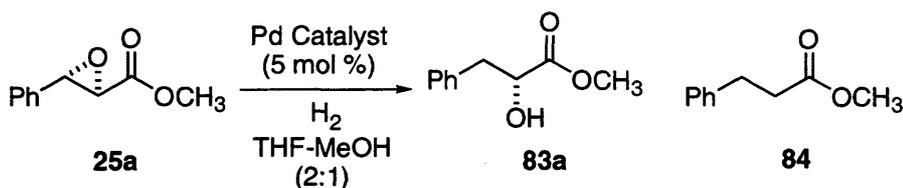
Table 7-1. Examination of Hydrogenolysis of **25a** Using Various Pd Catalyst

Entry	Catalyst	Time	Yield ^a	
			83a	84
1	Pd(PPh ₃) ₄	Very Slow	—	—
2	Pd(OAc) ₂	Slow	—	—
3	PdCl ₂	45 min	93%	7%
4	Pd-C (10%)	5 min	93%	7%
5	Pd(OH) ₂ -C (20 %)	30 min	99%	1%
6	Pd-black	Slow	—	—

^a Yields of both **83a** and **84** were determined by ¹H NMR analysis of the crude samples. In all case, other side products were not observed.

続いてエポキシ化反応に関与する全ての反応剤の影響を調べた(Table 7-2)。同様の反応に対して、5 mol %の Pd-C 触媒存在下、対応する添加剤を用いて検討を行ったところ、反応性はいずれの場合も低下したものの、大変興味深いことに添加剤の存在が副生成物の生成に影響を与えることがわかった。とりわけ、La-(S)-BINOL 錯体、MS 4A、4-フェニルイミダゾールを用いた場合には **84** の生成が完全に抑制されることがわかり、定量的に目的物を与えることがわかった。一方で、触媒量の Ph₃As=O を添加した場合には反応性の大幅な低下が観測され、大部分の原料が回収される結果が得られた。しかし代わりに Ph₃P=O を添加すると反応性はやや低下するものの反応は問題なく進行し、目的物が高収率で得られた(entries 6, 7)。最終的に、第1段階の触媒的不斉エポキシ化反応の反応剤全てを添加して反応を行ったところ、さらに反応性は低下するものの2時間にて原料は完全に消失し、**84** の副生を伴うことなく目的物 **83a** が得られることがわかった(entry 8)。この結果は、単に2つの触媒反応プロセスがワンポットで進行する事実を示すのみならず、1段階目の反応が2段階目の反応の触媒能力を調節し、副反応を抑制する利点を持つ極めて効果的な反応プロセスが実現していることを意味するものである。

Table 7-2. Examination of Hydrogenolysis of **25a** in the Presence of Various Additives



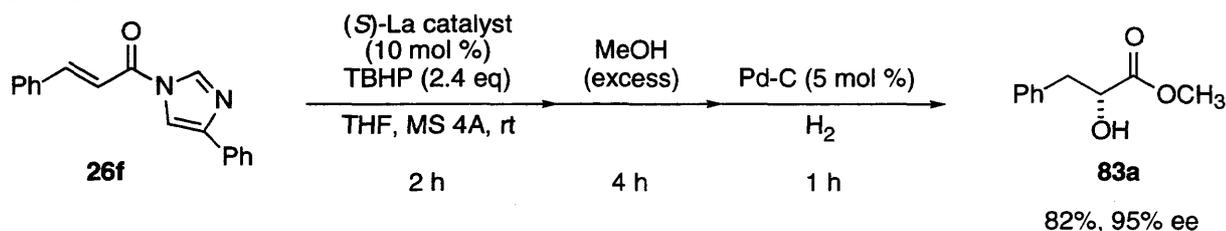
Entry	Additives	Time	Yield ^a	
			83a	84
1	—	5 min	93%	7%
2	La-(S)-BINOL (5 mol %)	30 min	100%	0%
3	TBHP (2 eq)	45 min	97%	3%
4	MS 4A (1000mg/mmol)	30 min	100%	0%
5	4-Ph-Im ^b (1 eq)	30 min	100%	0%
6	Ph ₃ As=O (5 mol %)	30 min	6%	trace
7	Ph ₃ P=O (5 mol %)	45 min	92%	8%
8	La-(S)-BINOL-Ph ₃ P=O (1:1:3) Complex (5 mol %) TBHP, MS 4A, 4-Ph-Im	120 min	100%	0%

^a Yields of both **83a** and **84** were determined by ¹H NMR analysis of the crude samples. In all case, other side products were not observed.

^b 4-Ph-Im: 4-phenylimidazole

以上の結果より、触媒として La-(S)-BINOL-Ph₃P=O 錯体を用いた場合には第 2 段階の Pd 触媒によるエポキシド開環反応は阻害されないことが予測されたため、実際に α,β-不飽和イミダゾリド **26f** を用いてタンデム反応の検討を行った (Scheme 7-2)。触媒的不斉エポキシ化反応が終了した後、反応容器に Pd-C を添加し、水素雰囲気下で反応を行った結果、最終生成物として **83a** が化学収率 87%、不斉収率 95% ee にて得られることがわかった。この数値は触媒的不斉エポキシ化反応のデータ (86%, 95% ee) とほぼ同一の結果が得られていることから、2 段階目のエポキシド開環反応は定量的に進行していると考えられる。

Scheme 7-2. One-Pot Tandem Catalytic Asymmetric Epoxidation–Methanolysis–Pd-Catalyzed Epoxide Opening Process



最適化した反応条件を用いてタンデムプロセスの基質一般性の検討を行った(Table 7-3)。電子求引性、及び電子供与性のいずれの置換基をもつ基質においても適用可能であることがわかったが、アリール基としてクロロベンゼン誘導体を用いた場合には接触還元により脱クロロ体が主生成物として単離された。その他の基質としてはナフチル基、3-ピリジル基などを持つ化合物も適用可能であることがわかった。

Table 7-3. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Aryl α -Hydroxy Esters Using One-Pot Tandem Process

Entry	Ar		Time (a / b / c)	Product	Yield	ee ^b
1		26f	2 h / 4 h / 1 h	83a	87%	95% ee
2		26h	6 h / 6 h / 2 h	83h	83a was obtained as a major product.	
3		26j	6 h / 6 h / 1.5 h	83j	86%	96% ee
4		26r	2 h / 4 h / 2 h	83r	87%	96% ee
5		26s	6 h / 3 h / 2 h	83s	63%	92% ee
6		26t	8 h / 6 h / 2 h	83t	62%	87% ee

^a (S)-La catalyst: La-(S)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex. ^b Determined by HPLC analysis.

7-2 タンデム触媒的不斉エポキシ化反応—触媒的エポキシド開環反応を用いる β-アリアルα-ヒドロキシアミド類の触媒的不斉合成法の開発

7-2-1 α,β-不飽和イミダゾリドを出発原料として用いる方法論

中間体のエポキシパーオキシエステルをアミンと反応させることでα,β-エポキシアミドへと変換し、その後に同様の方法でエポキシド開環反応を行った場合、前節で述べたβ-アリアルα-ヒドロキシアミド類の合成法はβ-アリアルα-ヒドロキシアミド類のワンポット合成法に拡張できると考えられる。そこでまず、メチルアミンを求核剤として用いてタンデムプロセスの検討を行った(Table 7-4, entry 1)。その結果、Pd 触媒によるエポキシド開環反応はアミン添加によるアミドの形成の後に、反応溶液に Pd-C 及び共溶媒としてメタノールを添加することで円滑に進行することがわかり、化学収率 84%、不斉収率 95% ee にてβ-アリアルα-ヒドロキシアミド **85a** が得られた。その他のアミンを用いて基質一般性の検討を行った結果、1級アミン、2級アミン、側鎖に水酸基を持つアミン等、様々なアミン類に適用可能であることがわかった。

Table 7-4. Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Aryl α-Hydroxy Amides Using One-Pot Tandem Process

Entry	Amine	Time (a / b / c)	Product	Yield	ee ^b
1	CH ₃ NH ₂	2 h / 1 h / 1 h	85a	87%	95% ee
2	BnNH ₂	2.5 h / 2.5 h / 2 h	85b	82%	95% ee
3	cHexNH ₂	2 h / 4 h / 2 h	85c	77%	94% ee
4		2 h / 1.5 h / 1 h	85d	87%	96% ee
5		2.5 h / 2.5 h / 2 h	85e	63%	92% ee
5		2.5 h / 4.5 h / 2.5 h	85f	79%	95% ee

^a (S)-La catalyst: La-(S)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex. ^b Determined by HPLC analysis.

7-2-2 α,β -不飽和アミドを出発原料として用いる方法論

5章にて述べたように、 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応は Sm-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (1:1:1) 錯体、又は Sm-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) 錯体を用いた場合に円滑に進行し、極めて高いエナンチオ選択性にて目的物が得られる。そのため、タンデムプロセスにより β -アリール α -ヒドロキシアミド類を合成する場合には、 α,β -不飽和アミドを出発原料として用いた方がより効率的であると言える。そこでまず、 β -アリール α -ヒドロキシアミド類の場合と同様に、触媒的不斉エポキシ化反応に用いる各種反応剤のエポキシドの開環反応への影響について検討を行った(Table 7-5)。エポキシアミド **30** を基質として添加剤を加えずに検討を行ったところ、目的物 **85a** が得られるとともに飽和アミド体 **86**、及び生成物 **85a** のアルコールがケトンに酸化された α -ケトアミド **87** が得られることがわかった。一方で添加剤共存下にて検討を行ったところ、**86**、**87** の副生比率に大きな変化が現れ、表の結果からも明らかのように触媒的不斉エポキシ化反応に用いる全ての反応剤が共存する場合に **86**、**87** の副生が抑制されることが明らかとなった。

Table 7-5. Examination of Hydrogenolysis of **30** in the Presence of Various Additives

Reaction scheme: Epoxide amide **30** (with a phenyl group and a methyl group on the nitrogen) reacts with H_2 in THF using a Pd Catalyst (5 mol %) to yield **85a** (hydroxylated amide), **86** (saturated amide), and **87** (α -keto amide).

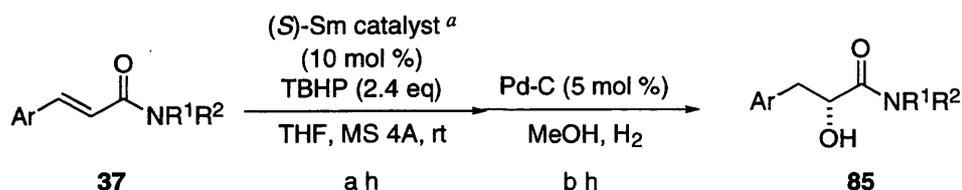
Entry	Additives	Time	Ratio ^a		
			83a	84	87
1	————	60 min	100	6	3
2	MeOH ^b	10 min	100	8	2
3	TBHP (1 eq)	30 min	100	4	3
4	MS 4A (1000mg/mmol)	10 min	100	0	4
5	$\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (5 mol %)	120 min		Very Slow	
6	$\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (15 mol %)	30 min	100	4	1
7	Sm-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) Complex (10 mol %)	90 min	100	0	23
8	Sm-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) Complex (10 mol %) MeOH ^b	60 min	100	0	5
8	Sm-(S)-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) Complex (5 mol %) TBHP, MS 4A, MeOH ^b	60 min	100	0	1

^a Ratios of **85a**, **86** and **87** were determined by ¹H NMR analysis of the crude samples. In all case, other side products were not observed. ^b THF:MeOH = 2:1.

以上の結果は、 α,β -エポキシエステルを用いたエポキシド開環反応の場合と同様に、触媒的不斉エポキシ化反応の反応試薬が第2段階目のエポキシド開環反応の Pd 触媒の触媒活性を調節し、最適な反応条件をつくり出していると言える。明らかなアドバンテージである。これらの結果

を基にタンデムプロセスの検討を行った(Table 7-6)。10 mol % の Sm-(*S*)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) 錯体を用いて触媒的不斉エポキシ化反応を行った後、MeOH、Pd-C を添加して水素雰囲気下反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、最終生成物としてβ-アリールα-ヒドロキシアミド類を極めて高いエナンチオ選択性にて得ることに成功した。

Table 7-6. Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Aryl α-Hydroxy Amides Using One-Pot Tandem Process



Entry	Ar	NR ¹ R ²		Time (a / b)	Product	Yield	ee ^b
1	Ph	CH ₃ NH	37b	21 h / 2 h	85a	97%	97% ee
2	Ph	BnNH	37l	16 h / 2 h	85b	91%	98% ee
3	Ph	(CH ₃) ₂ N	37m	11 h / 2 h	85d	89% ^c	99% ee ^c
4	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37n	18 h / 2 h	85g	90%	99% ee
5	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	37o	18 h / 2 h	85h	82%	97% ee

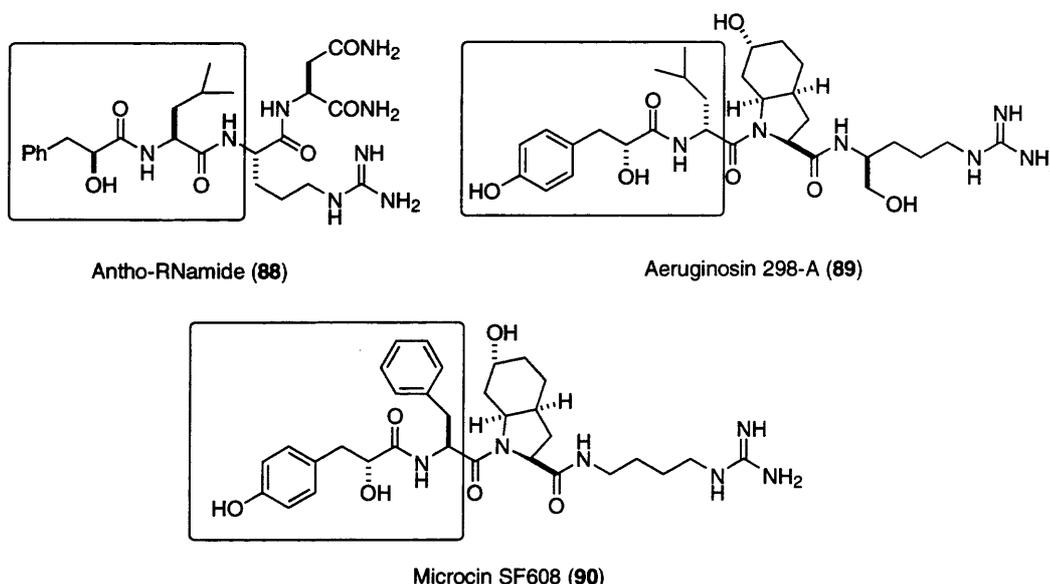
^a (*S*)-Sm catalyst: Sm-(*S*)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex. ^b Determined by HPLC analysis. ^c Yield and ee were determined after converting into the corresponding triethylsilyl ether.

7-3 タンデムプロセスを利用する β -Aryllactyl-Leu シークエンスの効率的合成法の開発と生物活性ペプチド類のフラグメント合成への応用

7-3-1 β -Aryllactyl-Leu ユニットの効率的合成法の開発

β -Aryllactyl ユニットは様々な生物活性ペプチド類の部分構造として含まれており^{78,79}、ロイシンやフェニルアラニンなどのアミノ酸とペプチド結合を形成している化合物が数多く単離されている(Figure 7-1)。

Figure 7-1. Representative Examples of Biologically Active Peptides Containing β -Aryl α -Hydroxy Amides Fragment

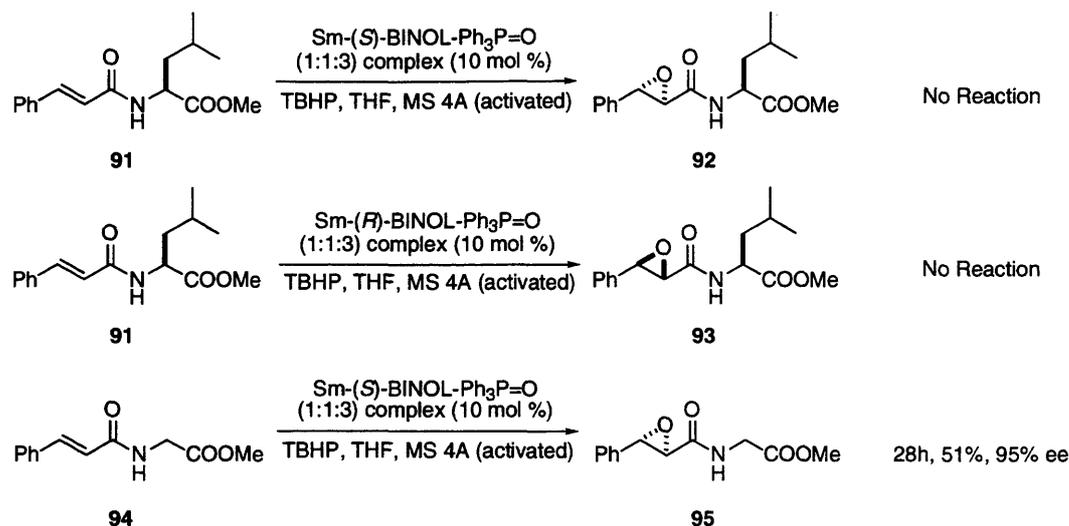


これらの構造単位は β -アリアル α -ヒドロキシアミド類として分類できることから、ここまで述べた触媒的不斉エポキシ化反応—エポキシド開環反応を利用するタンデムプロセスにより合成可能である。7-2 に述べたように、 β -アリアル α -ヒドロキシアミド類の合成法は2通り、つまり α,β -不飽和イミダゾリドを出発原料として用いる方法、並びに α,β -不飽和アミドを出発原料として用いる方法がある。もしアミノ酸そのものをアミド部分にもつ α,β -不飽和アミドを直接触媒的不斉エポキシ化反応に適用できたとすれば、上記の化合物等に含まれるフラグメントの効率的な合成に展開できると考えられる。そこでまず、L-ロイシンをアミド上の置換基としてもつ α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応の検討から開始した。

基質としては桂皮酸と L-ロイシンのアミド **91** を選択した。得られる生成物はニューロペプチド Antho-RNamide (**88**)⁷⁸ の部分構造であり、ペプチド鎖を伸長することで触媒的不斉合成へと展開可能である。原料が光学活性体であることから、不斉触媒との間にマッチ、ミスマッチが存在する。そこで Sm-(S)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex 及び Sm-(R)-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) complex の双方を用いて検討を行った。その結果、大変残念なことに反応はいずれの場合にも進行しなかった(Scheme 7-3)。一方でグリシンのアミドからなる α,β -不飽和アミド **94** を用いた場

