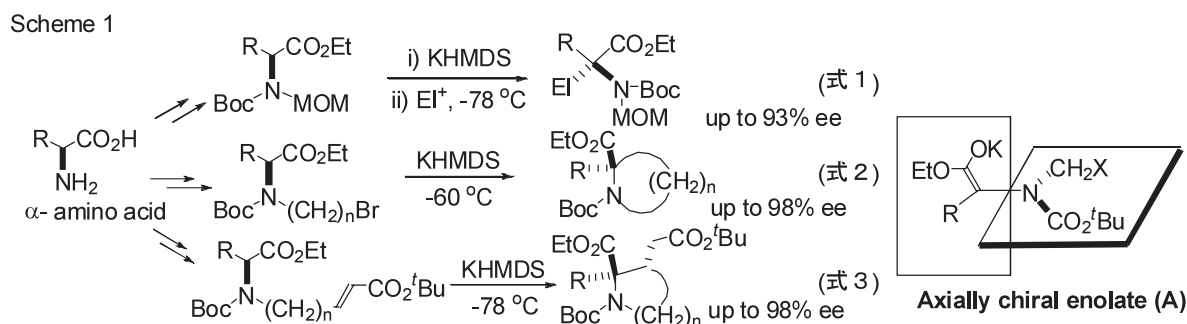


氏名 森 山 克 彦  
 学位(専攻分野) 博士(薬学)  
 学位記番号 薬博第641号  
 学位授与の日付 平成20年3月24日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻  
 学位論文題目 金属ヒドロキシドを用いる室温での不斉記憶型アルキル化の開発

論文調査委員 (主査) 教授 川端 猛夫 教授 竹本 佳司 教授 富岡 清

### 論文内容の要旨

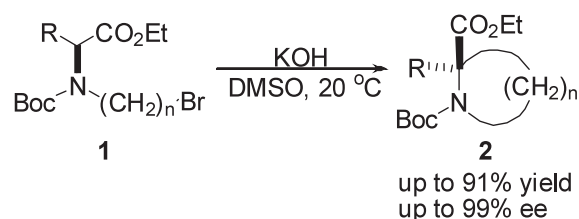
高収率、高立体選択的な炭素-炭素結合形成による4置換炭素構築は、近年の有機合成化学の最重要課題の1つである。著者らは「不斉記憶」の概念を創出し、不斉触媒を用いない直接的な4置換炭素構築法を開発している(式1)。最近では、本法を分子内反応に適用し、アミノ酸を出発物質とする環状アミノ酸の合成(式2)、多置換含窒素複素環合成を行った(式3)。これらはいずれも軸性不斉エノラートAを経て進行する。



このように、アミノ酸を出発物質とする直接的な4置換炭素構築に成功しているが、これまでの不斉記憶型アルキル化反応では金属アミド(KHMDSなど)を低温(-60~-78℃)で厳密な無水条件下に用いることが必須であった。また、式1の中間体軸性不斉エノラート(A)(R=CH<sub>2</sub>Ph, X=OMe)のラセミ化半減期は-78℃で22時間(実測値)であるが、20℃では0.1秒以下と計算されることから、このような軸性不斉エノラートを室温での不斉反応に用いることは困難と考えていた。著者は、室温での不斉記憶型アルキル化法の開発を目的とし、通常エノラート反応では用いない金属ヒドロキシドをDMSO中で用いることにより、これを達成した。これを基軸とし、本研究は以下の4章に系統立てて研究を行った。1) 金属ヒドロキシドを用いる室温での不斉環化。2) KOH/DMSO/室温系を用いる不斉記憶型環化の反応機構。3) β-アルコキシ-α-アミノエステルの直接的な不斉分子内アルキル化。4) 4置換炭素に隣接する環状アミノ酸エチルエステルの加水分解。

#### 1) 金属ヒドロキシドを用いる室温での不斉環化

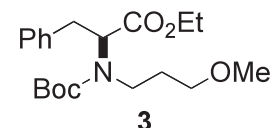
当研究室ですでに開発している不斉記憶型分子内アルキル化をモデル反応として、室温での不斉記憶型アルキル化法の開発を行った。アミノ酸誘導体1を-60℃条件下KHMDS/DMF系で処理すると、環化体(n=2-4)が94%-98% eeで得られることはすでに知られている。本反応の塩基や溶媒を徹底的に検



