

(続紙 1)

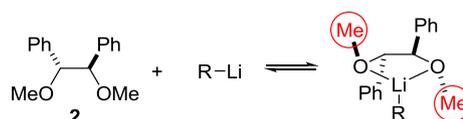
京都大学	博士 (薬学)	氏名	山本 康友
論文題目	高活性複合系リチウムエステルエノラートの不斉Michael反応と 3 連続不斉点構築への展開		

(論文内容の要旨)

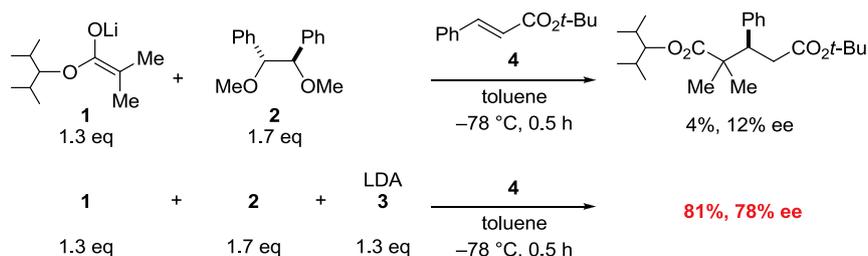
反応性の高いリチウム反応剤をさらに活性化する手法の開拓は有機合成化学の王道である。本研究では複合化が高活性化の手法として有用であることを示し、さらにはその構造による活性化の謎解きに挑戦した。また、リチウムエステルエノラートの不斉共役付加-アルキル化連続反応による 3 連続不斉点の構築も行なった。

【リチウムエステルエノラート 3 成分複合反応剤による不斉Michael反応】

有機リチウム反応剤は有機合成で広く用いられている求核剤である。当研究室では不斉分子が配位して有機リチウムの会合度が低下すれば、不斉化と活性化が同時に達成可能である、という着想を基にしてキラルジエーテル配位子 **2** を設計、開発した (右図)。ジエーテル **2** の存在下、各種リチウム反応剤を不飽和カルボニル化合物、イミン等へ高立体選択的に付加させることができる。

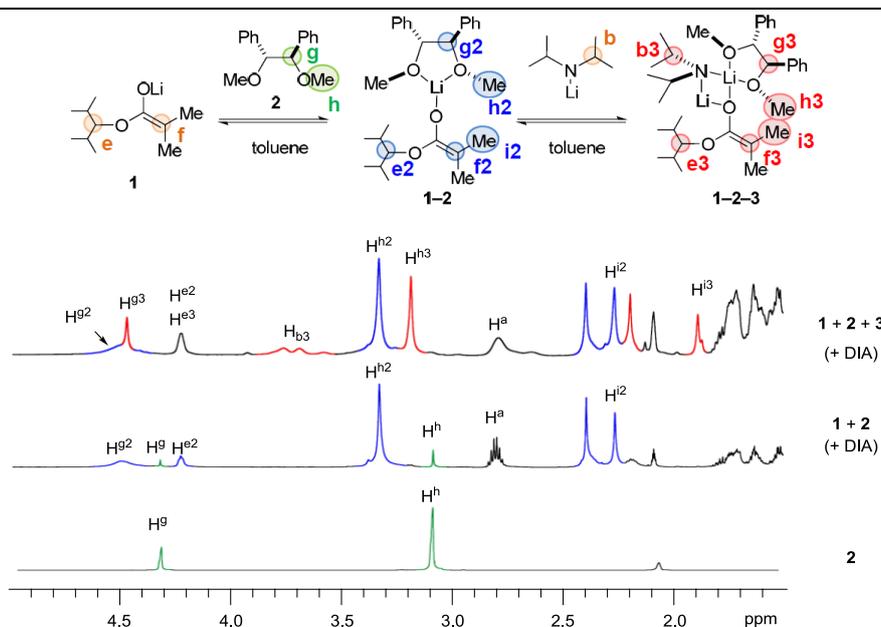


しかしながらリチウムエステルエノラート **1** の不飽和エステル **4** への不斉Michael反応では、**2** の存在下、トルエン中-78 °Cでは反応がほとんど進行しなかった。そこでエノラート **1**-ジエーテル **2** 錯体に 1 当量のLDA **3** を加え、**1-2-3** から成る 3 成分複合化錯体を形成させ反応を行なったところ、対応するMichael付加体を高収率かつ高立体選択的に得ることが出来た。