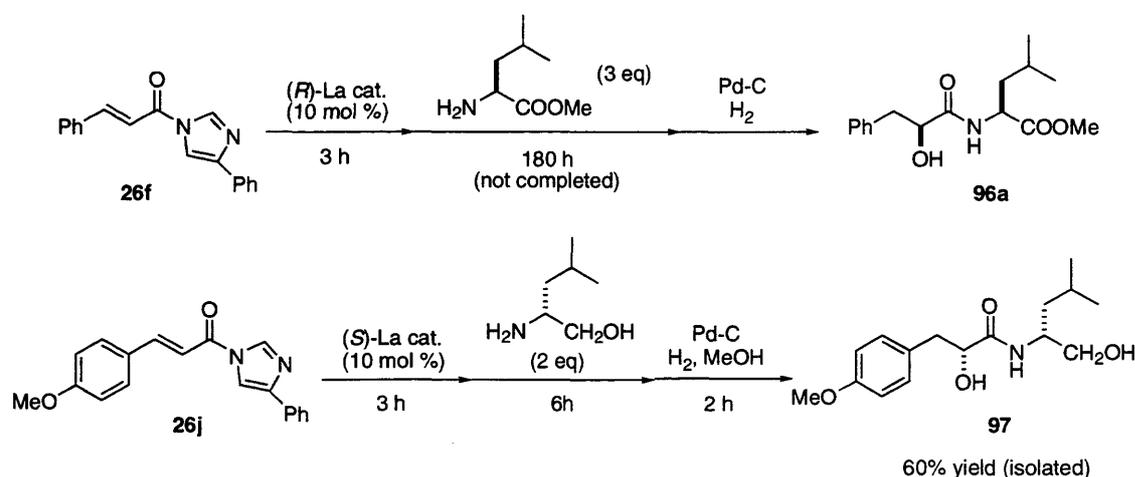
合には反応が進行したことから、アミノ酸の α 位の置換基の影響で反応が進行しなかったと予想される。このように、アミノ酸そのものをアミド置換基として有する基質を用いた場合には第一段階の触媒的不斉エポキシ化反応が進行しないことが明らかになったため、 α,β -不飽和イミダゾリドを原料として用いた方法を検討することとした。

Scheme 7-3. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **91** and **94** Using Sm-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ Complex



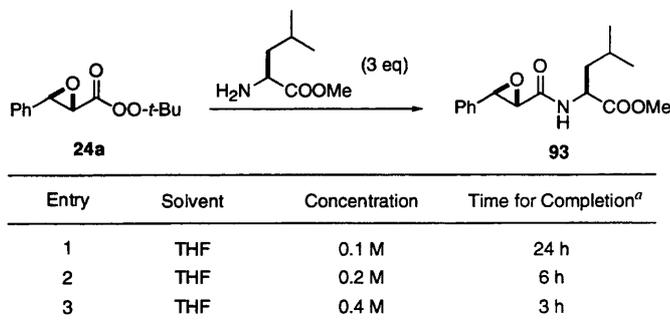
α,β -不飽和イミダゾリド **26f** を基質として、アミン求核剤として L-ロイシンのメチルエステルを用いてタンデムプロセスによる **93** の合成を検討した。しかしながら、2番目の L-ロイシンによる求核攻撃が予想外に反応性が低いことがわかり、結局3当量の L-ロイシンメチルエステル存在下、8日間反応を継続したものの反応は完結せず、ペプチド結合形成を加速する添加剤の探索が必要となった。ちなみに、類似の基質 **26j** に対して D-ロイシノールをアミンとして添加した場合には円滑に反応が進行し、最終生成物を得るに至ったことから、低反応性の原因はアミノ酸エステル部分の電子的、又は立体的な影響に起因することが予測された(Scheme 7-4)。

Scheme 7-4. Initial Trial for One-Pot Tandem Catalytic Asymmetric Epoxidation–Peptide Coupling–Pd-Catalyzed Epoxide Opening Process



ペプチド結合生成の検討は単離精製したエポキシパーオキシエステル **24a** と L-ロイシンメチルエステルを用いて行った。まず、THF 溶媒中、濃度の効果について調べたところ通常の触媒的不斉エポキシ化反応の基質濃度 0.1 M に対して 0.2 M、0.4 M と濃度を上昇させていくと明らかな反応性の向上が観測された。

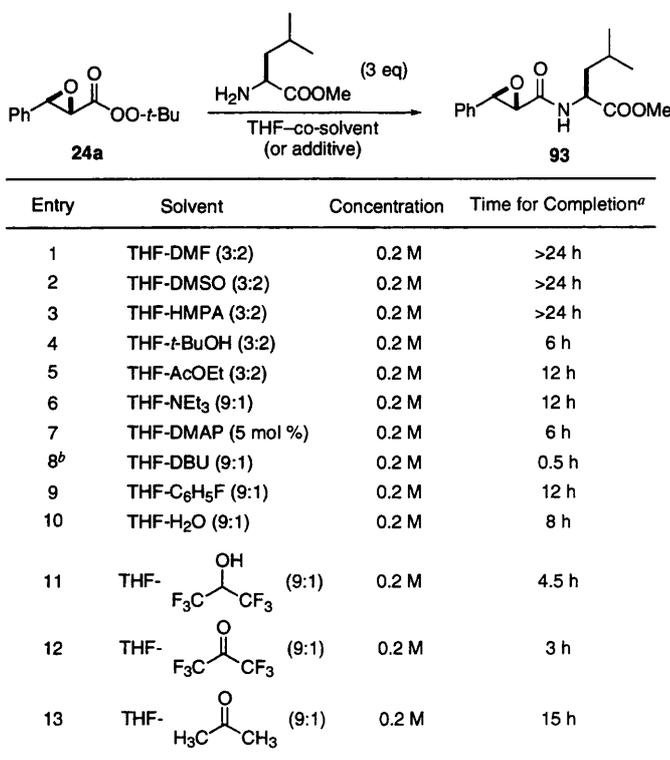
Table 7-7. Experiment for Peptide Coupling Reaction: Concentration Effect



^a Monitored by TLC and ¹H NMR.

そこで基質濃度を 0.2 M に固定し、共溶媒、及び添加剤の検討を行った。種々検討を行った所、DBU を用いた場合に強力な加速効果が見られたものの、ロイシン部分の部分的なエピメリ化が観測された。一方でヘキサフルオロアセトンなどのフッ素含有溶媒を共存させた場合にも加速効果が見られ、この場合にはロイシン部分のエピメリ化は観測されないことが見出された(Table 7-8)。

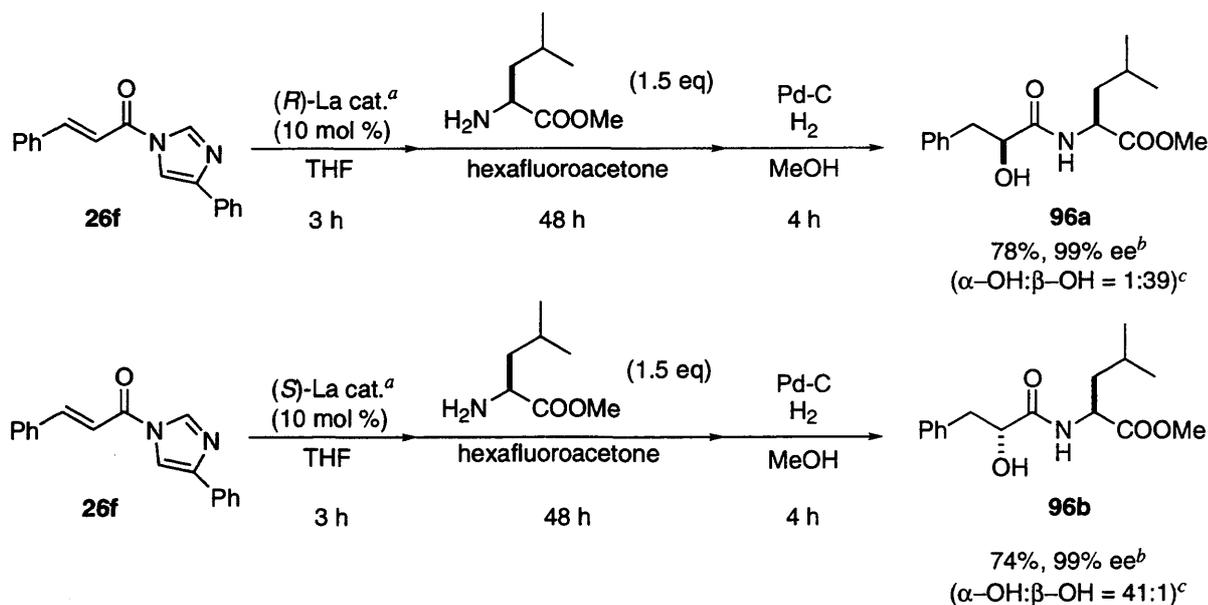
Table 7-8. Experiment for Peptide Coupling Reaction: Additive Effect



^a Monitored by TLC and ¹H NMR. ^b Although the reaction was accelerated by the addition of DBU, partial racemization took place.

ヘキサフルオロアセトンの添加による加速効果の理由を説明するのは現段階では難しいが、ロイシノールとロイシンとの間の構造的な相違、並びにアセトンを用いた場合に加速効果が見られないことから、ロイシンのアミノ基とエステルとの間に存在する水素結合等の相互作用を壊すことによりアミノ基の求核性が上昇し、反応性の向上が観測されていると推測している。これらの結果をもとに再度タンデムプロセスによる β -Aryllactyl-L-Leu ユニットの触媒的不斉合成の検討を行った(Scheme 7-5)。

Scheme 7-5. One-Pot Tandem Catalytic Asymmetric Epoxidation–Peptide Coupling–Pd-Catalyzed Epoxide Opening Process

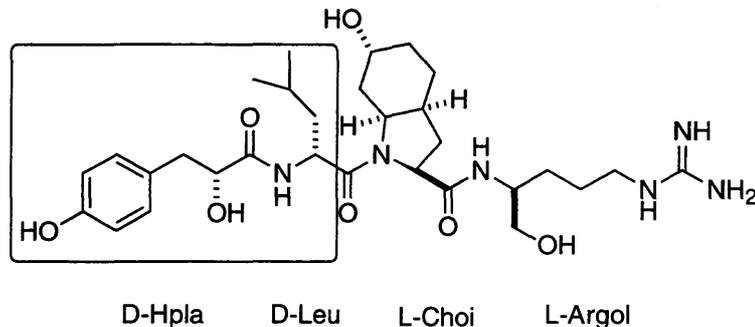


^a La-cat.: La-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) Complex. ^b Determined by HPLC analysis. ^c Determined by ¹H NMR.

La-BINOL-Ph₃P=O (1:1:3) 錯体存在下、触媒的不斉エポキシ化反応を行った後、ヘキサフルオロアセトンと L-ロイシンメチルエステルを加え 2 日間攪拌したところ、中間体のエポキシパーオキシエステルはほぼ消失し、その後メタノールを添加し Pd-C 触媒存在下、エポキシド開環反応により目的物を得ることに成功した。この際 R 体の BINOL からは β -OH 体 **96a**、S 体の BINOL からは α -OH 体 **96b** が光学的にほぼ純粋な化合物としてそれぞれ得られた。本方法は利用する BINOL(R or S)とロイシン(L or D)の光学異性体を組み合わせることにより 4 つすべての立体異性体を調製することが可能であり、また他のアミノ酸を利用することで誘導體合成にも適用できると考えられる。

7-3-2 Aeruginosin 298-A のβ-Aryllactyl-Leu フラグメントの触媒的不斉合成

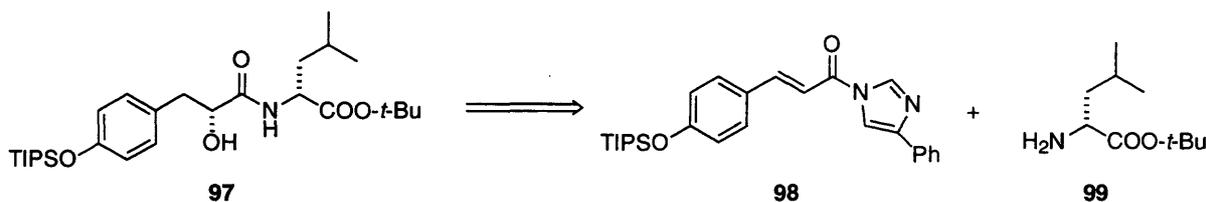
Aeruginosin 298-A (**89**)は村上らにより *Microcystis aeruginosia* から単離、構造決定されたペプチド性の化合物であり^{79a}、トロンピン、トリプシン等のセリンプロテアーゼに対する阻害活性を有する^{79c}。1994 年以來、Aeruginosin 類と総称できる生物活性を有する類似のペプチド性化合物が数多く単離されており⁷⁹、それらに共通する構造的な特徴として 3-(4-hydroxyphenyl)lactic acid (Hpla)と 2-carboxy-6-hydroxyoctahydroindole (Choi)を持つ。



Aeruginosin 298-A (**89**)

Aeruginosin 298-A の構造は D-Hpla-D-Leu-L-Choi-L-Argol のテトラペプチド性の化合物であり、その絶対立体構造は Bonjoch ら^{80a,b}、また Wipf ら^{80c} の全合成の達成により証明された。今回筆者の開発したワンポットタンデム触媒的不斉エポキシ化反応—ペプチドカップリング—エポキシド開環反応プロセスにより構築可能なフラグメントは左側半分の構造単位であり、今回全合成を達成するうえで **97** ような中間体を重要中間体として設定し合成を検討した。また D-Leu フラグメント **99** に関しては当研究室の大嶋、渋谷らにより開発された不斉相間移動触媒を用いる不斉アルキル化⁸¹により合成可能である(Scheme 7-6)。

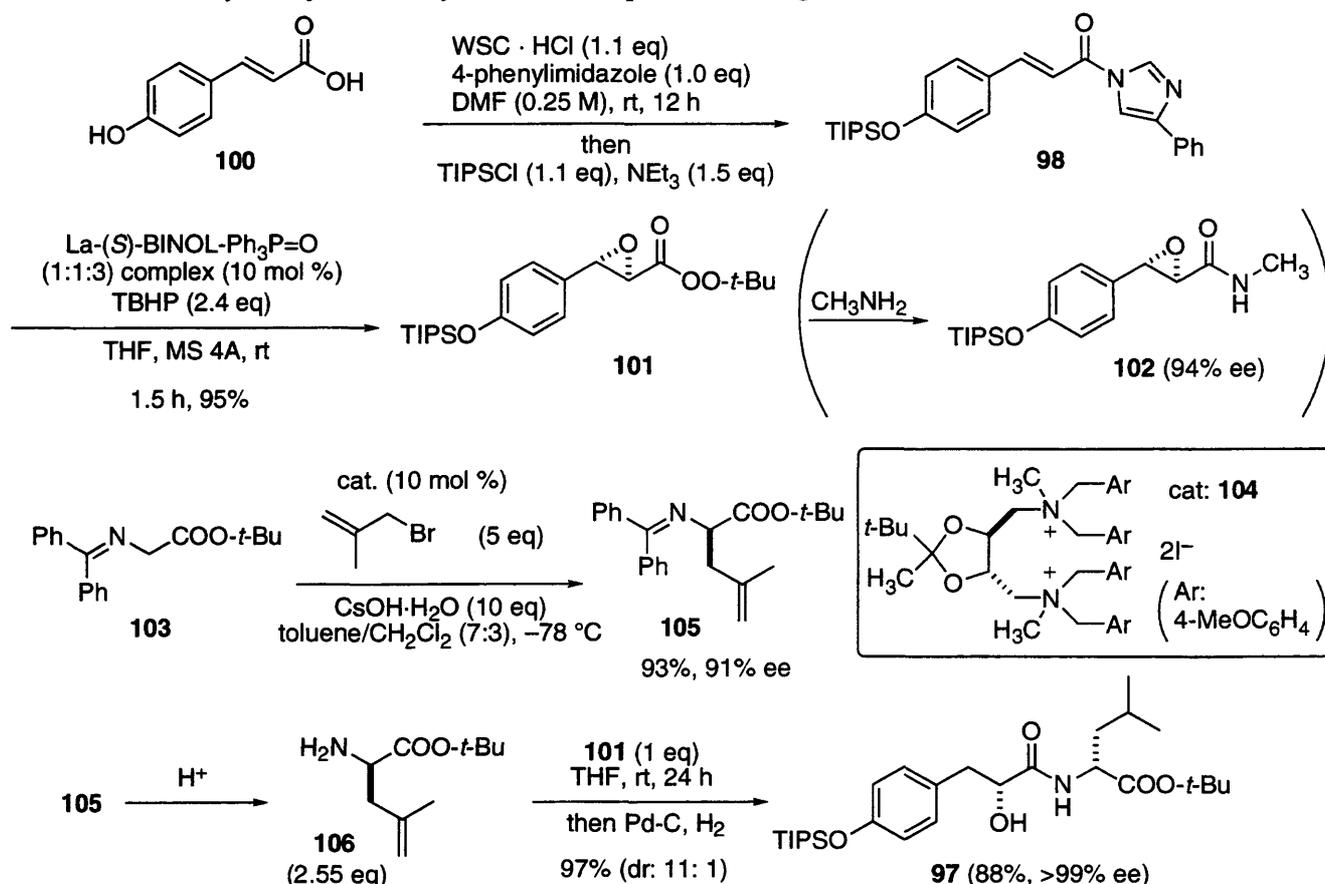
Scheme 7-6. Synthetic Plan for the Synthesis of D-Hpla-D-Leu Fragment



合成中間体 **97** の合成ルートを Scheme 7-7 に示す。触媒的不斉エポキシ化反応の基質 **98** は 4-hydroxycinnamic acid **100** よりワンポット反応により合成した。続く触媒的不斉エポキシ化反応は 10 mol % の La-(S)-BINOL-Ph₃P=O 錯体存在下、反応を行ったところ収率 95%にて対応するエポキシパーオキシエステル **101** を得ることに成功した。光学純度に関してはメチルアミン水溶液で処理してエポキシアミド **102** とした後に HPLC により決定した(94% ee)。カップリングの相手である D-Leu 誘導体に関しては、グリシン誘導体 **103** に対して相間移動触媒 **104** 存在下、メタリルブロミドを反応させることで高収率、高選択的にアルキル側鎖を導入した **105** を得た(93%, 91% ee)。これらを用いてワンポットタンデム触媒的不斉エポキシ化反応—ペプチドカップリン

グーエポキシド開環反応プロセスによる中間体の合成を試みたものの、ペプチドカップリングの反応性が低く効率性に問題が生じたことから、単離したエポキシパーオキシエステルを用いて反応を行った。**105** の酸処理により得たアミン体 **106** に対して THF 中 **101** を加え室温にて攪拌したのち、Pd-C を添加、反応容器を水素雰囲気置換し 24 時間攪拌することでエポキシドの開環と側鎖オレフィンの還元を同時に行うことで収率 97%にて目的物 **97** をジアステレオマーの混合物(**97**:diastereomer = 11:1)として得ることに成功した。当研究室の大嶋、Gnanadesikan、渋谷、福田らは本中間体と L-Choi-L-Argol フラグメントと連結することにより Aeruginosin 298A の触媒的不斉全合成に成功している⁸²。