討したところ、塩基としてKOHをDMSO中で用いると室温でも目的とする2を最高99% eeで与えることがわかった。4員環及び5員環形成では、KOHを用いる室温での反応がKHMDsを $-60^{\circ}\text{C}$ での反応よりも高いエナンチオ選択性を与えた。このKOH/DMSO系では1%含水条件下でも無水条件と同等の収率及び不斉収率を示した。即ち本反応は通常のエノラートの反応では必須の無水条件を必要とせず、脱水溶媒を必要としない点が環境調和性に優れている。一方、本反応をEtOH中に行うとエステルの加水分解が主に進行した。これはDMSO中とEtOH中におけるアミノ酸の $\alpha$ -プロトンと $\text{H}_2\text{O}$ のpKa値の逆転現象に由来するものと考えている。また、本反応では4員環形成が6員環形成より早いという特徴を示した。

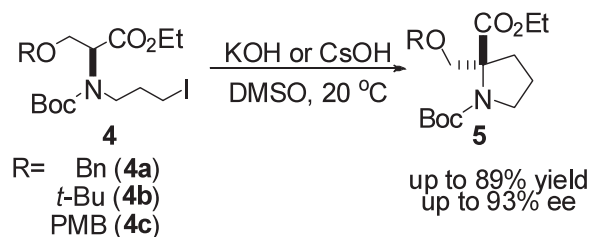
## 2) KOH/DMSO/室温系を用いる不斉記憶型環化の反応機構

KOH/DMSO系での不斉環化も動的な不斉エノラートA ( $\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) を経て進行することを実験的に証明した。このキラルエノラートのKOH/DMSO系でのラセミ化半減期を求めることが実験的に困難なため、その類縁体である化合物3をDMF-THF中、KHMDsで処理して得られるエノラートA ( $\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ) のラセミ化半減期と回転障壁を調べたところ、 $-78^{\circ}\text{C}$ でラセミ化半減期が108分、障壁 $\Delta G^{\ddagger}=15.1\text{ kcal/mol}$ であった。これに基づき、 $20^{\circ}\text{C}$ でのA ( $\text{X}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) のラセミ化半減期を0.01秒程度と推定した。上記のKOH/DMSO系を用いる $20^{\circ}\text{C}$ での不斉環化はこの中間体Aを経ることで進行しているにもかかわらず、高いエナンチオ選択性を与える。これはエノラートが生成すると瞬時に閉環反応を起こすためであり、このエノラートがアミンフリーの高活性エノラートであることに起因すると考えている。



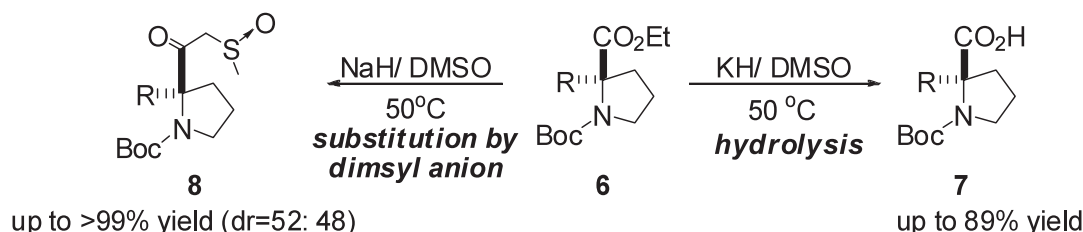
## 3) $\beta$ -アルコキシ- $\alpha$ -アミノエステルの直接的な不斉分子内アルキル化

これまでに困難とされてきた $\beta$ -アルコキシ置換エステルエノラートの直接的なアルキル化を検討し、L-セリンを出発物質とし、天然物合成や不斉配位子などの重要なキラルビルディングブロックとして有用性の高い $\alpha$ -ヒドロキシメチルプロリン誘導体5の合成を行なった。L-セリンから誘導した $\beta$ -ベンジルオキシエステル4aをDMSO中でKOHまたはCsOHと作用させると、副反応である $\beta$ -脱離はほとんど進行せず、目的とする環化が進行し5aを最高84%収率、86% eeで得た。また、水酸基の置換基効果を調べたところ、*t*-ブチルエーテル4b及び*p*-メトキシベンジルエーテル4cを用いた時、高い不斉収率93% ee及び92% eeでそれぞれ環化が進行した。



## 4) 4置換炭素に隣接する環状アミノ酸エチルエステルの加水分解

本反応の反応機構を調べるためにKH/DMSO系での反応を検討した際、環状アミノ酸エチルエステルの加水分解が円滑に進行することを見出した。そこで、金属ヒドリド/DMSO系を用いたエステル加水分解の反応の特性と一般性を調べた。 $\alpha$ -4置換プロリンエチルエステル6をKH/DMSO系で処理したところ、カルボン酸7を最高89%収率で得た。一方、塩基としてNaHを用いたところ、スルホキッド付加体8を最高99%収率 (dr=54:46) で得た。このことからジムシルアニオンのカウンターカチオンによって加水分解またはスルホキッドの置換という異なる反応性を見出した。