【リチウムエステルエノラート 3 成分複合錯体のNMRによる構造研究】

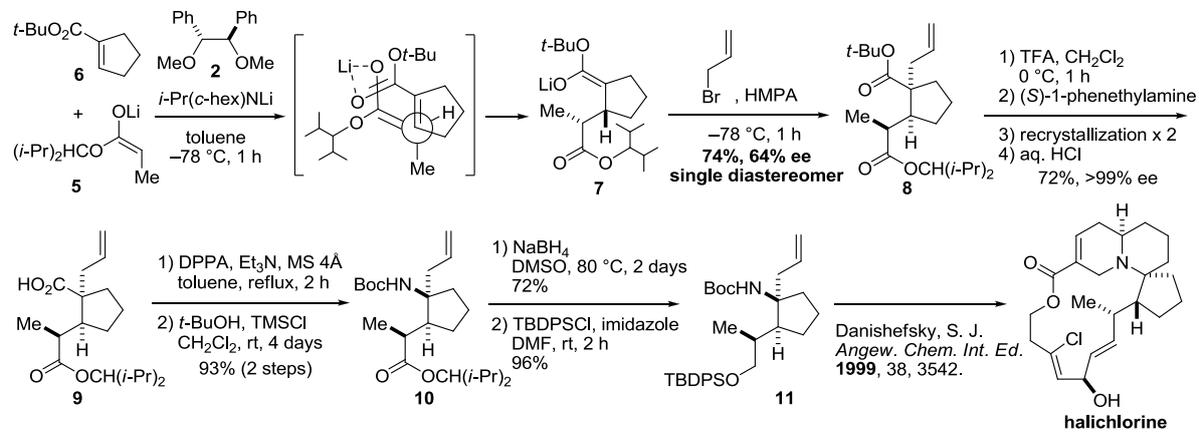
上記反応で高い反応性、立体選択性を示す 3 成分複合錯体の構造研究を各種NMR測定により行なった。Toluene-*d*₈中、エノラート **1** と配位子 **2** の等量混合溶液中での¹H-NMRは、**2** 由来のメチルH^hとメチンH^gがそれぞれH^{g2}, H^{h2}へとシフトし、さらにエノラート **1** 由来の新たなH^{e2}, Hⁱ²も現れたことから、**1-2** の 2 成分錯体の形成を確認した。**1**、**2**、**3** の混合溶液中では、**1** 由来のHⁱ³、**2** 由来のH^{g3}, H^{h3}、**3** 由来のH^{b3}が新たに現れたことから、**1-2-3** の 3 成分複合錯体が確認された。またこのとき、**1-2** の 2 成分錯体が共存することも分かった。¹³C, ⁶Li NMRからも同様に 2 成分錯体、3 成分錯体の形成を確認した。



【リチウムエノラートの不斉共役付加-アルキル化連続反応による3連続不斉点構築】

リチウムエノラートの不斉共役付加-アルキル化連続反応による3連続不斉点の構築を試みた。リチウムエノラート **5** をジエーテル **2** および *i*-Pr(*c*-hex)NLi の存在下、環状不飽和エステル **6** に不斉共役付加させ、次いでアリル化を行なったところ、目的の共役付加-アルキル化体 **8** が74%収率、64% eeで単一のジアステレオマーとして得られた。この高いジアステレオ選択性は、エノラートと環状メチレン基との立体反発を避けるように共役付加反応が進行し、さらに生じたエノラート **7** のアルキル化が隣接アルキル基の反対側から進行したためと説明できる。

次いでVCAM-1産生阻害活性アルカロイド、ハリクロリンの合成研究を行なった。64% eeの付加体 **8** をカルボン酸へと変換した後、(*S*)-phenethylamineとの塩とし、これをヘキサンから再結晶することで光学純品のカルボン酸 **9** が得られた。**9** のCurtius転位によりBocアミド**10**としたのち、エステル基の還元、TBDPS保護を経てDanishefskyらの合成中間体**11**とし、ハリクロリンの形式合成を達成した。



(論文審査の結果の要旨)

本論文は、高い反応性を持つリチウムエステルエノラートをさらに活性化させる手法として、キラルジエーテルおよびリチウムアミドとの複合化錯体の形成が有効であることを示し、さらにその活性化の謎解きを反応剤の構造の観点から解き明かすことに挑戦したものである。不斉化された錯体の構造をNMRにより詳細に解析し、また合成化学展開として海洋アルカロイドhalichlorineの合成研究も行なった。

1. リチウムエステルエノラート 3成分複合反応剤による不斉Michael反応

不斉Mannich反応において有効であったキラルジエーテルとリチウムアミドとの複合化によるエノラートの活性化手法を不斉Michael反応に適用した。エノラート、ジエーテル、リチウムアミドの三成分反応剤は不斉Michael反応にも有効であり、様々な不飽和エステルに対して高立体選択的に反応が進行した。

2. リチウムエステルエノラート-キラルジエーテル-リチウムジイソプロピルアミドから成る3成分複合反応剤のNMR解析

リチウムエステルエノラートとキラルジエーテルおよびリチウムアミドとの複合化錯体の構造をNMRにより解析した。エノラート、キラルジエーテルのモル比1:1から成る2成分反応剤と、ここにリチウムアミドが組み込まれた3成分反応剤の生成を、 ^1H , ^{13}C NMRにより確認した。さらに ^6Li と ^{15}N で同位体標識した3成分反応剤を ^6Li NMRにより解析し、リチウムアミドが確かに錯体構造に組み込まれていることを確認した。 ^1H -NOESYおよび ^6Li NMRの結果より、3成分反応剤には配位不飽和なリチウムが存在すること、これが高い反応性を示す鍵であることを明らかにした。リチウム反応剤の構造化学と反応化学を関連づけた興味深い知見である。

3. リチウムエステルエノラートの不斉共役付加-アルキル化連続反応による3連続不斉点構築

プロピオン酸エステルのリチウムエノラートの不斉共役付加によって生じたエノラートを連続的にアルキル化し、3連続不斉点の高立体選択的構築に成功した。これを鍵反応とする海洋アルカロイドhalichlorineの形式全合成を達成した。また、halichlorineの三環性骨格の構築も行なった。

以上本研究において申請者は、リチウムエステルエノラートの活性化手法としてキラルジエーテルおよびリチウムアミドとの複合化が有効であることを示した。またその構造をNMRにより明らかにした。構造論に基づいた活性化現象の解明は反応のより高レベルの理解につながるのみならず、更なる活性化手法の開発のためにも重要な知見である。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成22年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、

合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降