

学位論文題名

不斉 Heck 反応の開発及びその利用に関する研究

— エナンチオ場選択的閉環反応による二環式化合物の触媒的不斉合成 —

学位論文内容の要旨

生物活性を有する化合物の多くは光学活性体として存在し、両対掌体間で生物活性の強さが異なる例や、反対の作用を有する場合も知られている。従って、それらの化合物を光学活性体として合成するための方法論の開発が、現在の有機合成化学における最重要課題の一つであり、近年触媒量の不斉源より無限の光学活性体を合成し得る触媒的不斉合成が特に注目されている。著者は、種々の天然物等の骨格構築に応用可能な新しい触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発を目指し検討を行なった結果、不斉 Heck 反応の開発に初めて成功し種々の二環式化合物の触媒的不斉合成へと展開することができた。

1. シス-デカリン誘導体の触媒的不斉合成

二環式化合物はテルペン類などの種々の多環式化合物の合成中間体として重要である。著者はプロキラルな化合物に対し、エナンチオ場選択的閉環反応を適用し光学活性二環式化合物を合成することを計画した。閉環反応に用いた Heck 反応は Pd 触媒による代表的な炭素-炭素結合生成反応の一つであるが、反応により新たに生成する結合は最終的には *syn*- β -elimination により炭素-炭素二重結合となってしまうため本質的には新たな不斉炭素中心が生成しにくい反応であり、これまで不斉合成に応用された例は全く報告されていなかった。しかし光学活性配位子を用いた、プロキラルな化合物のエナンチオ場選択的な閉環反応の系に適用できるならば、新たな不斉中心を有する二環式化合物の触媒的不斉合成へと展開可能であると考えた。

そこでプロキラルな化合物 1-[(*Z*)-4-iodo-3-butenyl]-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene **1** を合成し、まずアキラルな系で閉環反応の検討を行なった結果、塩基としてジイソプロピルエチルアミンや酢酸ナトリウムを用いた反応では、いずれの場合も反応が途中で停止し、得られた閉環体は閉環後、更にオレフィンが異性化した化合物の混合物であった。しかし、炭酸銀を塩基として用いると反応は速やかに進行し、目的とする閉環体が単一成績体として良好な収率で得られる事を見出した。そこで次に、いくつかの代表的な光学活性配位子を用い、触媒的不斉閉環反応への適用を検討したところ BINAP が最も高い鏡像異性体過剰率を示した。更に光学活性錯体の生成条件等の検討を行なった結果、Pd / BINAP の比率が鏡像異性体過剰率に大きく影響し、PdCl₂ [(*R*)-BINAP] 錯体を用いると Pd / BINAP = 1 でも比較的高い鏡像異性体過剰率で閉環体を与えることが分かった。また銀塩を使用せず通常の塩基を用いた反応で低収率ながら得られた閉環体の鏡像異性体過剰率が極めて低いことがわかり、当初塩基として用いた銀塩がエナンチオ場選択性の発現にも関与していることが示唆された。一般にオレフィン挿入反応の際、Pd はスクウェアプラナーな 4 配位構造を経て進行する。銀塩を用いた場合は酸化的付加した後、Pd 上のヨウ素が銀イオンによって引き抜かれ生じた Pd カチオンにオレフィンが配位した 4 配位 16 電子の遷移状態を通して反応が進行すると考えられる。一方、銀塩を使用せず通常の塩基を用いた反応においては 4 配位構造を保つために、2 座配位子の一方のホスフィンが外れた 4 配位 16 電子の遷移状

態を通り反応が進行するため鏡像異性体過剰率の低下を招くと考えられる。そこで、エナンチオ場選択性における銀イオンの効果を更に明らかにするために種々の銀塩を用い検討した結果、炭酸銀、酸化銀、硫酸銀、リン酸銀等を用いた場合、高い鏡像異性体過剰率が得られるのに対し、酢酸銀等では低い鏡像異性体過剰率しか得られない事が明らかとなった。これらの結果は、Pd カチオン中間体の生成が高い鏡像異性体過剰率を実現するために必須である事を示し、更にカウンターアニオン部分も Pd カチオンと何らかの影響を及ぼしている事を示唆するものである。

一方、上記反応条件は三置換ヨウ化アルケニル体にも適用でき、(1*S*,6*S*)-7-Acetoxy-methyl-1-*tert*-butyldimethylsilyloxymethylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene が 87% ee で得られた。更に、酸化的付加後、銀塩を用いずとも容易に Pd カチオンを生成すると考えられるトリフラートを基質とした Heck 反応を検討した。まず、1-Methoxycarbonyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene を基質とし、閉環反応の検討を行なった結果、本基質においては溶媒の極性が鏡像異性体過剰率に大きく影響を与える事がわかった。また、1-Pivaloyloxymethyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene を基質とした反応において 60%、91% ee で閉環体を得られ、トリフラート体を基質とした場合には銀塩を用いずとも効率良く Pd カチオンが生成し、シス-デカリン誘導体が高い鏡像異性体過剰率で得られる事が明らかとなった。