Scheme 7-7. Catalytic Asymmetric Synthesis of D-Hpla-D-Leu Fragment **97**

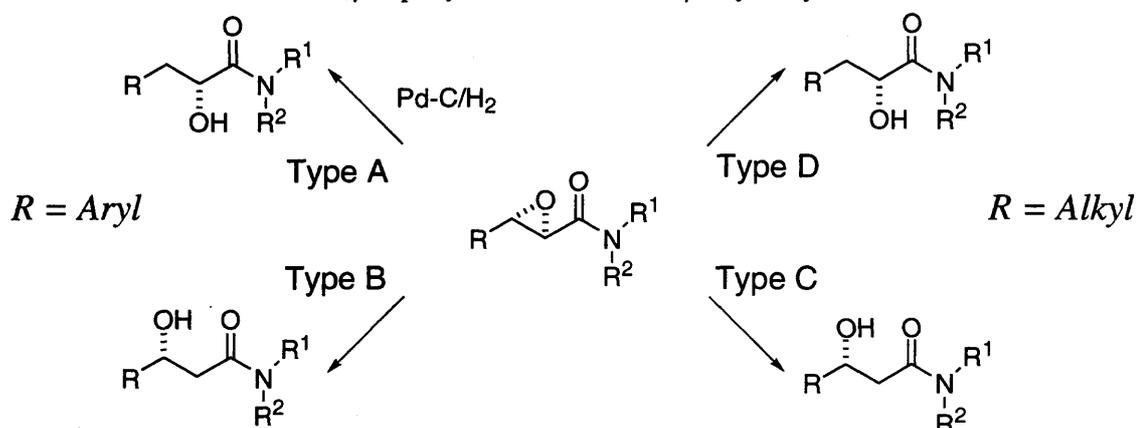


第8章 α,β -エポキシアミド類の位置選択的開環反応の開発：抗うつ薬フルオキセチンの触媒的不斉合成への応用

冒頭にて述べたように、 α,β -エポキシケトン、及び α,β -エポキシカルボン酸誘導体は、オキシラン環の開環により様々な化合物に誘導可能であり、位置選択的な開環法の開発により触媒的不斉エポキシ化反応の有用性を飛躍的に向上させることが期待できる。前章にて述べた α -ヒドロキシカルボン酸誘導体と同様に、 α,β -エポキシカルボン酸誘導体を α 位から還元的に開環することで得られる β -ヒドロキシカルボン酸誘導体も合成化学的に利用価値の高い化合物群である。これらの化合物の一般的な不斉合成法としては不斉アルドール反応や β -ケトエステルの動的速度論的分割を用いる不斉還元反応⁸³を利用する方法等が考えられるが、いずれの場合も基質の適用範囲は限られている。

現在までに、 α,β -エポキシケトン及び α,β -エポキシエステル類の位置選択的開環反応は数例報告されており、 Zn ⁸⁴、 SmI_2 ⁸⁵、 Cp_2TiCl ⁸⁶などの電子移動を伴う還元剤を利用する方法や、 $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ ⁸⁷のようなカルコゲニドを用いる例が知られている。 α,β -エポキシアミド類のエポキシド開環反応に関する研究は最近になるまで皆無であった。 β 位より還元的に開環することで α -ヒドロキシアミドを得る方法(Scheme 8, Type A)としては筆者の開発した方法に加え SmI_2 を用いる方法が Concellón らにより開発されている⁸⁸。一方で β -ヒドロキシアミドを α,β -エポキシアミドの開環反応により得る方法はこれまでに全く知られていなかった。そこで共同研究者の筧と共に、 $\text{Sm-BINOL-Ph}_3\text{As=O}$ 錯体を利用する高選択的触媒的不斉エポキシ化反応を基盤とするヒドロキシアミド類の一般的合成法の開発に取りかかった。

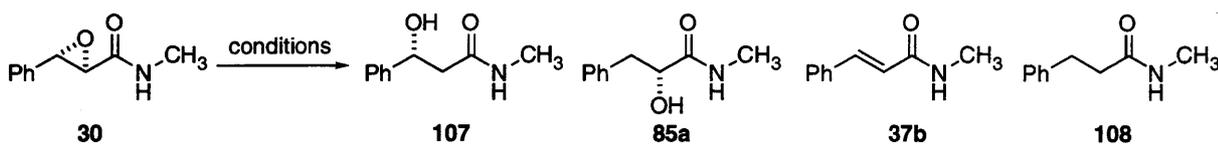
Scheme 8-1. Transformations of α,β -Epoxyamides into α - and β -Hydroxyamides



8-1 β -アリール α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応を用いた β -アリール β -ヒドロキシアミドの合成法の開発 (Scheme 8-1, Type B)

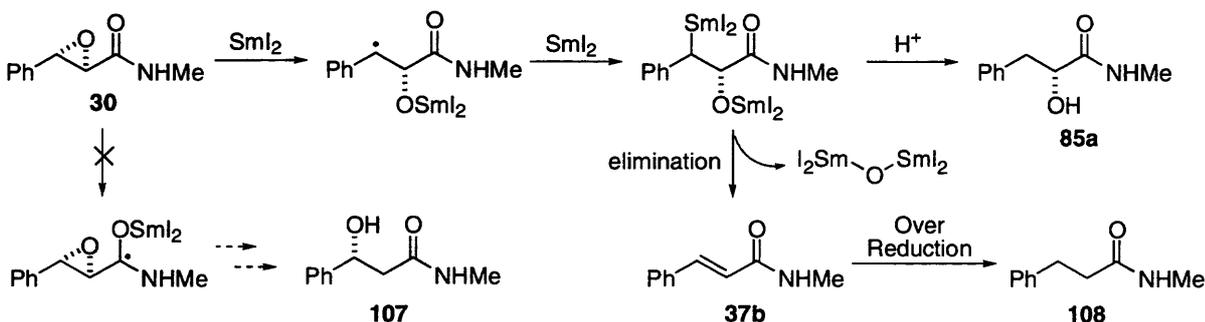
基質 **30** を用いてエポキシド開環反応の検討を開始した。まず、従来の方法によりエポキシドの開環反応が進行するかを調べたところ SmI_2 、 CpTiCl_2 、 Zn 、を還元剤として用いた場合には目的の β -ヒドロキシアミド体 **107** は全く得られず、 α -ヒドロキシアミド体 **85a** が少量観測された。副生成物としては α,β -不飽和アミド **37b** と二重結合が飽和したアミド体 **108** が得られた。また $\text{Na}[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]$ を用いた場合には原料の消失は見られたものの目的物の生成は確認できなかった(Table 8-1)。従来報告されている一電子還元剤を用いた開環反応の場合は、反応試薬の酸素親和性により α 位の側から基質にアプローチし位置選択性を誘起していると考えられているが、本基質の場合には β 位がベンジル位であることから、反応の第一段階においてベンジルラジカル中間体が発生し、その後過剰の一電子還元剤が関与する連鎖的な反応が起こることで様々な副生成物が得られていると考えられる(Scheme 8-2)。

Table 8-1. Initial Trials of Epoxide Opening Reaction of **30**



entry	conditions	yield of 107	yield of 85a	comments
1	SmI_2 (3 eq), MeOH, -78°C	0%	<5%	Major byproduct: 108
2	Cp_2TiCl_2 (2 eq), Zn (5 eq), THF/MeOH, -78°C to rt	0%	<5%	Major byproduct: 108
3	Zn (excess), NH_4Cl , EtOH/Et ₂ O/H ₂ O, 40°C	0%	<5%	Major byproduct: 108
4	PhSeSePh , NaBH_4 , EtOH, rt	0%	0%	Unknown byproduct

Scheme 8-2. Proposed Reaction Cascade for the Reaction Using SmI_2



続いてヒドリド還元剤による還元を試みた(Table 8-2)。アルミニウム系還元剤としては LiAlH_4 、DIBAL-H、Red-Al、 $\text{LiAl}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ 、ホウ素系還元剤としては NaBH_4 、 LiBH_4 、 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ を検討した。その結果、アルミニウム系還元剤はホウ素系還元剤と比較して反応性が高く、**30** を還元的に開環しヒドロキシアミド体を与えるが、ホウ素系還元剤は全く反応は進行せず原料が回収された。アルミニウム系還元剤の中でも Red-Al を用いた場合には高選択的とは言えないものの、低温条件下 3.6:1 の選択性にて目的の β -ヒドロキシ体 **107** が得られることがわかり、収

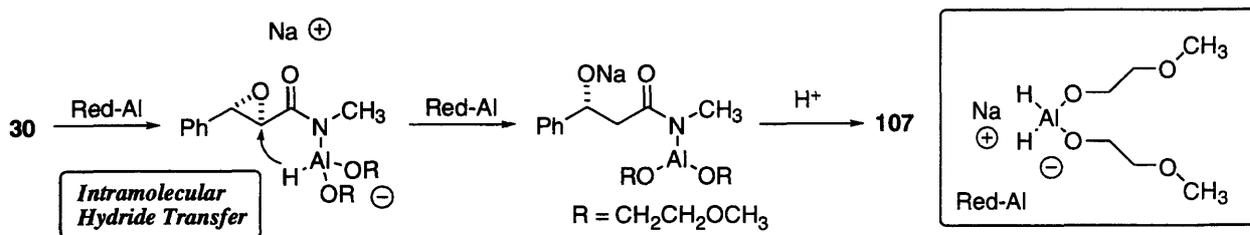
率 36%にて目的物を単離することに成功した。Red-Al は1分子に2つのヒドリド源を有することから反応の初期段階において N-Al 結合を形成し、残ったヒドリドが分子内で α 位に求核攻撃することによって β -ヒドロキシ体 **107** を優先的に与えると推測される(Scheme 8-3)⁸⁹。

Table 8-2. Epoxide Opening Reaction of **30** Using Various Reducing Reagents

Reaction scheme: **30** (1-phenyl-2-methyl-2-oxo-1-oxirane-3-ylideneacetamide) reacts under various conditions to yield **107** (1-phenyl-2-methyl-2-oxo-1-oxopropane-3-ylideneacetamide) and **85a** (1-phenyl-2-methyl-2-oxo-1-oxopropane-3-ylideneacetamide).

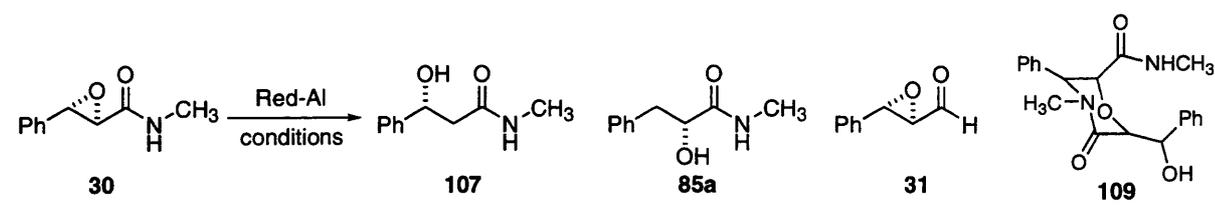
entry	conditions	time	yield		ratio (107 : 85a)
			107	85a	
1	LiAlH ₄ (1 mol eq), THF, 0 °C	4 h	30%	60%	1 : 2
2	DIBAL-H (2 eq), THF, 0 °C	2 h	27%	53%	1 : 2
3	LiAl(O- <i>t</i> Bu) ₃ (2 eq), THF, 0 °C	6 h	No Reaction		—
4	Red-Al (1 mol eq), THF, 0 °C	0.5 h	18%	5%	3.6 : 1
5	Red-Al (1 mol eq), THF, -78 °C to rt	2 h	36%	10%	3.6 : 1
6	NaBH ₄ (1 mol eq), THF-MeOH, rt	4 h	No Reaction		—
7	LiBH ₄ (1 mol eq), THF-MeOH, rt	4 h	No Reaction		—
8	NaBH ₄ (1 mol eq), DMSO, rt	4 h	No Reaction		—
9	LiBH ₄ (1 mol eq), DMSO, rt	4 h	No Reaction		—
10	BH ₃ -THF (1 mol eq), THF, rt	4 h	No Reaction		—

Scheme 8-3. Proposed Mechanism of Epoxide Opening Reaction Promoted by Red-Al



そこで Red-Al を用いた還元反応について詳細な検討を行った(Table 8-3) 。その結果、反応温度を下げることで選択性、収率ともに向上させることができたものの未反応の基質 **30** が残り、また副生成物としてアルデヒド体 **31** や **30** が2量体化した6員環化合物 **109** の生成が観測され、収率及び選択性の両面に関して満足のいく結果は得られなかった。

Table 8-3. Detailed Examination of Epoxide Opening Reaction of **30** Using Red-Al



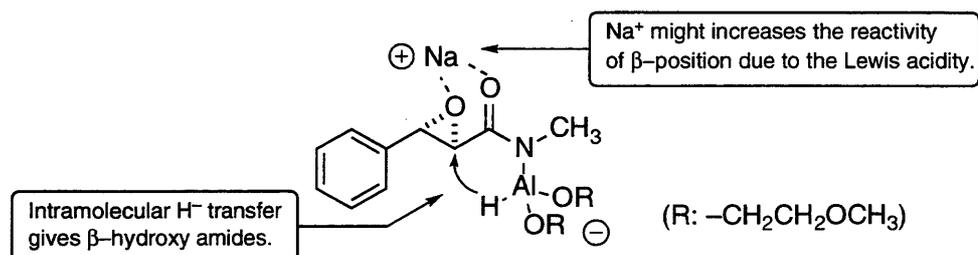
entry	Procedure ^a	solvent	Red-Al	temp.	time	yield of 107	ratio ^b (85a : 31 : 109 : 30)
1	A	THF	1.0 eq	0 °C	0.5 h	18%	5 : 25 : 27 : 17
2	B	THF	1.0 eq	0 °C	1 h	21%	17 : 23 : 0 : 0
3	A	THF	1.0 eq	-20 °C	1 h	25%	6 : 27 : 19 : 17
4	B	THF	1.0 eq	-20 °C	2 h	26%	7 : 27 : 32 : 0
5	A	THF	1.0 eq	-40 °C	4 h	26%	5 : 0 : 33 : 17
6	B	THF	1.0 eq	-40 °C	2 h	50%	7 : 0 : 16 : 0
7	B	THF	1.6 eq	-40 °C	2 h	59%	12 : 13 : 0 : 16
8	B	THF	2.5 eq	-40 °C	24 h	40%	13 : 13 : 0 : 20
9	B	Et ₂ O	1.6 eq	-40 °C	1 h	low solubility	—————
10	B	toluene	1.6 eq	-40 °C	2 h	low solubility	—————
11	B	DME	1.6 eq	0 °C	4 h	64%	17 : 23 : 0 : 0
12	B	DME	1.6 eq	-20 °C	2 h	49%	12 : 12 : 11 : 15
13	B	DME	1.6 eq	-40 °C	4 h	0%	0 : 0 : 32 : 66

^a Procedure A: Red-Al was added to the solution of **30**. Procedure B: **30** was added to the solution of Red-Al.

^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude sample.

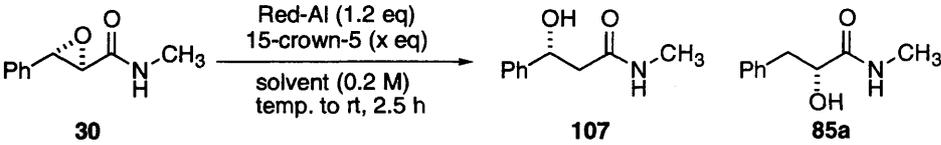
Red-Al を用いた還元反応の遷移状態は、一方のヒドリドがアミドのプロトンと反応して N-Al 結合を形成し、残ったもう一つのヒドリドが分子内でエポキシドのα位に選択的に攻撃することで選択性が得られると考えられる。しかしながら、実際の選択性は反応温度を低下させても 5:1 程度にとどまることがわかった。この原因に関して筆者らは Red-Al のカウンターカチオンであるナトリウムイオンにあるのではないかと予測した。Figure8-1 に示すように、ナトリウムイオンがエポキシドとアミドの酸素原子の間に配位することによりルイス酸として働き、β位の反応性を上昇させて競合反応である分子間ヒドリド攻撃が起こる確率を高め、それに伴い分子内ヒドリド攻撃の確率が下がっているのではないかと考えた。

Figure 8-1. Proposed Transition State of Regioselective Epoxide Opening Reaction of **30** Using Red-Al



そこで反応系中からナトリウムイオンを取り除くために添加剤として 15-crown-5 を加えて Red-Al による開環反応を行った(Table 8-4)。その結果、15-crown-5 の添加量に応じてβ-ヒドロキシ体が得られる割合が上昇し、反応剤に対して 1.2 当量の 15-crown-5 を加えることによって収率 89%、選択性は 8:1 まで向上させることに成功した(entry 4)。この際、副生成物 31、109 の生成は見られなかった。種々の検討の結果、基質濃度を 0.2 M とし、溶媒として DME を用いる反応条件が最も良い結果を与えることがわかった。また、反応の初期温度を−40 °C にまで低下させることでβ-ヒドロキシ体 107 とα-ヒドロキシ体 85a の選択性を 18:1 にまで向上させることに成功した。クラウンエーテルとしては 18-crown-6 を用いても同様な結果が得られた。また、反応前の基質 30 と反応生成物 107 の不斉収率を確認したところ、反応の前後で不斉収率の変化は見られなかった。

Table 8-4. Regioselective Epoxide Opening Reaction of 30 Using Red-Al and 15-crown-5



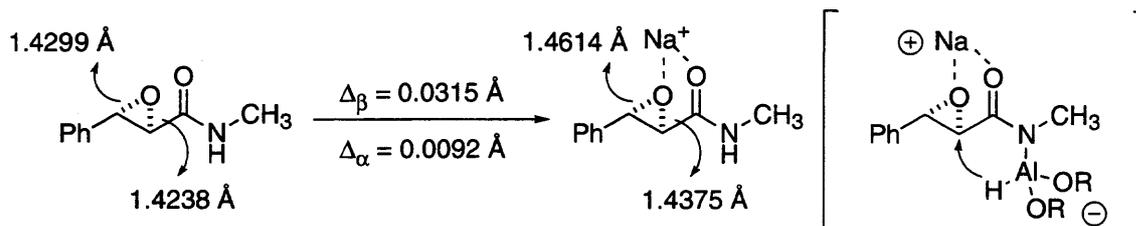
entry	15-crown-5	solvent	temp.	yield ^a	ratio (107 : 85a) ^b
1	0 eq	DME	0 °C	72%	2 : 1
2	0.5 eq	DME	0 °C	78%	4 : 1
3	1.0 eq	DME	0 °C	91%	7 : 1
4	1.2 eq	DME	0 °C	89%	8 : 1
5	2.0 eq	DME	0 °C	86%	8 : 1
6 ^c	1.2 eq	DME	0 °C	84%	8 : 1
7	1.2 eq	DME	−20 °C	87%	16 : 1
8	1.2 eq	DME	−40 °C	87%	18 : 1
9	1.2 eq	THF	0 °C	80%	6 : 1
10	1.2 eq	toluene	0 °C	73%	3 : 1
11	1.2 eq	CH ₂ Cl ₂	0 °C	88%	3 : 1

^a Yield of 107 and 85a. ^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude sample.

^c 18-crown-6 was used instead of 15-crown-5.

Table 8-4 の結果を受けて、DFT 計算(B3LYP)⁹⁰ によってナトリウムイオンの存在下と非存在下におけるエポキシドの両炭素—酸素結合の長さを計算した(Figure 8-2)。エポキシド酸素とα位の炭素の結合距離の差 (Δ_{α}) はナトリウムイオンの存在下で非存在下と比較して 0.0092 Å しか変化しないのに対し、β位の炭素とエポキシド酸素の結合距離の差 (Δ_{β}) は 0.0315 Å 変化するという結果となった。つまり、ナトリウムイオン存在下では相対的にβ位の炭素とエポキシド酸素の結合が弱くなっており、α-ヒドロキシ体 85a が得られやすくなっているという結果が得られた。この構造計算の結果は実験事実と良い一致を示している⁹¹。

Figure 8-2. The Effect of Na⁺ Ion on the C-O Bond of α,β -Epoxy Amide **30**



最適化された条件を種々の β -アリール α,β -エポキシアミド類に適用した(Table 8-5)。アミド上の置換基が大きい基質では若干選択性が低下したものの、その他の基質においても同様の β 選択性が観測された。また 15-crown-5 は分液操作後、水層をクロロホルムで再抽出することで回収率 87%にて回収することができた。

Table 8-5. Regioselective Epoxide Opening of β -Aryl α,β -Epoxy Amides

entry	substrate			yield ^a	ratio ^b
	Ar	R			
1	Ph	CH ₃ NH	30	87%	107 : 85a = 16 : 1
2	Ph	BnNH	38l	87%	110l : 111l = 5 : 1
3	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	38n	90%	110n : 111n = 14 : 1
4	4-Me-C ₆ H ₄	CH ₃ NH	38o	85%	110o : 111o = 10 : 1

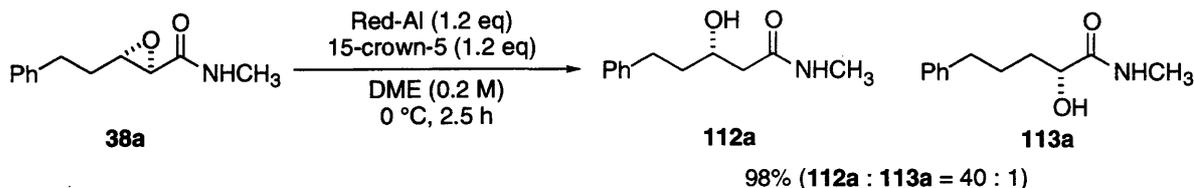
^a Yield of the mixture of α - and β -hydroxy amide.

