

山本久美子は、「Catalytic Asymmetric Iterative Aldol Reaction for the Rapid Synthesis of 1,3-Polyols (触媒的不斉多連続アルドール反応によるポリオール合成)」というタイトルで、以下の研究を行った。

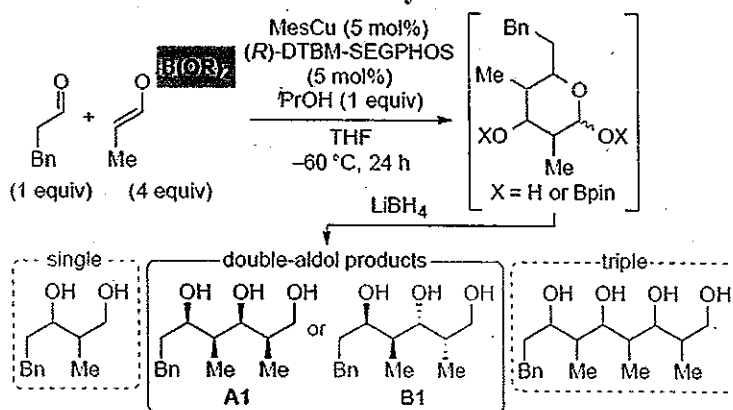
1,3-ポリオールは医薬資源の宝庫であるポリケチドが有する重要な基本骨格の一つである。しかし長足の進歩を遂げてきた現代有機化学を以てしても、このように多数の不斉中心を有する3次元型分子の一挙合成は不可能に近い。アルデヒド間交差アルドール反応は生成物もアルデヒドであり、これを精密な立体制御のもと連続的に進行させることで、ポリケチド化合物群の超効率的な迅速供給、延いては高立体選択的な高分子合成が実現可能となる。しかし実際は、連続的アルドール反応はおろか、一段階目のアルドール反応ですら難易度が非常に高い。主な課題は、①異種アルデヒド

間交差アルドール反応は、どちらのアルデヒドをドナー又はアクセプターとして用いるかの制御が困難で、ホモ・ヘテロ混合アルドール生成物を与えてしまう。②アルドール反応成績体は酸・塩基・熱に不安定であり、更なる変換反応には制限がある。③ダブルアルドール反応成績体は最大 32 個の立体異性体を生じ得るため、高立体選択性を実現できる力量のある不斉触媒系と反応解析手法の確立が必須である。④ダブルアルドール反応成績体は、より熱力学的に安定なヘミアセタールとして存在し、更なる変換に必要なアルデヒド部位が喪失している。

当研究室では、アルデヒド由来のエノラートをカルボニル前駆体ではなくアリルアルコール、またはその誘導体の異性化により一意的に系中発生させることで、ドナーアルデヒドの orthogonal な選択的活性化に成功し、ワンポットでの異性化・シン選択的交差アルドール反応の開発を達成した。本反応を展開して山本は、主に不斉ダブルアルドール反応の開発を行った。

種々の検討の結果、エノラート前駆体としてピナコールホウ酸とアリル

Table 1. Evaluation of the diol moiety of boron enolates



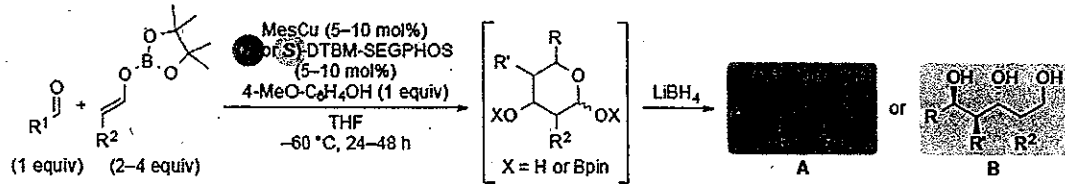
| entry | $\text{-B(OR)}_2$ | single:double:triple* | dr of double-aldol products*<br>(A1:B1:other isomers) |
|-------|-------------------|-----------------------|---|
| 1     |                   | 79:17:4               | 79:6:15   |
| 2     |                   | 88:10:2               | 100:0:0   |
| 3     |                   | 100:0:0               | ND  |
| 4     |                   | 99:1:0                | ND  |
| 5     |                   | 38:62:0               | 96:2:2  |
| 6     |                   | 100:0:0               | ND  |
| 7     |                   | ND†                   | ND  |
| 8     |                   | 100:0:0               | ND  |