2. シス-ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成

上記に記した不斉 Heck 反応はシス-ヒドリンダン骨格の触媒的不斉合成にも適用でき、銀塩の存在下、1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-iodo-3-butenyl)-2,5-cyclohexadiene を基質とした反応、及び銀塩を用いず1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl)-2,5-cyclohexadiene を基質とした反応において、いずれも (1*S*,6*R*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-methylenebicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene **2** が収率及び鏡像異性体過剰率良く得られた。また、本系でも用いる銀塩の種類が鏡像異性体過剰率に大きく影響する事も確認できた。

3. Oppositol の触媒的不斉合成

Oppositol は紅藻類 *Laurencia subopposita* Setchell から単離された抗菌活性を有する海産セスキテルペンであり、2つのグループからラセミ体での全合成が報告されている。著者は先に得られたシス-ヒドリンダン誘導体 **2** を正宗らが報告した (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzoyloxymethyl-2-bromo-1-methyl-5-oxobicyclo[4.3.0]nonane **3** に導くことにより Oppositol を光学活性体として合成することを計画した。**2** の共役ジエン部を鉄カルボニル錯体で保護し、ジシアンミルポランと反応させた後、生じた水酸基をベンジル基で保護し (1*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzoyloxymethyl-1-methylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene へと変換した。次に、一重項酸素と反応させたところ収率良くジエン部をエンドペルオキシドに変換できた。更にトリエチルアミンで処理すると容易に開環し、トリエチルシリル化した後、水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzoyloxymethyl-2-hydroxy-1-methyl-5-triethylsilyloxybicyclo[4.3.0]nonane が良好な収率で得られた。生じた水酸基を正宗らと同様の方法にて臭素化した後 PCC で酸化したところ正宗らの中間体 **3** が得られ、Oppositol を光学活性体として合成するルートの開発に初めて成功した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 林 民 生
副 査 助 教 授 小 沢 文 幸

学 位 論 文 題 名

不斉 Heck 反応の開発及びその利用に関する研究

—エナンチオ場選択的閉環反応による二環式化合物の触媒的不斉合成—

生物活性を有する化合物の多くは光学活性体として存在し、両対掌体間で生物活性の強さが異なる例や、反対の作用を有する場合も知られている。従って、それらの化合物を光学活性体として合成するための方法論の開発が、現在の有機合成化学における最重要課題の一つであり、近年触媒量の不斉源より無限の光学活性体を合成し得る触媒的不斉合成が特に注目されている。申請者は、種々の天然物等の骨格構築に応用可能な新しい触媒的不斉炭素—炭素結合生成反応の開発を目指し検討を行なった結果、不斉 Heck 反応の開発に初めて成功し種々の二環式化合物の触媒的不斉合成へと展開した。

1. シス—デカリン誘導体の触媒的不斉合成

二環式化合物はテルペン類などの種々の多環式化合物の合成中間体として重要である。著者はプロキラルな化合物に対し、エナンチオ場選択的閉環反応を適用し光学活性二環式化合物を合成することを立案した。閉環反応に用いた Heck 反応は Pd 触媒による代表的な炭素—炭素結合生成反応の一つであるが、反応により新たに生成する結合は最終的には *syn*- β -elimination により炭素—炭素二重結合となってしまうため本質的には新たな不斉炭素中心が生成しにくい反応であり、それまで不斉合成に応用された例は全く報告されていなかった。

た。しかし申請者は、光学活性配位子を用いたプロキラルな化合物のエナンチオ場選択的な閉環反応の系に適用できるならば、新たな不斉中心を有する二環式化合物の触媒的不斉合成へと展開可能であると考えた。

そこでプロキラルな化合物 1-[(Z)-4-iodo-3-butenyl]-1-methoxycarbonyl-2,5-cyclohexadiene **1** を合成し、まずアキラルな系で閉環反応の検討を行なった結果、塩基としてジイソプロピルエチルアミンや酢酸ナトリウムを用いた反応では、いずれの場合も反応が途中で停止し、得られた閉環体は閉環後、更にオレフィンが異性化した化合物の混合物であった。しかし、炭酸銀を塩基として用いると反応は速やかに進行し、目的とする閉環体が単一成績体として良好な収率で得られることを見い出した。そこで次に、いくつかの代表的な光学活性配位子を用い、触媒的不斉閉環反応への適用を検討したところ BINAP が最も高い鏡像異性体過剰率を示した。更に光学活性錯体の生成条件等の検討を行なった結果、Pd / BINAP の比率が鏡像異性体過剰率に大きく影響し、PdCl₂ [(R)-BINAP] 錯体を用いると Pd / BINAP = 1 でも比較的高い鏡像異性体過剰率で閉環体を与えることが分かった。また銀塩を使用せず通常塩基を用いた反応で低収率ながら得られた閉環体の鏡像異性体過剰率が極めて低いことがわかり、当初塩基として用いた銀塩がエナンチオ場選択性の発現にも関与していることが示唆された。一般にオレフィン挿入反応の際、Pd はスクウェアプラナーな 4 配位構造を経て進行する。銀塩を用いた場合は酸化的付加した後、Pd 上のヨウ素が銀イオンによって引き抜かれ生じた Pd カチオンにオレフィンが配位した 4 配位 16 電子の遷移状態を通過して反応が進行すると考えられる。一方、銀塩を使用せず通常塩基を用いた反応においては 4 配位構造を保つために、2 座配位子の一方のホスフィンが外れた 4 配位 16 電子の遷移状態を通り反応が進行するため鏡像異性体過剰率の低下を招くと考えられる。そこで、エナンチオ場選択性における銀イオ