^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude sample.

8-2 β -アルキル α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応を用いた β -アルキル β -ヒドロキシアミドの合成法の開発

続いて β 位にアルキル基を有する α,β -エポキシアミドのエポキシド開環反応に関する検討を行った。まず β -アリール α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応に有効であった Red-Al-crown ether の反応条件を適用したところ、 α,β -エポキシアミド **38a** から高収率、高選択的(98%, β -OH: α -OH = 40:1)に β -ヒドロキシアミド **112a** を得ることができた。

Scheme 8-4. Regioselective Epoxide Opening of **38a** Using Red-Al and 15-crown-5



β -アルキル置換の基質の場合、 α,β -エポキシアミドの α 位は隣接アミド基の影響で反応性が高くなっていること、また β -アリール置換の基質の場合のような β 位の活性化がないことから、より単純な条件で β -ヒドロキシ体が得られると考え条件を探索した(Table 8-6)。その結果、2.2当量の DIBAL-H を用いるのみで β -ヒドロキシ体に変換できることが見出された。また条件の最適化を行ったところ、溶媒として DME (0.1 M)を用いるのが最も良いことがわかった。また β -アリール置換の場合と同様に反応の前後で光学純度の低下は見られなかった。

Table 8-6. Optimization of Reaction Condition of β -Alkyl α,β -Epoxy Amide **38a**

entry	reagent	solvent	yield ^a	ratio (112a : 113a) ^b
1	LiAlH ₄ (1.0 eq)	THF (0.1 M)	84%	1 : 1.7
2	Red-Al (1.0 eq)	THF (0.1 M)	messy	—
3	DIBAL-H (2.2 eq)	THF (0.1 M)	86%	15.3 : 1
4	DIBAL-H (2.2 eq)	CH ₂ Cl ₂ (0.1 M)	49%	0.8 : 1
5	DIBAL-H (2.2 eq)	DME (0.1 M)	94%	21.6 : 1
6	DIBAL-H (2.2 eq)	DME (0.2 M)	93%	11.1 : 1
7	DIBAL-H (2.2 eq)	DME (0.3 M)	74%	8.6 : 1

^a Yield of **112a** and **113a**. ^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude sample.

得られた最適条件を用いて種々の β -アルキル置換の α,β -エポキシアミドの還元を行ったところ(Table 8-7)、種々の基質において高選択性が得られることがわかった。とりわけ、*t*-ブチルアミンのアミドを用いた場合には極めて高い位置選択性にて目的物が得られた。一方、3級アミドを基質として用いた場合には目的物は全く得られず、エポキシアルデヒド体が副生成物として観測された。

Table 8-7. Regioselective Epoxide Opening of β -Alkyl α,β -Epoxy Amides

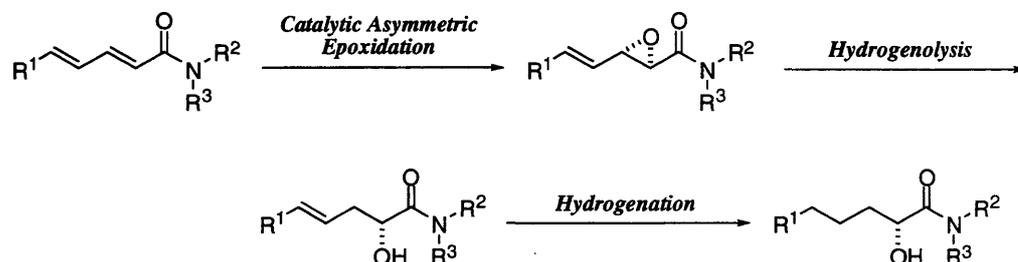
entry	substrate R ¹	R ²	yield ^a	ratio ^b
1	PhCH ₂ CH ₂	CH ₃ NH	94%	112a : 113a = 22 : 1
2	PhCH ₂ CH ₂	BnNH	88%	112c : 113c = 21 : 1
3	PhCH ₂ CH ₂	AllylNH	89%	112d : 113d = 20 : 1
4	PhCH ₂ CH ₂	cHexNH	89%	112e : 113e = 28 : 1
5	PhCH ₂ CH ₂	<i>t</i> -BuNH	92%	112f : 113f = >50 : 1
6	PhCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ N	0%	—
7	Ph(CH ₂) ₄	CH ₃ NH	93%	112i : 113i = 12 : 1
8	cHex	BnNH	89%	112k : 113k = 11 : 1

^a Yield of the mixture of α - and β -hydroxy amide.

^b The ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude sample.

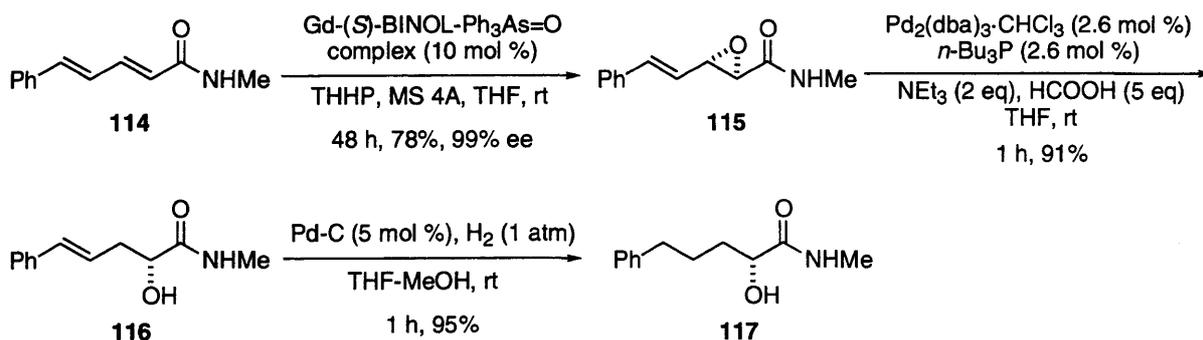
Table 8-6 に示したように、LiAlH₄ を還元剤として用いた場合に β -アルキル α -ヒドロキシアミドが優先的に得られることがわかったものの、低温にて反応を行っても選択性の向上はそれほど観測されなかった(-78 °C, ratio: 2.7:1)。当研究室の筈はこの問題点を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応を利用することで解決している。その戦略のアウトラインを Scheme 8-5 に示す。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドに対し触媒的不斉エポキシ化反応を行い選択的に α,β -エポキシ γ,δ -不飽和アミドを合成した後、辻らにより開発された π -アリルパラジウムを経由するエポキシドの開環を行い⁹²、その後残されたオレフィン還元することで β -アルキル α -ヒドロキシアミドを得る方法である。

Scheme 8-5. Kakei's Strategy to Obtain β -Alkyl α -Hydroxy Amides



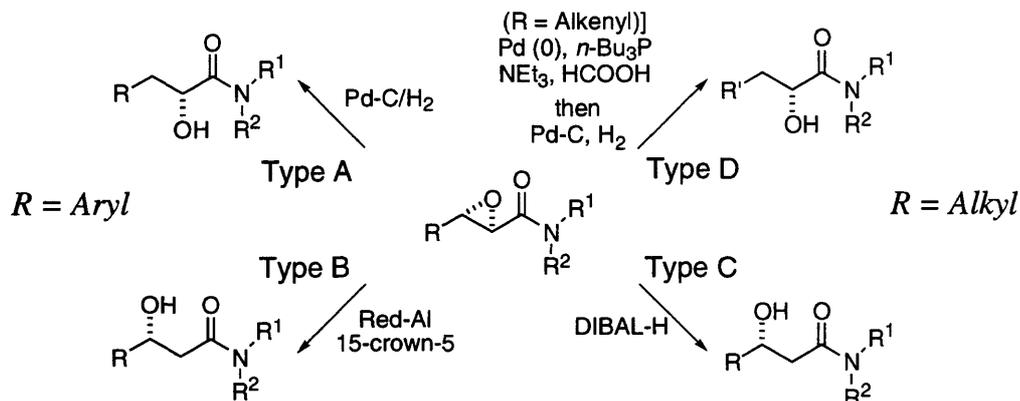
筈による検討の結果、触媒的不斉エポキシ化反応に関しては Gd-BINOL-Ph₃As=O (1:1:1) 錯体を用いた場合に高い反応性、選択性が得られることが見出され、Pd 触媒によるエポキシドの開環、オレフィンの還元を行うことで β -アルキル α -ヒドロキシアミドを得ることに成功している (Scheme 8-6)⁹³。

Scheme 8-6. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Alkyl α -Hydroxy Amide



以上に述べたように、 α,β -エポキシアミドを出発原料として用いる α -及び β -ヒドロキシアミド類の一般的合成法の開発に成功した。その方法論は Scheme 8-7 のようにまとめることができる。そこで、開発した合成法を抗うつ薬 Fluoxetine の触媒的不斉合成へと応用した。

Scheme 8-7. Synthetic Methods for Chiral α - and β -Hydroxy Amides

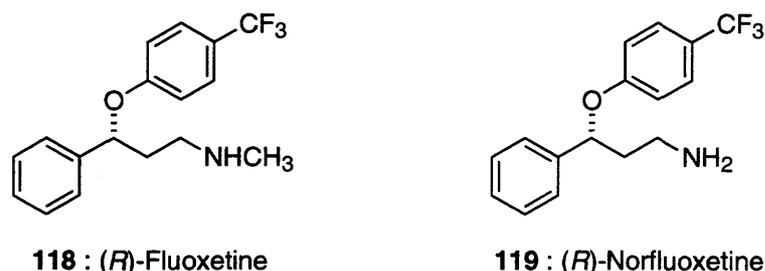


8-3 抗うつ薬 Fluoxetine の触媒的不斉合成への応用

Fluoxetine (118)は、1988年に認可を受けて以来、商品名 Prozac として Eli Lilly 社から販売されている抗うつ薬であり、日本国内では未認可ではあるものの全世界で大きなシェアを持っている。Fluoxetine は SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : 選択的セロトニン再吸収阻害剤)の一つで、セロトニン神経終末に存在するセロトニントランスポーターに特異的に作用しセロトニンの神経終末への再取込みを阻害し、シナプス間隙のセロトニン濃度の上昇によって抗うつ作用を発現するとされている。一般に SSRI はアドレナリン受容体、アセチルコリン受容体などへの親和性が低く副作用が少ないと言われている。また適応症状としてうつその他にアルコール中毒、不安や過食症などにも用いられる⁹⁴。

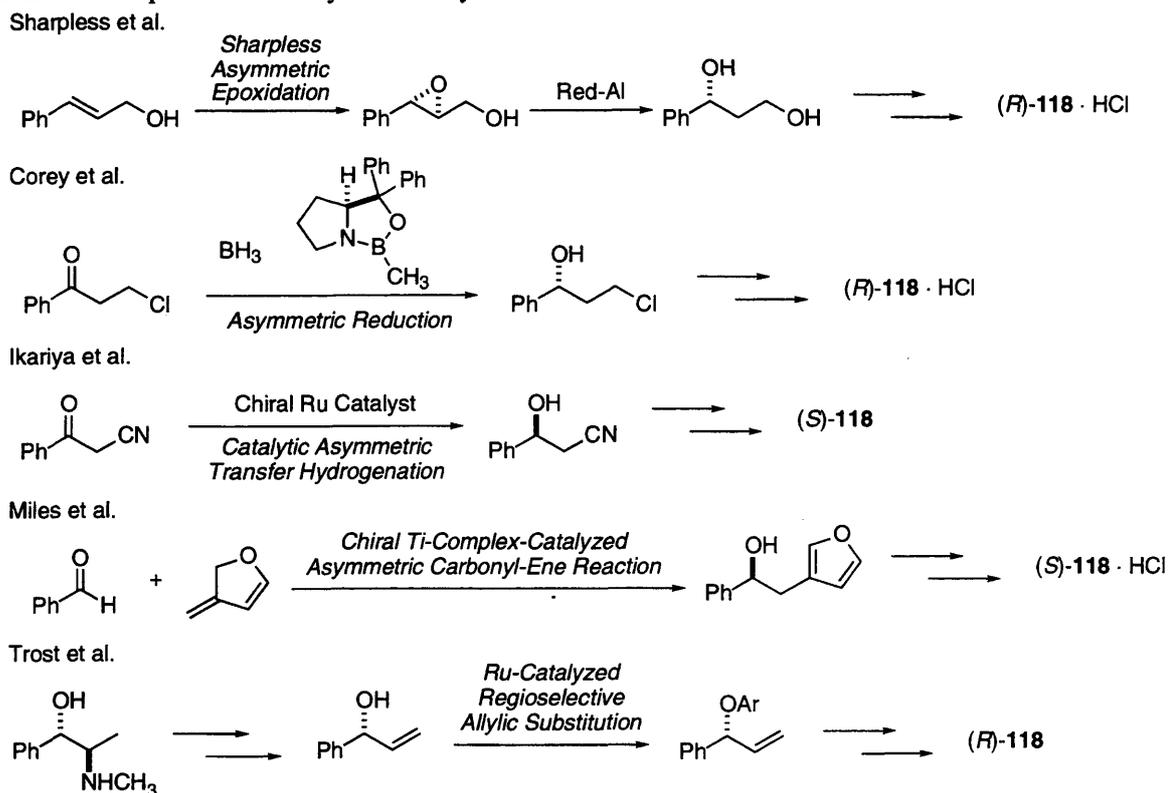
現在、Fluoxetine はラセミ体として販売されている。Fluoxetine そのものの薬効としては R 体、S 体のどちらも同じであるが、代謝物である Norfluoxetine (119)の活性が R 体の方が S 体比べて 10~20 倍低く、また S 体の Norfluoxetine は体内半減期が 16~19 日と長くなっており、R 体の Fluoxetine の方が体内からの活性代謝物の排泄時間を短くでき、薬効をコントロールしやすいというメリットがある⁹⁵。

Figure 8-3.



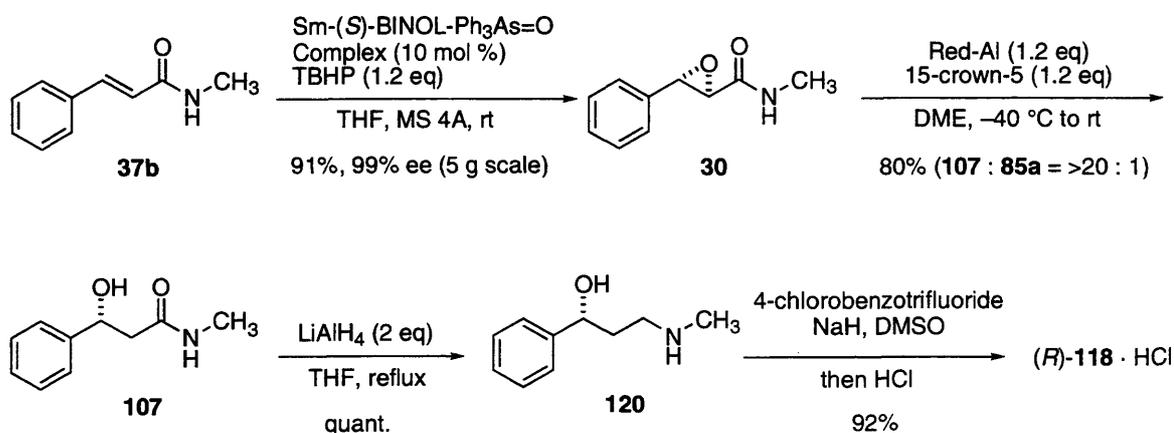
この薬理的性質の違いから、これまでも数多くのグループによって Fluoxetine やその代謝物の不斉合成に力が注がれてきた。その合成法としては3つのカテゴリー、つまり不斉酸化反応を利用する方法、不斉還元反応を利用する方法、不斉炭素—炭素結合、または炭素—酸素結合形成反応を利用する方法があげられる。不斉酸化反応を利用する例としては Sharpless らの例⁹⁶が挙げられ、アリルアルコールの不斉エポキシ化反応と Red-Al による位置選択的還元反応を組み合わせることにより中間体のキラルジオールを得ている。不斉還元反応を用いる例としては Corey らにより開発された光学活性オキサザボロリジンを用いる不斉還元^{97a,b}、イーストを用いた不斉還元^{97c}、及びロジウム、またはルテニウムを用いる不斉水素化を用いた方法^{97d,e}等が知られている。さらに、不斉炭素—炭素結合形成反応を利用する例としては不斉カルボニル—エン反応を利用する例⁹⁸が報告されており、不斉炭素—酸素結合形成反応を用いる例⁹⁹としてはルテニウム触媒を利用した酸素求核剤による位置選択的アリル位置置換反応が知られている。その代表例を Scheme 8-8 に示す。筆者と共同研究者の筈は α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応と α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応の開発の実践的展開として(R)-Fluoxetine の不斉合成を行った。

Scheme 8-8. Representative Asymmetric Synthesis of Fluoxetine



Fluoxetine の基本骨格となるβ-ヒドロキシアミン **120** は 8-1 にて述べたβ-ヒドロキシアミド **107** の還元により得られると考えられる。共同研究者の筈は、開発した方法論をグラムスケールで実施しており、5 g スケールにおいて触媒的不斉エポキシ化反応、続く Red-Al を用いるエポキシドの開環反応を行い 2 工程収率、73%にて合成中間体 **120** を光学的に純粋な化合物として得ることに成功した。得られた **120** は既存の方法¹⁰⁰によりアミンへの還元、4-クロロベンゾトリフルオリドの導入を行うことで(R)-Fluoxetine の塩酸塩の触媒的不斉合成に成功した (Scheme 8-9)⁹³。

Scheme 8-9. Catalytic Asymmetric Synthesis of (R)-Fluoxetine

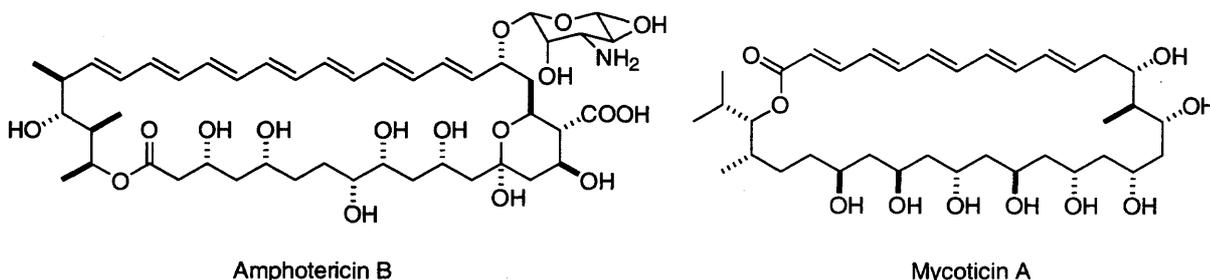


第9章 1,3-ポリオール類の触媒的不斉合成

9-1 現在までの1,3-ポリオール合成

連続した水酸基から構成されるポリオール構造は、様々な生物活性を有する天然物に広く見られる構造単位である。その一例としては、抗真菌薬として臨床に用いられている Amphotericin B や同じく抗真菌作用をもつ Mycoticin A などのポリエンマクロライド系抗生物質が挙げられる (Figure 9-1)。