## 論文審査の結果の要旨

高収率、高立体選択的な炭素-炭素結合形成による4置換炭素構築は、近年の有機合成化学の最重要課題の1つである。「不斉記憶」の概念に基づいた不斉触媒を用いない直接的な4置換炭素構築法が開発されているが、これまでの不斉記憶型

反応は低温（ $-60\sim-78^{\circ}\text{C}$ ）条件下に行なうことが必須であった。これはキラルエノラート中間体のラセミ化半減期が $-78^{\circ}\text{C}$ で22時間であるのに対し、 $20^{\circ}\text{C}$ では0.1秒以下と推定されることから、室温での不斉反応に適用することが困難と考えていたためである。このような状況のもと、筆者は室温での不斉記憶型アルキル化法の開発を目的とし、通常エノラート反応では用いない金属ヒドロキシドをDMSO中で用いることによりこれを達成し、以下の研究を行った。1) 金属ヒドロキシドをDMSO中で用いる室温での不斉環化、2) 本不斉記憶型環化の反応機構、3)  $\beta$ -アルコキシ- $\alpha$ -アミノエステルの直接的な不斉分子内アルキル化、4) 4置換炭素に隣接する環状アミノ酸エチルエステルの加水分解。

#### 1) 金属ヒドロキシドをDMSO中で用いる室温での不斉環化

アミノ酸誘導体を $-60^{\circ}\text{C}$ 条件下KHMDs/DMF系で処理すると、環化体が94%-98% eeで得られることはすでに知られている。本反応の塩基や溶媒を徹底的に検討し、塩基としてKOHをDMSO中で用いると室温でも目的とする環化体が最高99% eeで得られることを見いだした。4員環及び5員環形成では、KOHを用いる室温での反応がKHMDsを $-60^{\circ}\text{C}$ で用いる反応より高いエナンチオ選択性を与えた。KOH/DMSO系では1%含水条件下でも無水条件と同等の収率及び不斉収率を示した。このように本反応は通常のエノラートの反応では必須の無水条件を必要としない点が優れている。一方、本反応をEtOH中に行うとエステルの加水分解が主に進行した。これはDMSO中とEtOH中におけるアミノ酸の $\alpha$ -プロトンと $\text{H}_2\text{O}$ のpKa値の逆転現象に由来するものと考えている。また、本反応では4員環形成が6員環形成より早いという特徴が見られた。

#### 2) KOH/DMSO/室温系での不斉記憶型環化の反応機構

KOH/DMSO系での不斉環化が軸性不斉エノラートを経て進行することを証明した。この反応のキラルエノラート中間体のKOH/DMSO系でのラセミ化半減期を直接求めることは実験的に困難であったが、類縁体をDMF-THF中、KHMDsで処理して得られるキラルエノラートの $-78^{\circ}\text{C}$ でのラセミ化半減期と回転障壁をそれぞれ108分、 $\Delta G^{\ddagger} = 15.1\text{kcal/mol}$ と求めた。これに基づき、 $20^{\circ}\text{C}$ でのキラルエノラートのラセミ化半減期を0.01秒程度と推定した。上記のKOH/DMSO系を用いる $20^{\circ}\text{C}$ での不斉環化はこのキラルエノラート中間体を経て進行しているにもかかわらず、高いエナンチオ選択性を与える。これはエノラートが生成すると瞬時に閉環反応を起こすためであり、この反応性の高さは本エノラートがアミンフリーの高活性エノラートであることに起因すると考えている。

#### 3) $\beta$ -アルコキシ- $\alpha$ -アミノエステルの直接的な不斉分子内アルキル化

$\beta$ -アルコキシ置換エステルエノラートの直接的なアルキル化を検討した。L-セリンから誘導される $\beta$ -ベンジルオキシエステルをDMSO中でKOHまたはCsOHと作用させると、副反応である $\beta$ -脱離はほとんど進行せず、目的とする環化体を最高84%収率、86% eeで得た。また、水酸基の置換基効果を調べたところ、*t*-ブチルエーテル体及び*p*-メトキシベンジルエーテル体を用いた時、93% ee及び92% eeでそれぞれ不斉環化が進行した。

#### 4) 4置換炭素に隣接する環状アミノ酸エチルエステルの加水分解

本反応の反応機構を調べる目的でKH/DMSO系での反応を検討した際、環状アミノ酸エチルエステルの加水分解が円滑に進行することを見出した。この過水分解が系中に微量存在する水分とKHから生成するKOHによるものと仮定し、KOH/DMSO系を用いたエステル加水分解反応の特性と一般性を調べた。KOH/DMSO系は通常の加水分解条件に比べて高活性で、種々の $\alpha$ -4置換プロリンエチルエステルの加水分解が高収率で進行した。

以上のように本論文は室温、非無水系でのエノラート化学に関する重要な知見を提供するものである。

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20年2月22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。