ンの効果を更に明らかにするために種々の銀塩を用い検討した結果、炭酸銀、酸化銀、硫酸銀、リン酸銀等を用いた場合、高い鏡像異性体過剰率が得られるのに対し、酢酸銀等では低い鏡像異性体過剰率しか得られない事が明らかとなった。これらの結果は、Pd カチオン中間体の生成が高い鏡像異性体過剰率を実現するために必須である事を示し、更にカウンターアニオン部分も Pd カチオンと何らかの影響を及ぼしている事を示唆するものである。

更に申請者は、上記反応条件が三置換ヨウ化アルケニル体にも適用でき、(1*S*,6*S*)-7-Acetoxy-methyl-1-*tert*-butyl-dimethylsilyloxy-methylbicyclo[4.4.0]deca-2,4,7-triene が 87% ee で得られることも示した。

一方、酸化的付加後、銀塩を用いずとも容易に Pd カチオンを生成すると考えられるトリフラートを基質とした Heck 反応を検討した。まず、1-Methoxycarbonyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene を基質とし、閉環反応の検討を行なった結果、本基質においては溶媒の極性が鏡像異性体過剰率に大きく影響を与えることが明らかとなった。また、1-Pivaloyloxy-methyl-1-[(*Z*)-4-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl]-2,5-cyclohexadiene を基質とした反応において 60%、91% ee で閉環体が得られ、トリフラート体を基質とした場合には銀塩を用いずとも効率良く Pd カチオンが生成し、シス-デカリン誘導体が高い鏡像異性体過剰率で得られることがわかった。

2. シス-ヒドリンダン誘導体の触媒的不斉合成

上記に記した不斉 Heck 反応はシス-ヒドリンダン骨格の触媒的不斉合成にも適用でき、銀塩の存在下、1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-iodo-3-butenyl)-2,5-cyclohexadiene を基質とした反応、及び銀塩を用いずに1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-1-(3-trifluoromethanesulfonyloxy-3-butenyl)-2,5-cyclo-

hexadiene を基質とした反応において、いずれも(1*S*,6*R*)-1-*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl-7-methylene-bicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene **2** が収率及び鏡像異性体過剰率良く得られた。また、本系でも用いる銀塩の種類が鏡像異性体過剰率に大きく影響することが確認された。

3. Oppositol の触媒的不斉合成

Oppositol は紅藻類 *Laurencia subopposita* Setchell から単離された抗菌活性を有する海産セスキテルペンであり、2つのグループからラセミ体での全合成が報告されている。著者は先に得られたシス-ヒドリンダン誘導體 **2** を正宗らが報告した(1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzylloxymethyl-2-bromo-1-methyl-5-oxobicyclo[4.3.0]nonane **3** に導くことにより Oppositol を光学活性体として合成することを計画した。**2** の共役ジエン部を鉄カルボニル錯体で保護し、ジシアミルボランと反応させた後、生じた水酸基をベンジル基で保護し(1*R*,6*R*;7*R*)-7-Benzylloxymethyl-1-methylbicyclo[4.3.0]nona-2,4-diene へと変換した。次に、一重項酸素と反応させたところ収率良くジエン部をエンドペルオキシドに変換できた。更にトリエチルアミンで処理すると容易に開環し、トリエチルシリル化した後、水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-Benzylloxymethyl-2-hydroxy-1-methyl-5-triethylsilyloxybicyclo[4.3.0]nonane が良好な収率で得られた。生じた水酸基を正宗らと同様の方法にて臭素化した後 PCC で酸化したところ正宗らの中間体 **3** が得られた。これらの結果より申請者は、Oppositol を光学活性体として合成するルートの開発に初めて成功した。

既に申請者はこれらの結果を欧文誌5報にまとめておりいずれも高い評価を得ている。よって審査員一同が申請者が博士(薬学)の学位を受けるに充分資格あるものと認定した。