Figure 9-1. Natural Products with Polyol Moiety

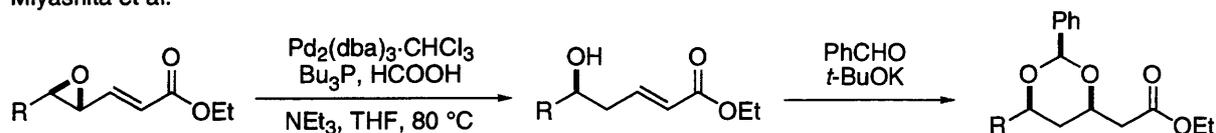


その興味深い構造と天然における広範な分布から、これまでにポリオール類、とりわけ1炭素を挟んで連続的に水酸基が存在する1,3-ポリオール類の立体選択的構築法の開発は数多くの研究者の注目を集め多大な努力がなされてきた^{101,102}。不斉点の構築に関しては、キラルな試薬を量論量用いる方法以外に、野依還元¹⁰³や Sharpless 不斉エポキシ化などの触媒的不斉反応を用いることにより不斉点を導入する方法、並びにキラルな出発原料の持つ不斉を利用するジアステレオ選択的反応を用いる方法が近年数多く報告されている。触媒反応、または触媒的不斉反応を鍵工程として利用する光学活性1,3-ジオール類の合成法の最近の報告例を以下に示す。

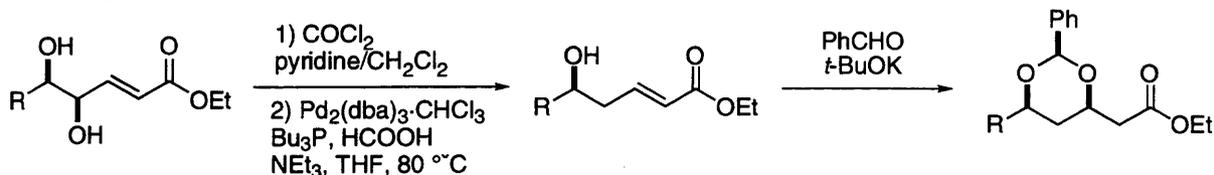
宮下らは Sharpless 不斉エポキシ化反応を活用し、パラジウム触媒によるエポキシドの開環反応、ヘミアセタールの形成を経由する *syn*-1,3-ジオールアセタールの合成法を報告している¹⁰⁴。また O'Doherty らは Sharpless 不斉ジヒドロキシル化反応を鍵工程として利用し、同じくヘミアセタールの形成を経由する *syn*-1,3-ジオールアセタールの合成法を報告している¹⁰⁵。しかしながらこれらの方法で合成できるのは *syn*-1,3-ジオールアセタールのみであり、*anti*-1,3-ジオールアセタールを合成することはできない。また、ジオールの保護基もベンジリデンアセタールに限られている (Scheme 9-1)。

Scheme 9-1. Catalytic Asymmetric Synthesis of Protected *syn*-1,3-Diol Fragments Using Sharpless Asymmetric Epoxidation and Dihydroxylation

Miyashita et al.



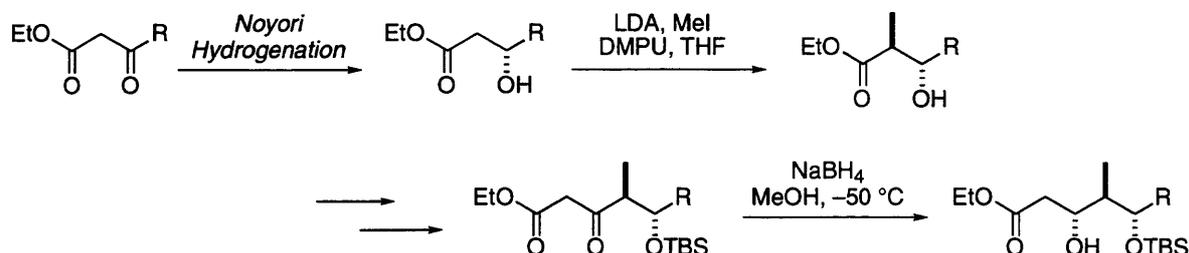
O'Doherty et al.



Rychnovsky らは野依還元により得られる鍵中間体： β -ヒドロキシエステルより、 α 位のモノメチル化、炭素鎖の伸長、ジアステレオ選択的な還元反応の工程によりキラル 1,3-ジオールユニットを合成している(Scheme 9-2)¹⁰⁶。本方法は Dermostatin 等の天然物合成に応用されている。その他に酵素による β,δ -ジケトエステルの還元を鍵工程とした方法が報告されているが、基質一般性という点で問題を残している¹⁰⁷。

Scheme 9-2. Catalytic Asymmetric Synthesis of 1,3-Polyol Units Using Noyori Hydrogenation

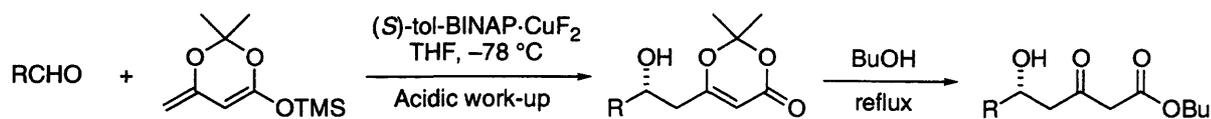
Rychnovsky et al.



一方、Carreira ら¹⁰⁸、Evans ら¹⁰⁹ は独自の触媒的不斉アルドール反応によりジエノラートをアルデヒドに付加させることで、3,5-ジヒドロキシエステルの前駆体となる δ -ヒドロキシ β -ケトエステルの合成を報告している。しかしこれらの方法は基質となるアルデヒドが前者では芳香族アルデヒド及び不飽和アルデヒド、後者においては α -ベンジルオキシアルデヒドにそれぞれ限られることから、基質一般性という点で問題を残している(Scheme 9-3)。

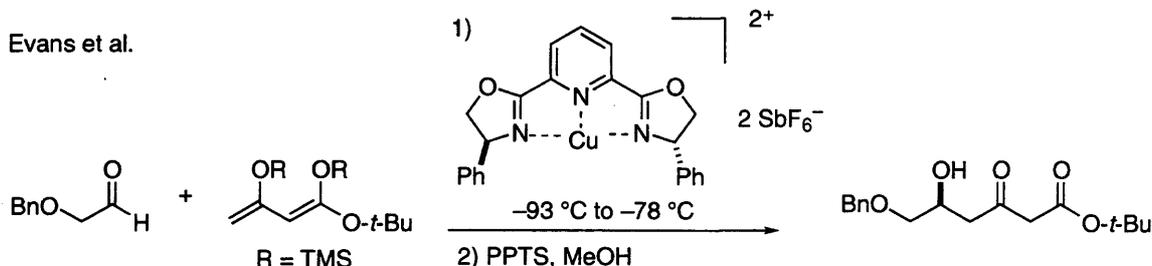
Scheme 9-3. Asymmetric Synthesis of 1,3-Polyol Units Using Catalytic Asymmetric Aldol Reaction

Carreira et al.



R = Aryl, Alkenyl

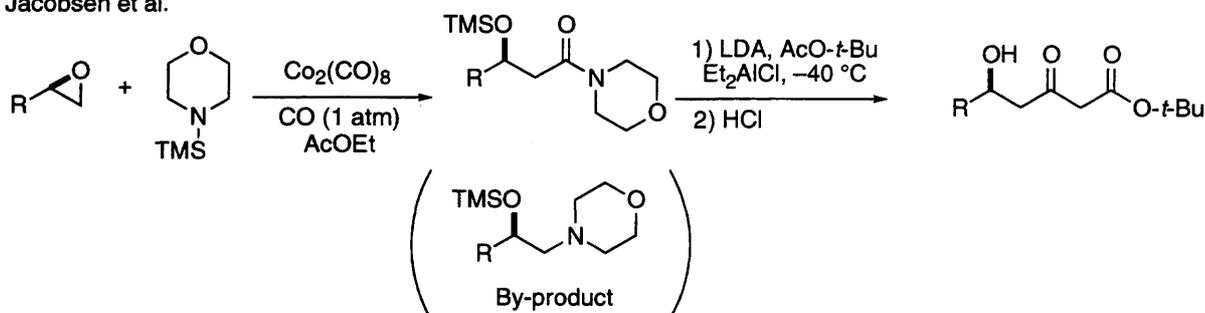
Evans et al.



Jacobsen らはキラルな末端エポキシドに対するコバルト触媒によるカルボニル化を報告している¹¹⁰。特に *N*-シリルモルホリンを補足剤として用いた場合にβ-シリルオキシモルホリンアミドが生成し、これをエノラートと作用させることでδ-ヒドロキシβ-ケトエステルへと導いている。しかしながら、基質によっては位置選択性が低い、あるいは副生成物であるアミンが多量に生成するなど基質一般性の問題を完全には克服できていない(Scheme 9-4)。

Scheme 9-4.

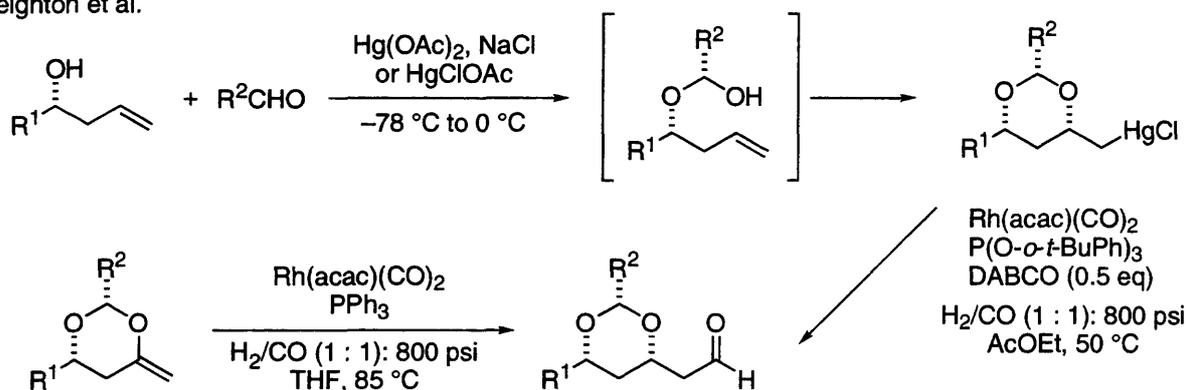
Jacobsen et al.



光学活性ホモアリルアルコールはアルデヒドへの不斉アリル化反応¹¹¹により比較的容易に合成可能であることから、これらのキラル化合物を出発原料とした 1,3-ジオールユニットの効率的合成法が近年数多く報告されている。Leighton らは、ホモアリルアルコールをアルデヒドと反応させヘミアセタールを形成させた後、オキシ水銀化を利用しジアステレオ選択的に *syn*-1,3-ジオールユニットの合成法を開発している^{112a}。後に本方法は触媒量の Yb(OTf)₃ の添加により選択性が向上することが報告されている^{112b}。生成物の有機水銀化合物はロジウム触媒を用いるホルミル化反応を行うことでジオールユニットを有するアルデヒドへと変換でき、同様のサイクルをくり返すことでポリオール類の合成に成功している^{112c,d}。また、Leighton らは 4-メチレン-1,3-ジオキサン骨格を有するエノールエーテルよりロジウム触媒によるジアステレオ選択的ヒドロホルミル化反応を利用する *syn*-及び *anti*-1,3-ジオールユニット合成法の開発にも成功している(Scheme 9-5)¹¹³。

Scheme 9-5. *Syn*-1,3-Polyol Unit Synthesis from Homoallylic Alcohol Using Oxymercuration and Rh-Catalyzed Formylation

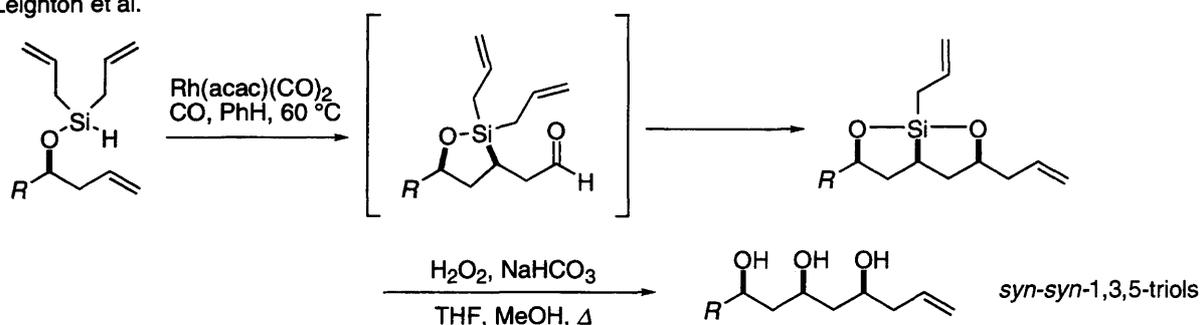
Leighton et al.



タンデム反応による分子骨格の構築は効率的な合成を可能とする。Leighton らは、ジアリルシランにより保護したホモアリルアルコールのシリルホルミル化反応を行い、続く分子内のアリルトランスファーの後、生成物を酸化的に分解することで *syn-syn*-1,3,5-トリオールユニットの効率的合成に成功している^{114a}。本手法は光学活性な原料を用いることで本質的に不斉合成へと応用可能である(Scheme 9-6)。また、ジアステレオ選択的な反応ではあるものの、歪みのかかった環状アリルシランを利用するタンデムアルドール反応–アリル化反応により *syn*-1,3-ジオールを得ることに成功している^{114b}。

Scheme 9-6. Tandem Intramolecular Silylformylation-Allylsililation

Leighton et al.



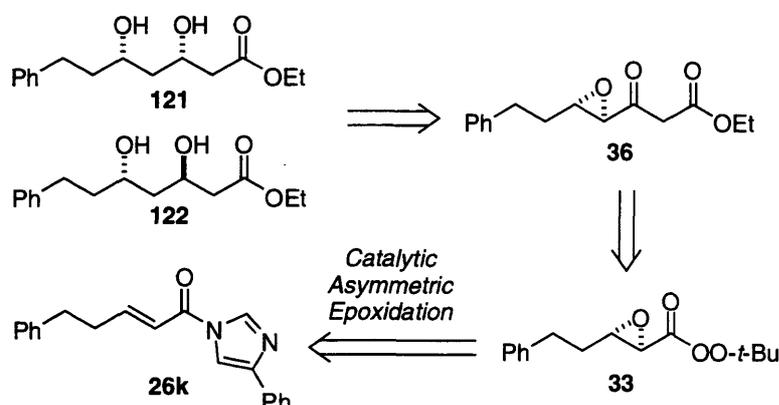
9-2 触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程として利用する 1,3-ジオールユニットの不斉合成法の開発

4章にて述べた通り、 α,β -不飽和イミダゾリドの触媒的不斉エポキシ化反応により得られる α,β -エポキシパーオキシエステルはエステルエノラートと反応することで γ,δ -エポキシ β -ケトエステルへと変換される。本化合物はエポキシドを位置選択的に開環することで δ -ヒドロキシ β -ケトエステルに変換可能であり、ジアステレオ選択的還元を組み合わせることで、1,3-ポリオール類の合成において有用性の高い光学活性 3,5-ジヒドロキシエステルに誘導可能であると考えられる。そこで筆者は共同研究者の戸崎と共に、光学活性 3,5-ジヒドロキシエステルの立体選択的合成法の確立、並びに天然物合成への応用に関しての研究に着手した。

9-2-1 α,β -不飽和イミダゾリドを出発原料として利用する *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの立体選択的合成法

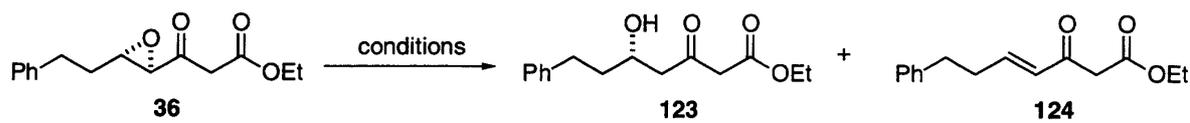
逆合成解析を Scheme 9-7 に示す。*syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **121** 及び **122** は共通の中間体である γ,δ -エポキシ β -ケトエステル **36** より、エポキシドの位置選択的開環反応、続くジアステレオ選択的なケトンの還元反応を行うことで得られると考えた。**36** は既に4章で述べた通り α,β -不飽和イミダゾリドのエポキシ化反応により得られる α,β -エポキシパーオキシエステルとエステルエノラートとの反応により合成可能である。

Scheme 9-7. Retrosynthetic Analysis of **121** and **122**



36 より **121** 及び **122** への変換法の確立を行うために、まず **36** の位置選択的エポキシドの開環反応の検討を行った。種々の還元剤による検討の結果を Table 9-1 に示す。還元剤として SmI_2 を用いた場合には還元剤のみ用いる条件^{85a}、及び添加剤により還元力を増した条件^{85b}のいずれにおいても目的物 **123** が得られたものの、十分な収率を達成することは難しく、さらに添加剤存在下においてはエノン体 **124** が副生成物として得られた。また低原子価チタノセンを還元剤として用いた場合⁸⁶には **124** の副生を 10%にまで抑えることができたが、目的物の収率は 66%にとどまった。一方で吉越らにより開発された、エタノール中、 PhSeSePh と NaBH_4 より調製されるカルコゲニド試薬を用いた場合⁸⁷には反応は円滑に進行し、良好な化学収率で **123** を得ることに成功した。

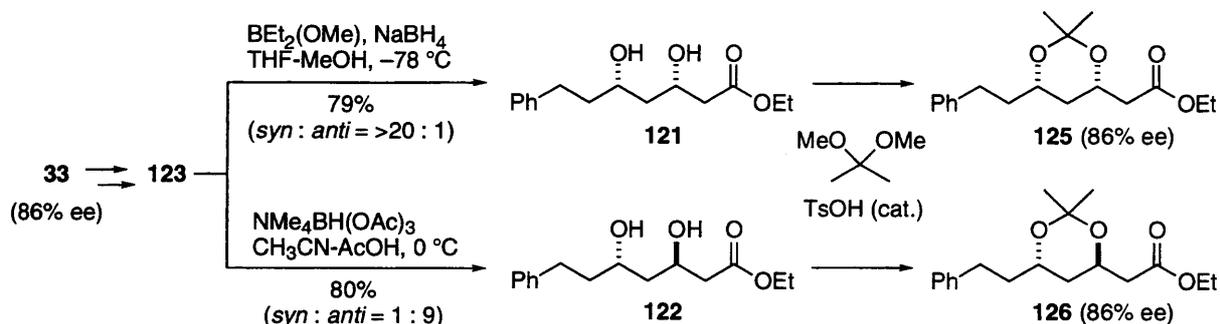
Table 9-1. Regioselective Epoxide Opening Reaction of **36**



entry	conditions	yield of 123	yield of 124
1	SmI_2 (2 eq), THF-MeOH, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	ca. 30%	—
2	SmI_2 (2 eq), $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2 eq), HMPA (5 eq), THF, rt	52%	30%
3	Cp_2TiCl (2.5 eq), THF-MeOH, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$	66%	10%
4	PhSeSePh (3 eq), NaBH_4 (6 eq), EtOH, rt	85%	—