\*The ratio of single-/double-/triple-aldol products and diastereoselectivity were determined based on the area% of LC/MS chart. †Aldol products were not observed. ND = not determined.

アルコールのエステルを用い、5 mol %のメチル銅-DTBM-SEGPHOS 錯体に対して1当量のパラメトキシフェノールを添加することで、多様な不斉ダブルアルドール反応が実現できることを見出した。

最適化した反応条件で一般性の検討を行った (Table 1)。アクセプターアルデヒドとして、脂肪族、芳香族の双方のアルデヒドへ適用可能であった (entries 1-4)。1回目に導入するドナーアルデヒドと2回目に導入するドナーアルデヒドの種類を、逐次的に変えることが可能であった (entries 5 and 6)。触媒のキラリティをスイッチさせることにより、1回目と2回目のアルドール反応の立体選択性を逐次的に変えることも可能であったし、立体化学と導入するアルデヒドの種類を逐次的に変えることも可能であった。

Table 1 . Copper-catalyzed asymmetric double-aldol reaction



| entry                                | acceptor | donor | product  | yield (%)<br>dr*<br>ee (%)        | entry                                | acceptor | donor | product  | yield (%)<br>dr*<br>ee (%)         |
|--------------------------------------|----------|-------|----------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------|-------|----------|------------------------------------|
| <b>&lt;with (R)-DTBM-SEGPHOS&gt;</b> |          |       |          |                                   | <b>&lt;with (S)-DTBM-SEGPHOS&gt;</b> |          |       |          |                                    |
| 1                                    | Bn       | Me    | Bn-Me-Me | 86% yield<br>96:1:3 dr<br>>99% ee | 7                                    | Bn       | Me    | Bn-Me-Me | 61% yield<br>4:92:4 dr<br>>99% ee  |
| 2                                    | Bn       | Et    | Bn-Et-Et | 85% yield<br>98:0:2 dr<br>>99% ee | 8                                    | Bn       | Et    | Bn-Et-Et | 63% yield<br>2:95:3 dr<br>>99% ee  |
| 3†                                   | Ph       | Me    | Ph-Me-Me | 89% yield<br>86:14 dr<br>>99% ee  | 9                                    | Bn       | Et    | Bn-Et-Et | 64% yield<br>4:94:2 dr<br>>99% ee  |
| 4†‡                                  | Ph       | Et    | Ph-Et-Et | 58% yield<br>94:6 dr<br>>99% ee   | 10                                   | Bn       | Et    | Bn-Et-Me | 71% yield<br>6:80:14 dr<br>>99% ee |
| 5                                    | Bn       | Et    | Bn-Me-Et | 72% yield<br>92:4:4 dr<br>>99% ee |                                      |          |       |          |                                    |
| 6                                    | Bn       | Me    | Bn-Et-Me | 93% yield<br>92:1:7 dr<br>>99% ee |                                      |          |       |          |                                    |

The diastereomeric ratio was determined by LC/MS analysis of the crude reaction mixture. Enantiomeric excess was determined by HPLC. Yield refers to the combined yield of all diastereomers. \*Diastereoselectivity refers to the ratio of A:B:other isomers. †Diastereoselectivity refers to the ratio of A:minor diastereomers. ‡2 equiv of triethylamine was added.

以上の業績は、生物活性医薬リードの合成法の開発に有意に寄与するものであり、博士(薬科学)の学位論文として合格と認められる。