得られた **123** に対して、奈良坂により開発された *syn* 選択的還元¹¹⁵ 及び Evans らにより開発された *anti* 選択的還元¹¹⁶ を行うことで目的の *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **121** 及び **122** をそれぞれ収率 79% (*syn:anti* = >20:1)、80% (*syn:anti* = 1:9)にて効率的に導くことに成功した。**121**、**122** の光学純度は、対応するアセトナイド **125**、**126** にそれぞれ変換した後キラル HPLC により測定しており、一連の変換工程においてラセミ化は全く起こっていないことが確認された(Scheme 9-8)。

Scheme 9-8. Conversion of **123** into *syn*-and *anti*-Dihydroxy Esters **121** and **122**

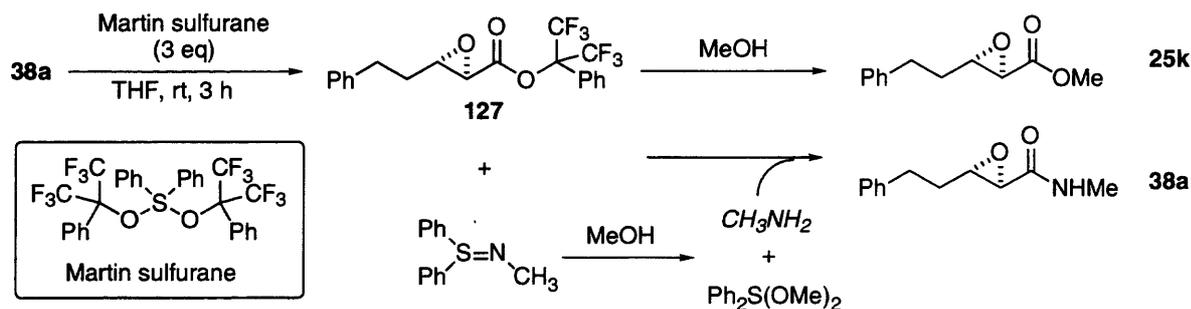


9-2-2 α,β -不飽和アミドを出発原料として利用する *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの立体選択的合成法

上記の様に、 α,β -エポキシパーオキシエステルより光学純度の低下を伴うことなく *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルを合成する方法を開発したものの、中間体化合物の性状から再結晶が困難であることがわかり、光学的に純粋なフラグメントを得るためには他の方法論を探ることが必要となった。5章にて述べた α,β -不飽和アミド類の触媒的不斉エポキシ化反応は、種々の基質に対して高エナンチオ選択的に目的物を与えることがわかっていたため、 α,β -エポキシアミドを出発原料として利用するルートの検討を行った。

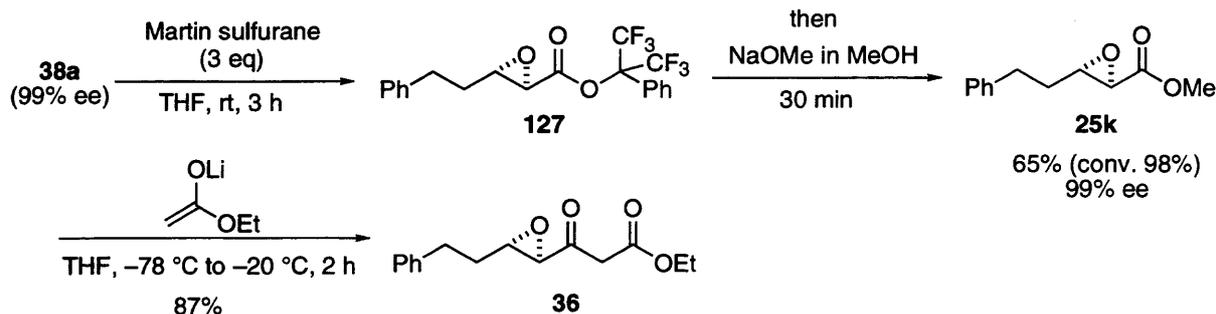
α,β -不飽和アミド類の触媒的不斉エポキシ化反応により得られた光学的にほぼ純粋な α,β -エポキシアミド **38a** を用いて検討を行った。アミドからエステルへの変換は温和な条件にて反応が進行する Martin sulfurane を用いた¹¹⁷。その結果、3等当量の Martin sulfurane と作用させることで **38a** は速やかに消費され対応する活性エステル **127** が生成した。ところが **127** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる単離、精製が困難な化合物であったため、求核剤の添加により反応系中にて安定な化合物に変換することを考えた。まず、エポキシパーオキシエステルへの変換を考え **127** の生成後に反応溶液に過剰量の TBHP を加えることで対応するエポキシパーオキシエステル **33** へと変換することができた。本方法は、過剰量の TBHP の添加を必要とするため実用性の面で問題があった。そこで過剰量用いても問題は生じないと考えられる MeOH を用いて検討を行った。**127** の生成後、反応溶液に過剰量の MeOH を添加したところメチルエステル **25k** へと変換することができたものの、それに伴い原料のエポキシアミド **38a** の再生が観測された。これは MeOH の添加により MeNH₂ が生成し、それが活性エステル **127** と反応することで **38a** が再生したものと考えられる(Scheme 9-9)。

Scheme 9-9. Regeneration of Epoxy Amide **38a** in the Presence of Martin Sulfurane



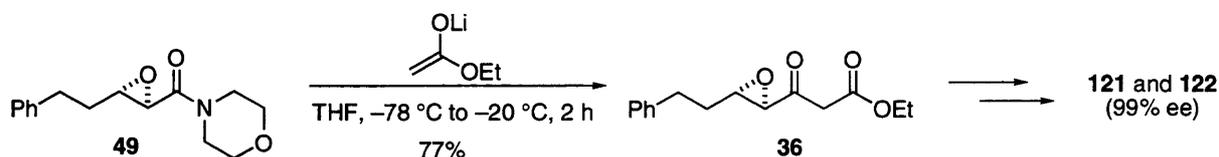
そこで **38a** の再生を抑え、**25k** への変換を優先させるためにさらに条件の検討を行った。生成する MeNH₂ の求核性を抑える目的で HCl/MeOH の添加を試みたところ、逆に **38a** の再生が促進される結果となった。一方 NaOMe の MeOH 溶液を添加した場合には **38a** の再生はある程度低減され、まずまずの収率にて **25k** を得ることに成功した(65%、変換収率 98%)。この結果は MeNH₂ の生成が酸性条件下で速く、塩基性条件下で比較的遅いということで説明されると考えられる。得られたエポキシエステル **25k** を酢酸エチルより調製されるリチウムエノラートと反応させたところ、低温にて反応は円滑に進行し、収率 87%にて目的物 **36** を得ることに成功した(Scheme 9-10)。

Scheme 9-10. Conversion of α,β -Epoxy Amide **38a into γ,δ -Epoxy β -Keto Ester **36****



Martin sulfurane を用いることで **38a** より光学的に純粋な **36** を得ることに成功したものの、アミドをエステルへと変換する工程が増えること、Martin sulfurane を過剰量用いなければならない等、アトムエコノミーの観点から効率の良い合成ルートであるとは言えなかった。そこで他のルートの検討を試みた。モリホリンアミドは Weinreb アミドと同様に求核剤と反応してケトンを生成することが知られている¹¹⁸。そこで5章にて述べた α,β -不飽和モルホリンアミド **48** を出発原料として利用することを考えた。その結果、触媒的不斉エポキシ化反応により得られた **49** に対して酢酸エチルのリチウムエノラートを $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応させることで、光学的に純粋な **36** に効率良く導くことに成功した。本化合物は先に述べた方法により *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **121**、**122** へと誘導可能である。また不斉エポキシ化の際に(*R*)-BINOL を用いることでエナンチオマーの合成も可能である(Scheme 9-11)。

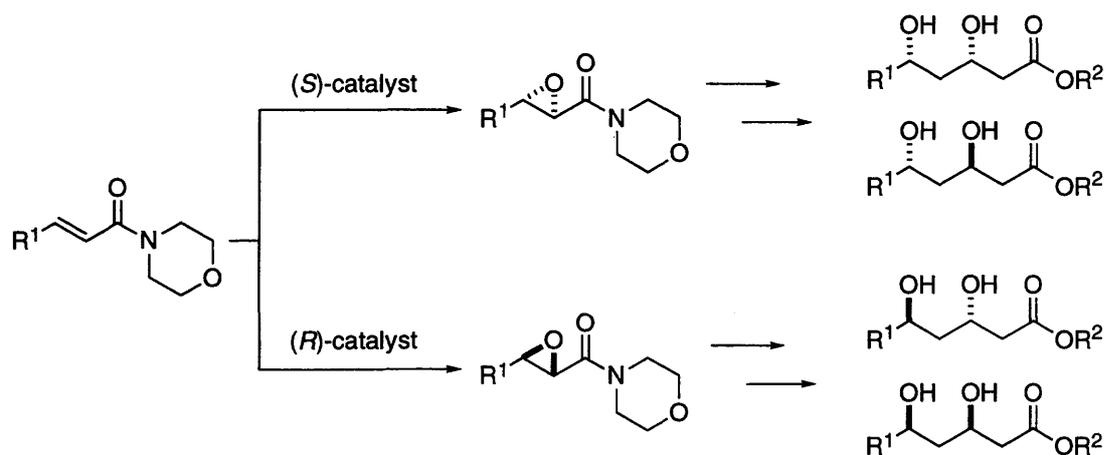
Scheme 9-11. Conversion of α,β -Epoxy Amide **49 into γ,δ -Epoxy β -Keto Ester **36****



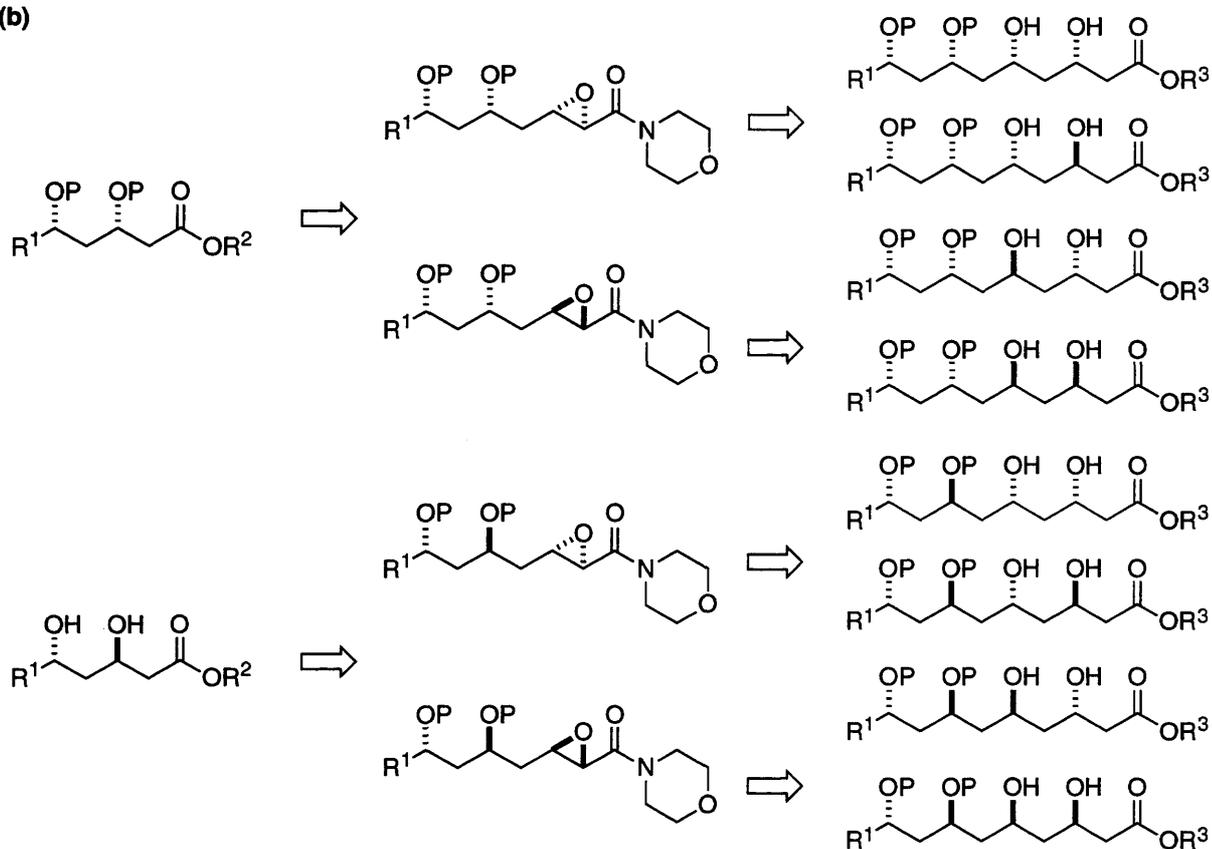
以上のように、 α,β -不飽和モルホリンアミドの触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程とする *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの触媒的不斉合成法の開発に成功した[Scheme 9-12 (a)]。またごく最近になり当研究室の堀内、戸崎らは、本手法を連続的に利用することで、より複雑なポリオールフラグメントの合成に適用し、天然物合成へと応用することに成功している[Scheme 9-12 (b)]¹¹⁹。

Scheme 9-12. Stereoselective Synthesis of Polyols Using Catalytic Asymmetric Epoxidation

(a)



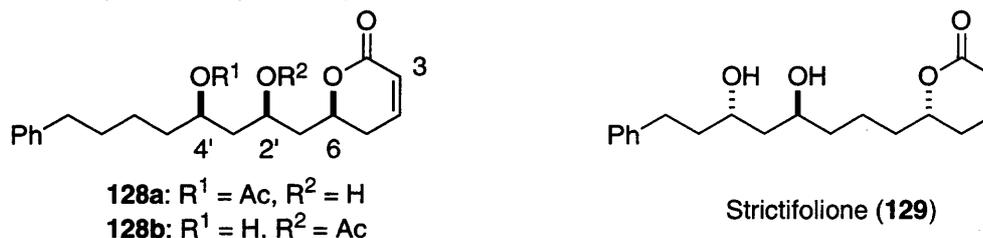
(b)



9-3 1,3-Polyol/5,6-Dihydro- α -Pyrone 構造を有する 128a、128b の触媒的不斉合成

前節で開発した *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルの効率的合成法を応用して 1,3-polyol/5,6-dihydro- α -pyrone 構造を有する天然物 128a、128b、及び Strictifolione (129)の触媒的不斉合成へと展開した(Figure 9-2)。近年、数多くの 5,6-dihydro- α -pyrone 誘導体が単離されており、これらの化合物には抗菌活性や抗癌活性などの興味深い活性を示す天然物の存在も明らかにされてきている。

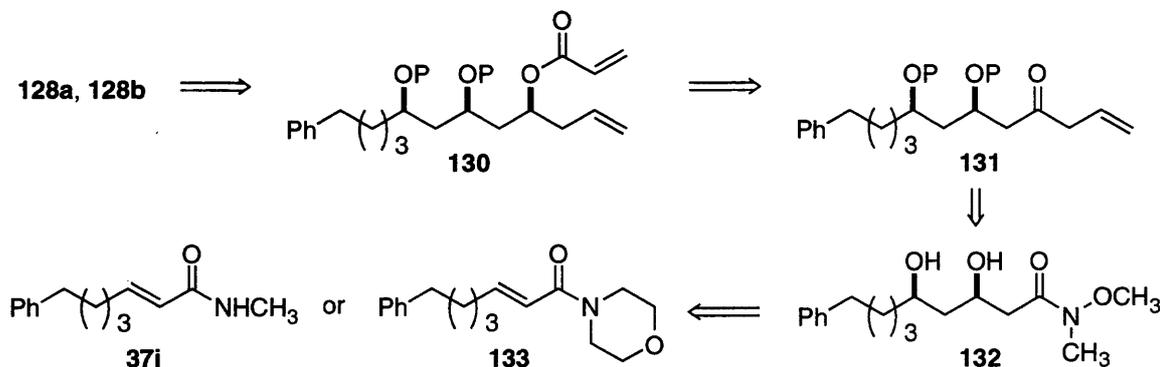
Figure 9-2. 1,3-Polyol/5,6-Dihydro- α -Pyrone Natural Product 128a, 128b, and 129



9-3-1 鍵中間体：*syn*-3,5-ジヒドロキシケトン誘導体 131 の合成

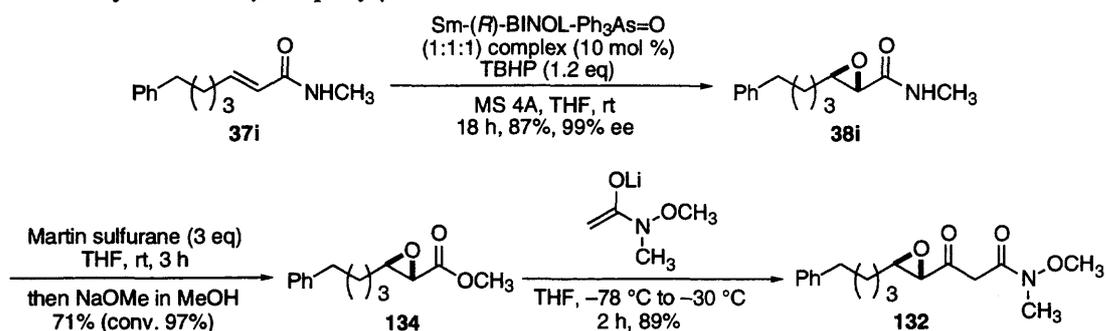
128a、128b は *Ravensara anisata* の葉及び樹皮の抽出液より単離された化合物である。1999年に Hostettmann らによって X 線結晶構造解析などにより構造決定され、抗菌薬として利用されている Miconazole に匹敵する抗菌活性を示すことが明らかにされた。構造上の特徴としては *syn,syn* の相対配置を有するポリオール骨格を有することが挙げられるが、絶対配置に関しては未決定であった¹²⁰。逆合成解析を Scheme 9-13 に示す。128 の 5,6-dihydro- α -pyrone 骨格は 130 の閉環メタセシスにより構築できると考え、C6 位の立体化学はケトン体 131 のジアステレオ選択的還元により構築することとした。131 は *syn*-3,5-ジヒドロキシアミド 132 より合成可能であり、132 は α,β -不飽和アミド 37i または 133 より合成可能であると考えた。

Scheme 9-13. Retrosynthetic Analysis of 128a and 128b



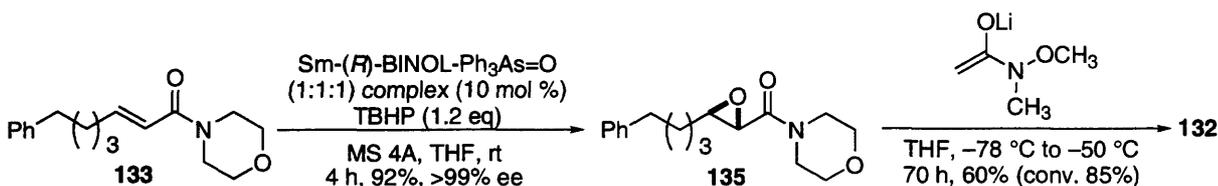
37i の触媒的不斉エポキシ化反応により得られた光学的にほぼ純粋な 38i に対し 3 当量の Martin sulfurane を作用させた後、NaOMe の MeOH 溶液を添加することにより光学的に純粋な 134 へと導いた(収率 71%、変換収率 97%)。134 は *N*-methoxy *N*-methylacetamide から調製されるリチウムエノラートと作用させることで γ,δ -エポキシ β -ケトアミド 132 へ収率 89%にて変換することに成功した(Scheme 9-14)。

Scheme 9-14. Synthesis of γ,δ -Epoxy β -Keto Amide **132 from **37i****



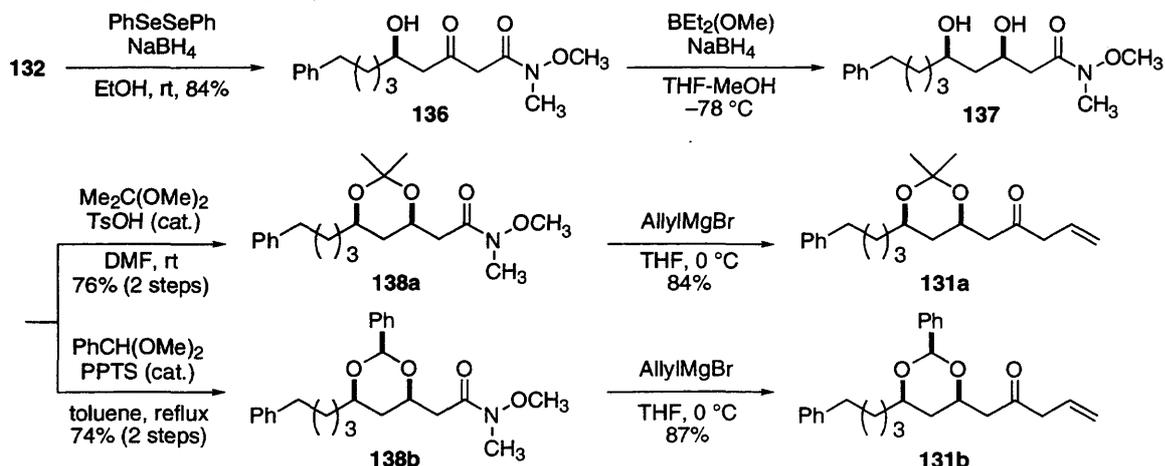
また、 α,β -不飽和モルホリンアミド **133** の触媒的不斉エポキシ化反応を行ったところ、10 mol %の Sm-(R)-BINOL-Ph₃As=O 錯体存在下、反応は円滑に進行し目的の α,β -エポキシアミド **135** を収率 92%、>99% ee にて得ること成功した。次に **134** と同様に N-methoxy N-methylacetamide から調製されるリチウムエノラートとの反応を行った。しかしながらこの基質においては-78 °C では反応は進行せず、また温度を-30 °C 以上まで上昇させると副生成物の生成が見られたため、-50 °C にて長時間反応させることにより **132** をまざまざの効率で得ることに成功した(収率 60%、変換収率 85%)(Scheme 9-15)。

Scheme 9-15. Synthesis of γ,δ -Epoxy β -Keto Amide **132 from **133****



132 の有機セレン試薬による位置選択的エポキシド開環反応により δ -ヒドロキシ β -ケトアミド **136** へと変換し、*syn* 選択的なケトンの還元の後、得られたジオール **137** をアセトナイド、またはベンジリデンアセタールにて保護し **138a**、**138b** にそれぞれ変換した。続いて **138a**、**138b** を AllylMgBr と反応させることで鍵中間体となるケトン体 **131a**、**131b** にそれぞれ導いた(Scheme 9-16)。

Scheme 9-16. Synthesis of Key Intermediate **131a and **131b****



9-3-2 C6 位不斉中心の構築と天然物の触媒的不斉合成

得られたケトン体 **131** を用いて、ジアステレオ選択的還元を用いる C6 位不斉中心の構築に関する検討を行った。まず **131a** を用いて種々条件を検討した。還元剤として NaBH₄、L-Selectride を用いた場合、低温下においても望みの立体化学を有するアルコール体 **139a** を高い選択性にて得ることはできなかった(β-OH:α-OH = ~2:1)。そこで、β位のアルコキシ基のキレーション効果を期待してルイス酸を添加する条件を試みた。還元剤として NaBH₃CN を用い、種々のルイス酸を用いて検討を行った結果、TiCl₄ 存在下-78 °C にて反応を行った場合に 3:1 の選択性が発現した。高い選択性が誘起されない原因としてジオールの保護基により定まる基質のコンホメーション、及びアセトナイドのアキシアルメチル基による影響が考えられたため **131b** を用いて再度検討を行った。すると予想通り、同一条件下で反応を行った場合には **131a** よりも高い選択性が得られることがわかった。最終的に **131b** に対し THF 中、-100 °C にて L-Selectride を作用させた場合に 7:1 の選択性で **139b** が得られた(Table 9-2)¹²¹。比較的高い選択性が誘起された反応機構としては、Figure 9-3 のような遷移状態を想定することが可能である。

Table 9-2. Diastereoselective Reduction of **131**

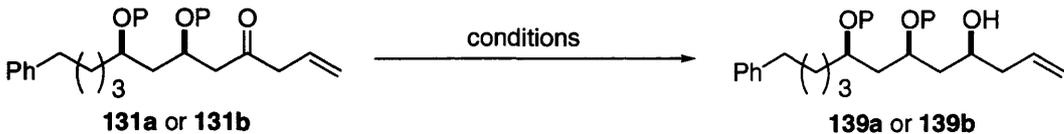
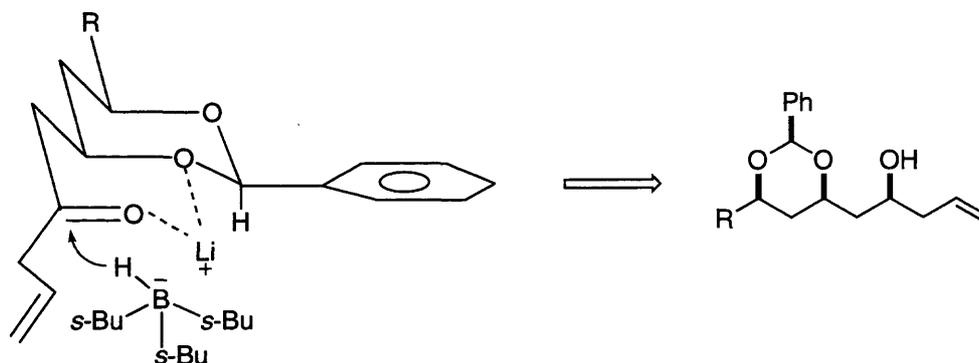
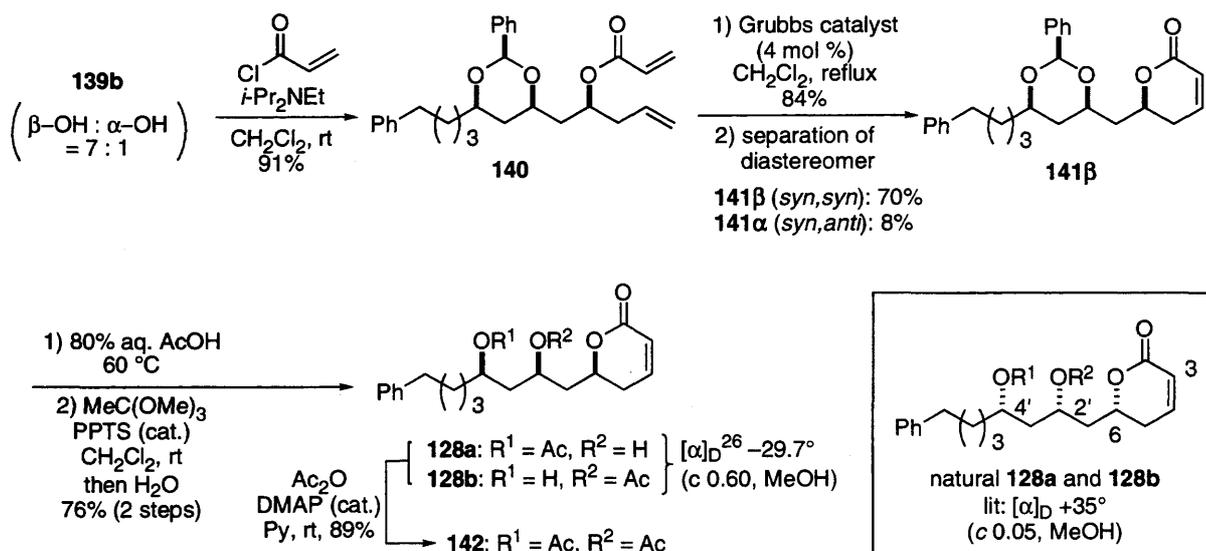
			
entry	conditions	SM = 131a	SM = 131b
1	NaBH ₄ , MeOH, 0 °C	β-OH : α-OH = 1.5 : 1	
2	L-Selectride, THF, -78 °C	β-OH : α-OH = 2 : 1	β-OH : α-OH = 4 : 1
3	TiCl ₄ , NaBH ₃ CN, THF-CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	β-OH : α-OH = 3 : 1	β-OH : α-OH = 4 : 1
4	L-Selectride, -100 °C		β-OH : α-OH = 7 : 1 y. 60%, (conv. 97%)

Figure 9-3.



以上で **128** の合成に必要な全ての立体化学を有する **139b** を得ることに成功したので、全合成の完了にむけた変換の検討を行った。**139b** をアクリロイルエステル **140** とした後、4 mol % の Grubbs 触媒存在下、閉環メタセシス反応¹²² を行い収率 84%にてラクトン体 **141** を得た。この段階で2つのジアステレオマーを分離することができ(**141β**: 70%, **141α**: 8%)、望みの立体化学を有するジアステレオマー**141β**を最後の変換に用いた。**141β**のベンジリデン基の除去、生じるジオールに対する環状オルトエステルの形成を経由したモノアセチル化¹²³により **128a**、**128b** を得ることに成功し触媒的不斉合成を完了した。なお **128a**、**128b** はアセチル基が容易に転位を起こし、**128a** と **128b** の混合物(**128a**:**128b** = 1~2:1)として存在していた。**128a**、**128b** は共にジアセチル体 **142** へと変換することができ、**128a**、**128b**、**142** の ¹H 及び ¹³C NMR スペクトルは文献値と一致した。一方合成した **128a**、**128b** の旋光度の値[**128a**、**128b** の混合物: $[\alpha]_D^{26} -29.7$ (c 0.60, MeOH)]は文献値[**128a**: $[\alpha]_D +35$ (c 0.05, MeOH)、**128b**: $[\alpha]_D +35$ (c 0.05, MeOH)]と符号が逆であったことから天然物の絶対配置を(6*S*, 4'*S*, 2'*R*)であると決定した(Scheme 9-17)。

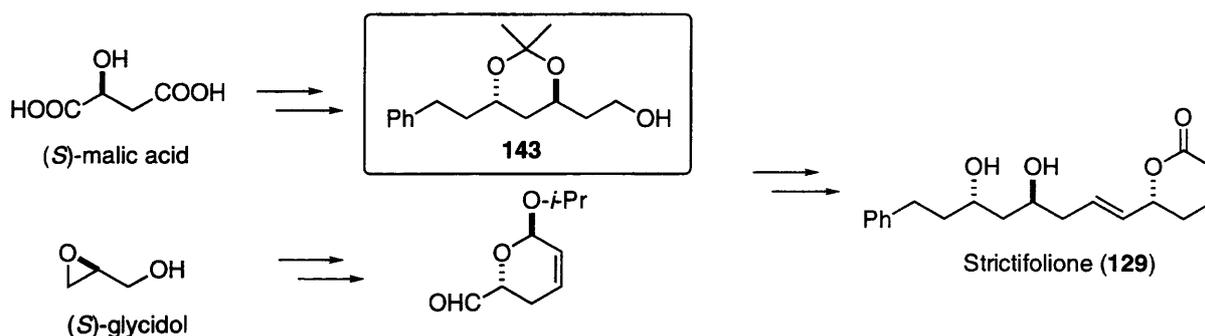
Scheme 9-17. Completion of the Total Synthesis of **128a** and **128b** and Determination of the Absolute Configuration



9-4 Strictifolione 合成中間体への誘導

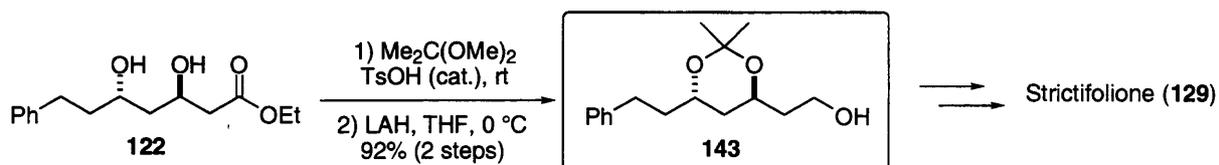
Strictifolione (**129**)は 2000 年に相見、高山らによって *Cryptocarya strictifolia* から単離、構造決定された化合物である^{124a}。構造上の特徴として 1,3-*anti* の相対配置のジオールユニットを持つ。高山らは 2002 年に (*S*)-malic acid と (*S*)-glycidol を出発原料とした **129** のキラル全合成によりその絶対構造を確認している (Scheme 9-18)^{124b}。またごく最近になり Cossy らも不斉合成を達成している¹²⁵。

Scheme 9-18. Takayama's Total Synthesis of Strictifolione (**129**)



9-2 において得られた *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **122** は高山らの合成中間体に誘導可能である。ジオールをアセトナイドに変換し保護した **126** に対して、エステル基をアルコールに還元することで合成中間体 **143** へと導いた。

Scheme 9-19. Conversion into the Intermediate for Use in Takayama's Total Synthesis of Strictifolione (**129**)



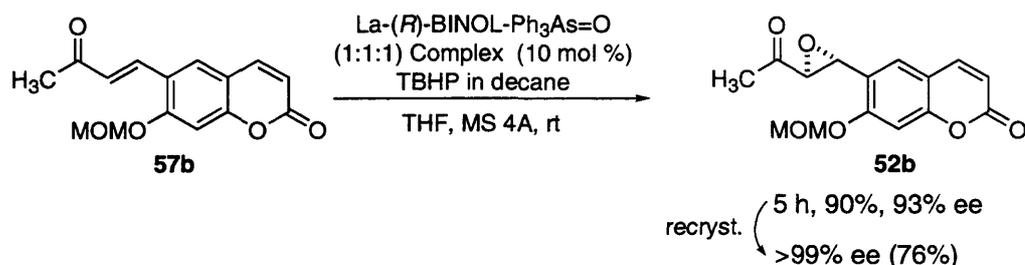
第2部のまとめ

第2部においては、触媒的不斉エポキシ化反応の応用研究として、生物活性物質、医薬品等の機能性分子の触媒的不斉合成、及びそれらの達成のための方法論の開発に関して議論した。

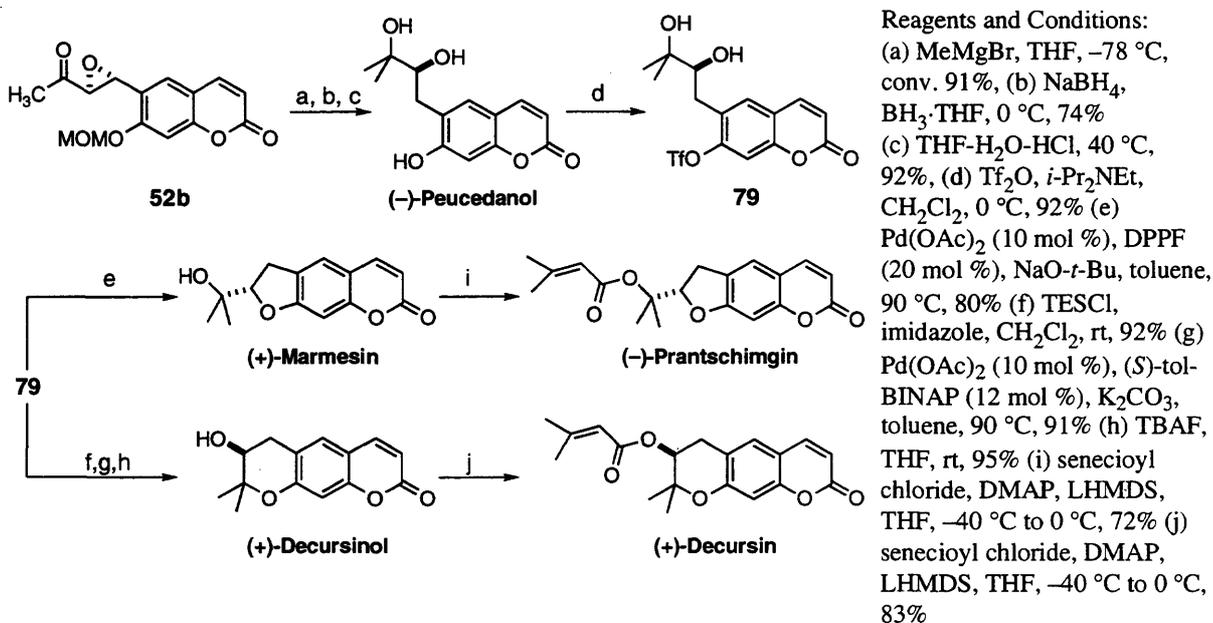
1. Decursin 類の触媒的不斉合成 (第6章)

(+)-Decursin は PKC の活性化作用を有し、また癌細胞に対して選択的にその細胞毒性を示す。これらの特性は抗癌剤として臨床研究が進められている Bryostatine 類と類似していることから、抗癌剤のリード化合物としての応用が期待される天然物である。誘導体合成に適する多様性を志向した合成ルートの開拓を目指し、触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程として利用する不斉全合成の検討を行った。10 mol % の La-(*R*)-BINOL-Ph₃As=O 錯体存在下、エノン **57b** の触媒的不斉エポキシ化反応は円滑に進行し、収率 90%、93% ee にて目的のエポキシケトン **52b** を得ることに成功した(Scheme 1)。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Epoxidation of **57b**



Scheme 2. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Decursin and Its Derivatives



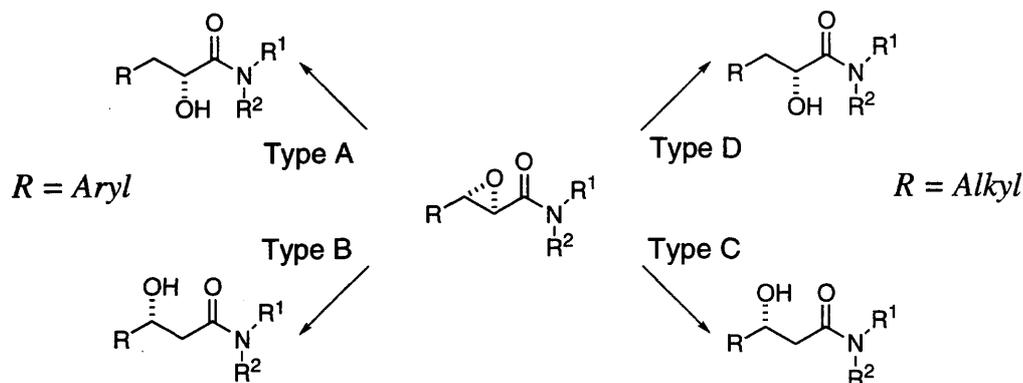
一度の再結晶により得られた光学的に純粋なエポキシケトン **52b** より、(-)-Peucedanol 及び閉環反応のためのトリフレート体 **79** へと導き、直接閉環反応を行うことにより5員環生成物である(+)-Marmesin、(-)-Prantschimgin の不斉合成に成功した。また、2級水酸基を選択的に保護した

後に閉環反応を行い、6員環生成物である(+)-Decursinol、(+)-Decursin の触媒的不斉合成を達成した(Scheme 2)。これらの結果は、上記の一連の天然物の不斉合成としては、初めての報告例である。

2. α,β -エポキシアミドの位置選択的開環反応を用いるヒドロキシアミド類の一般的合成法の開発と天然物、医薬品の触媒的不斉合成への応用 (第7章、第8章)

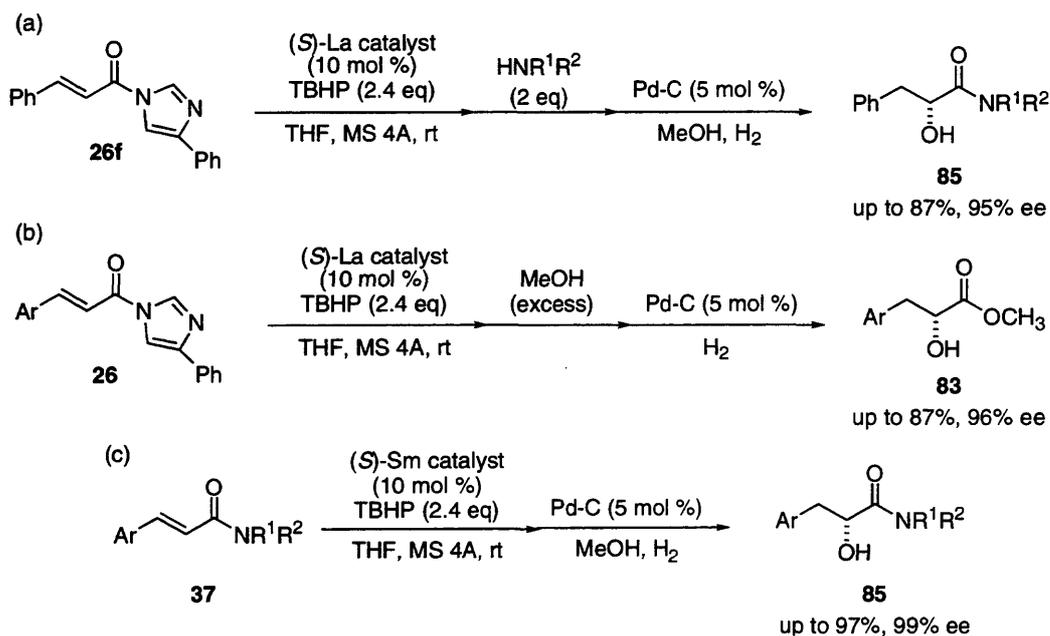
光学活性 α -ヒドロキシアミド、及び β -ヒドロキシアミド類は高い合成化学的有用性を持っている。しかし、その合成法はほとんど報告されていなかった。そこで、 α,β -不飽和カルボン酸誘導体の触媒的不斉エポキシ化反応を用いて、これらの合成素子の効率的合成法の開発を行った。本反応は、 β 位の置換基 (アリール or アルキル) の種類により4つのタイプの反応に分類できる(Scheme 3)。

Scheme 3. Transformations of α,β -Epoxyamides into α - and β -Hydroxyamides



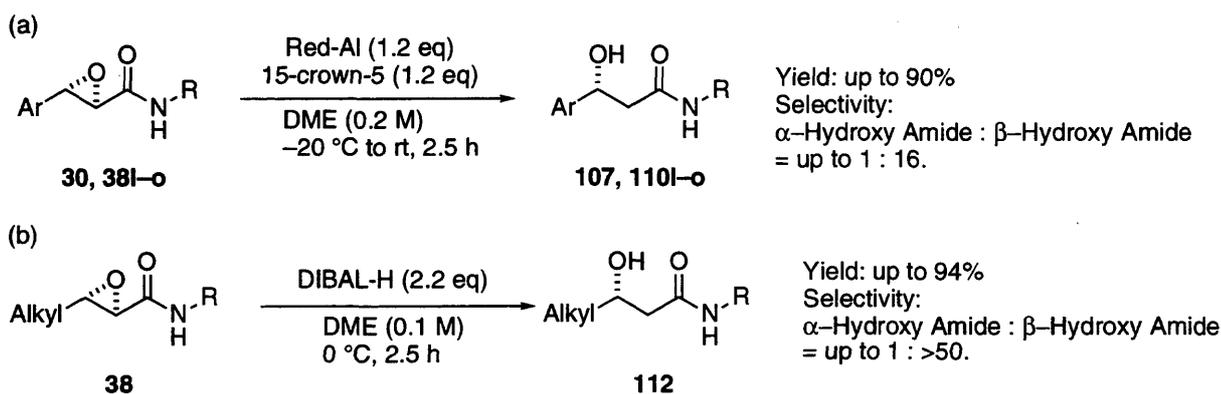
Type A の反応は Pd-C 触媒存在下、水素雰囲気下で反応を行うことにより開環反応が進行することが明らかになった。そこで、合成効率のさらなる向上を達成するために、タンデムプロセスを利用した方法論の開発を試みた。 α,β -不飽和イミダゾリドを出発原料として用いた場合には、触媒的不斉エポキシ化反応—アミノリシス—Pd 触媒による位置選択的開環反応が連続的に進行し、最終生成物として β -アリール α -ヒドロキシアミド類を得ることに成功した[Scheme 4(a)]。この際、アミンの代わりにメタノールを添加することで、 β -アリール α -ヒドロキシエステル類の合成も可能である[Scheme 4(b)]。同様に、 α,β -不飽和アミドを出発原料として用いることもできる[Scheme 4(c)]。本プロセスにおいては、複数の反応がワンポット中で連続的に反応するだけでなく、La-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) 錯体、または Sm-BINOL- $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ (1:1:3) 錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応に使用した反応剤が Pd 触媒の活性を調節し、副反応を抑制することがわかった (7章参照)。

Scheme 4. Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Aryl α -Hydroxy Amides and Esters Using One-Pot Tandem Process (Type A)



Type B、Type C の反応は、アルミニウム系還元剤を用いることで効率良く進行することがわかった。 β 位にアリール置換基を持つ α,β -エポキシアミド類は、クラウンエーテル存在下、Red-Alを用いることで効率良く β -ヒドロキシアミドへと変換された[Type B: Scheme 5(a)]。また、 β 位にアルキル置換基を持つ α,β -エポキシアミド類に関しては、DIBAL-Hを用いることで β -ヒドロキシアミドに変換することに成功した[Type C: Scheme 5(b)]。

Scheme 5. Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy Amides (Type B and Type C)

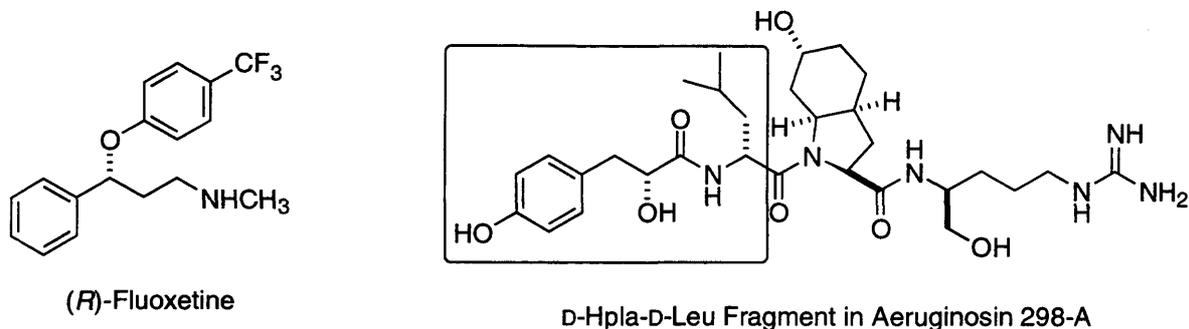


Type D の反応に関しては、共同研究者の筈により $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応と、Pd 触媒により生成する π -アリルパラジウムを経由するエポキシドの開環を組み合わせた方法が見出されている (8章参照)。

以上に述べたように、 α,β -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応により高エナンチオ選択的に得られる α,β -エポキシアミド類を出発原料として用いることで、Scheme 3 に示した全てのタイプの反応を開発することに成功した。さらに本方法は、抗うつ薬 (R)-Fluoxetine の触媒

的不斉合成、セリンプロテアーゼ阻害剤 Aeruginosin 298A の D-Hpla-D-Leu フラグメントの合成に応用できることがわかった(Figure 1) (7章、8章を参照)。

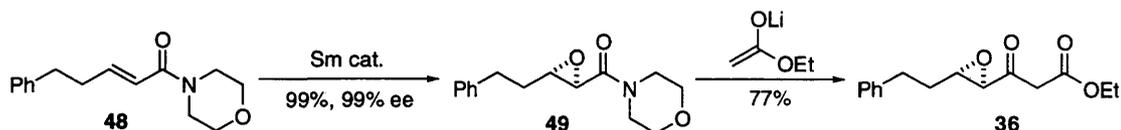
Figure 1. (R)-Fluoxetine and D-Hpla-D-Leu Fragment in Aeruginosin 298A



3. 1,3-ジオールユニットの不等合成法の開発と1,3-ポリオール類の触媒的不斉合成 (第9章)

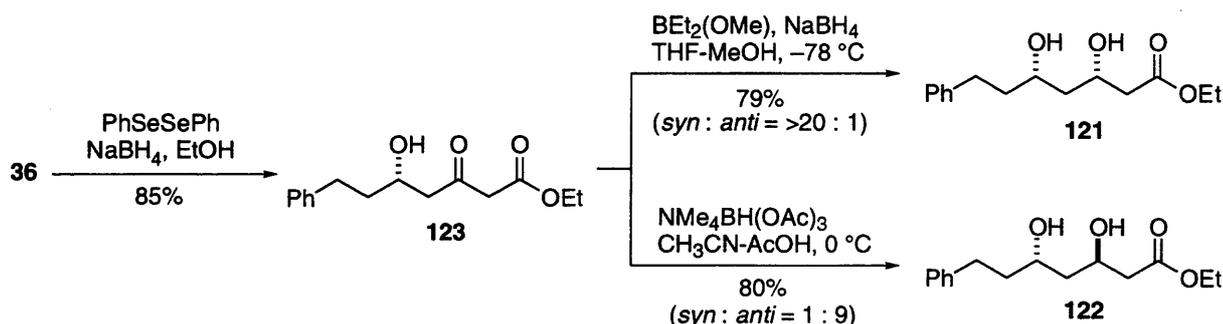
光学活性 3,5-ジヒドロキシエステルは、1,3-ポリオール類の合成において高い有用性を発揮する化合物群である。これらのキラル合成素子の立体選択的合成法の確立、並びに天然物合成への応用に関しての検討を行った。*syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルは、 α,β -エポキシエステル、または α,β -エポキシアミドより合成可能な中間体： γ,δ -エポキシ- β -ケトエステルより得られると考えた。光学的にほぼ純粋な γ,δ -エポキシ- β -ケトエステル **36** は、対応する α,β -モルホリンアミドの触媒的不斉エポキシ化反応を行い、得られた α,β -エポキシアミドとエステルエノラートを反応させることにより合成した(Scheme 6)。

Scheme 6. Synthesis of γ,δ -Epoxy β -Keto Ester



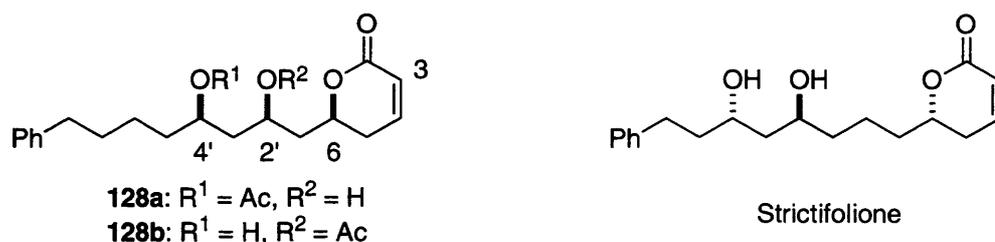
36 のエポキシドの位置選択的開環反応を行った後、ケトンのジアステレオ選択的還元反応を行うことで *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **121**, **122** をそれぞれ得ることに成功した(Scheme 7)。本方法論は従来の方法と比較して、(1) 酸素官能基の高エナンチオ選択的導入において、極めて基質一般性の高い触媒的不斉反応を利用している点、(2) その後のジアステレオ選択的還元反応により *syn* 体、*anti* 体の両方を光学的に純粋な化合物として作り分けることができる点で優れている (9-1 参照)。

Scheme 7. Conversion of γ,δ -Epoxy β -Keto Ester into both *syn*- and *anti*-3,5-Dihydroxy Esters

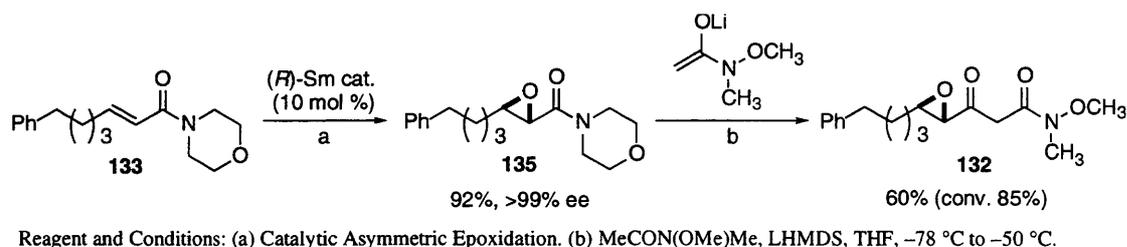


本方法論を用いることで、1,3-polyol/5,6-dihydro- α -pyrone 構造を有する天然物 **128a**、**128b** の触媒的不斉合成、及び *Strictifolione* 合成中間体の触媒的不斉合成に成功した(Figure 2)。**128a**、**128b** の合成は、 α,β -不飽和モルホリンアミド **133** の触媒的不斉エポキシ化反応、続くアミドエノラートの付加により得られる **132** を重要合成中間体として利用した(Scheme 8)。エポキシドの位置選択的開環反応、ケトンの *syn* 選択的還元、ベンジリデンアセタールによるジオールの保護、アリル基の導入を行いケトン体へと導き、*L*-Selectride によるジアステレオ選択的還元を行うことで、天然物の 6 位、4'位、2'位に相当する 3つの連続する酸素官能基を立体選択的に構築することに成功した。**139b** の水酸基にアクリロイル基を導入した後、*Grubbs* 触媒を用いる閉環メタセシス反応を行うことで 5,6-dihydro- α -pyrone 環を構築し、ジアステレオマーのカラムクロマトグラフィーによる分離、ベンジリデンアセタールの除去、アセチル化を経て **128a**、**128b** の触媒的不斉全合成に成功した(Scheme 9)。本結果は、これらの 1,3-ポリオール類の合成としては初めての例であり、本合成により天然物の絶対配置を決定することができた。また、*Strictifolione* 合成中間体の触媒的不斉合成は、*anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **122** より誘導した。

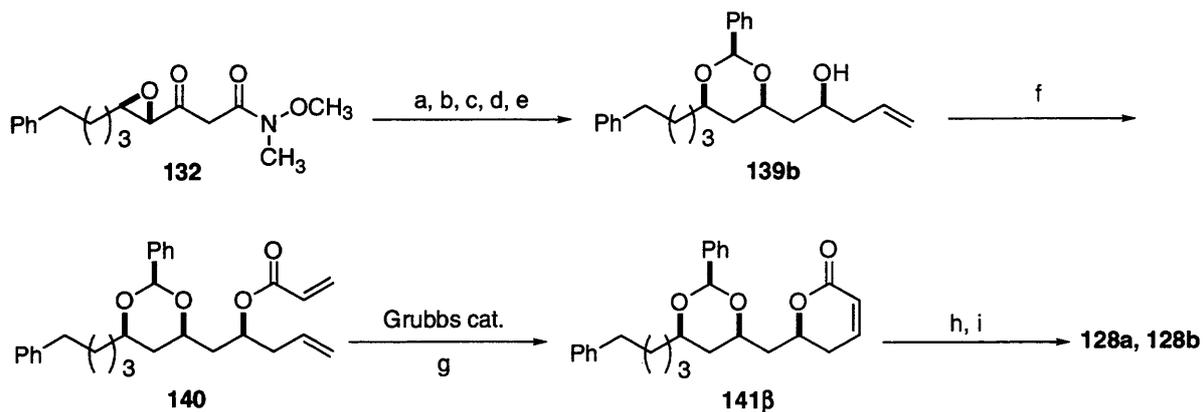
Figure 2.



Scheme 8. Efficient Synthesis of **132** Using Catalytic Asymmetric Epoxidation of **133**



Scheme 9. Total Synthesis of 128a and 128b



Reagents and Conditions: (a) PhSeSePh, NaBH₄, EtOH, rt, 84%. (b) BEt₂(OMe), NaBH₄, THF-MeOH, -78 °C. (c) PhCH(OMe)₂, PPTS (cat.), toluene, reflux, 74% (2 steps). (d) AllylMgBr, THF, 0 °C, 87%. (e) L-Selectride, THF, -100 °C, 60% (conv. 97%), β-OH:α-OH = 7:1. (f) acryloyl chloride, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt, 91%. (g) (Cy₃P)₂Cl₂Ru=CHPh (4 mol %), CH₂Cl₂, reflux, 84%, then separation of the diastereomixture, **141β**: 70% (isolated yield), **141α**: 8% (isolated yield). (h) 80% aq. AcOH, 60 °C. (i) MeC(OEt)₃, PPTS (cat.), CH₂Cl₂, rt; then H₂O, 76% (2 steps).

総括

以上、本論文をまとめると次のようになる。

筆者は新規不斉触媒、Ln-BINOL-Ph₃As=O 錯体 (Ln: La, Pr, Sm, Dy, Gd, Yb 等のランタノイド) の開発に成功した。本触媒を用いることで、*trans*-エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応による α,β -エポキシケトン類の高エナンチオ選択的合成法、 α,β -不飽和イミダゾリドの特徴的な性質を基盤とする、 α,β -エポキシカルボニル誘導体の触媒的不斉合成法、 α,β -不飽和アミド類の触媒的不斉エポキシ化反応による α,β -エポキシアミド類の高エナンチオ選択的合成法へと展開した。

La-BINOL-Ph₃As=O 錯体の X 線結晶構造解析によりその錯体構造を決定した。加えて、不斉増幅等の詳細な反応機構解析の結果、La-BINOL-Ph₃As=O (1 : 1 : 1) 錯体が真の活性種であることをつきとめた。

開発した反応を利用した天然物、生物活性物質、医薬品等の触媒的不斉合成へと応用した。触媒的不斉エポキシ化反応と共に、これらの目的を達成するための新規合成法として、触媒的不斉エポキシ化反応—Pd 触媒によるエポキシドの位置選択的開環反応を連続的に用いる、 β -アリール α -ヒドロキシエステル類、及びアミド類の不斉合成法、 α,β -エポキシアミド類の位置選択的開環反応による β -ヒドロキシアミド類の不斉合成法、触媒的不斉エポキシ化反応を用いる *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシカルボニル化合物の不斉合成法を開発した。これらを利用することでプロテインキナーゼ C 活性化剤：(+)-Decursin をはじめとする数種のクマリン含有天然物、セリンプロテアーゼ阻害剤：Aeruginosin 298A、抗うつ薬：(R)-Fluoxetine、1,3-ポリオール含有天然物の不斉合成に成功した。