

氏 名	たなか よしひと 田 中 善 仁
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 455 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 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	不飽和カルボニル化合物の共役付加型不斉エポキシ化反応の開発

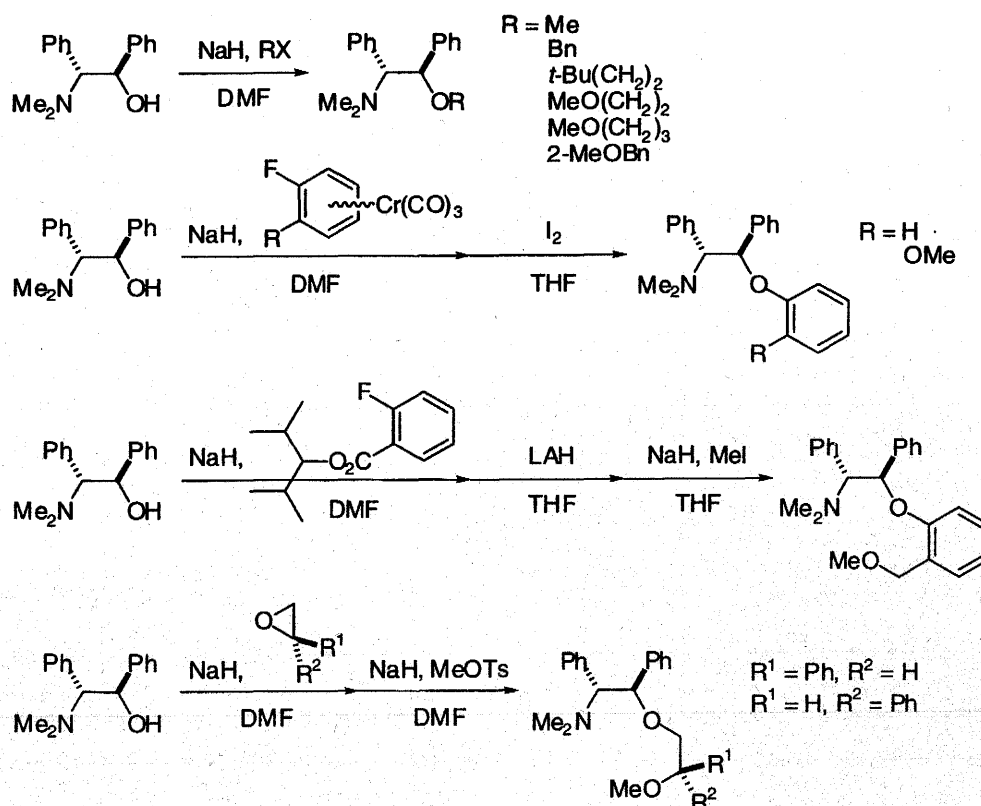
(主 査)
論文調査委員 教 授 富 岡 清 教 授 竹 本 佳 司 教 授 富 士 薫

論 文 内 容 の 要 旨

我々は有機リチウム反応剤をキラル配位子と錯形成させ、反応性を向上させるとともに不斉化するという設計概念のもとに、不斉反応の開発に取り組んできた。ヒドロペルオキシドをリチオ化して活性化し、さらにキラル配位子と錯形成させて一層の活性化と不斉化が実現できるならば、不飽和カルボニル化合物の共役付加型エポキシ化反応の不斉化が可能となると考え、本研究に取り組んだ。その結果、キラルアミノエーテルリチウムペルオキシド錯体が共役付加型不斉エポキシ化反応の触媒として有効に機能することを見いだした。また、その不斉発現における支配因子を明らかにした。

〔キラル配位子の合成〕

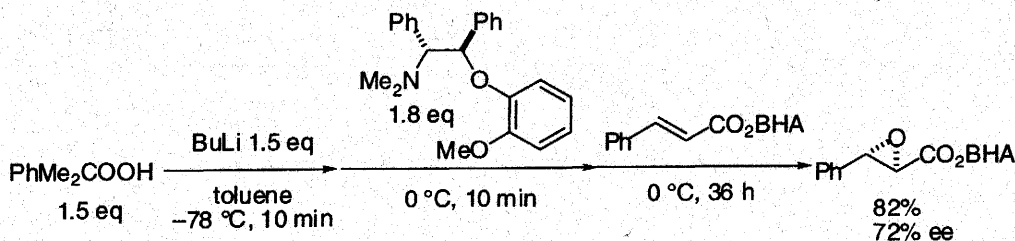
リチウムとの配位様式の異なる様々なキラル配位子を合成した。アルキル鎖を持つキラル配位子は、アミノアルコールと対応するアルキルハライド、あるいはアルキルトシラートから合成した。フェニルエーテルをもつキラル配位子は対応するクロム錯体と縮合後、酸化的脱クロム化、あるいは対応するフルオロエステルとの縮合、還元、メチル化により合成した。側鎖に不斉点を持つキラル配位子は対応する光学活性なスチレンオキシドと縮合、末端アルコールのメチル化により合成し



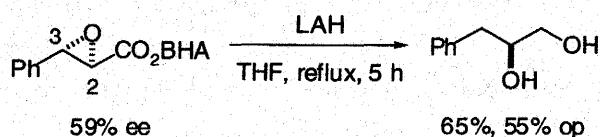
た。

[α , β -不飽和 BHA エステルの不斉エポキシ化反応]

フェノールエステルによる活性化と、副反応の抑制が期待できる高高い BHA (3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole) エステルを基質として反応を検討した。桂皮酸 BHA エステルを、量論量のリチウムクメンペルオキシド-キラル配位子錯体を用いて反応させると82%収率、72%ee でエポキシドを得た。

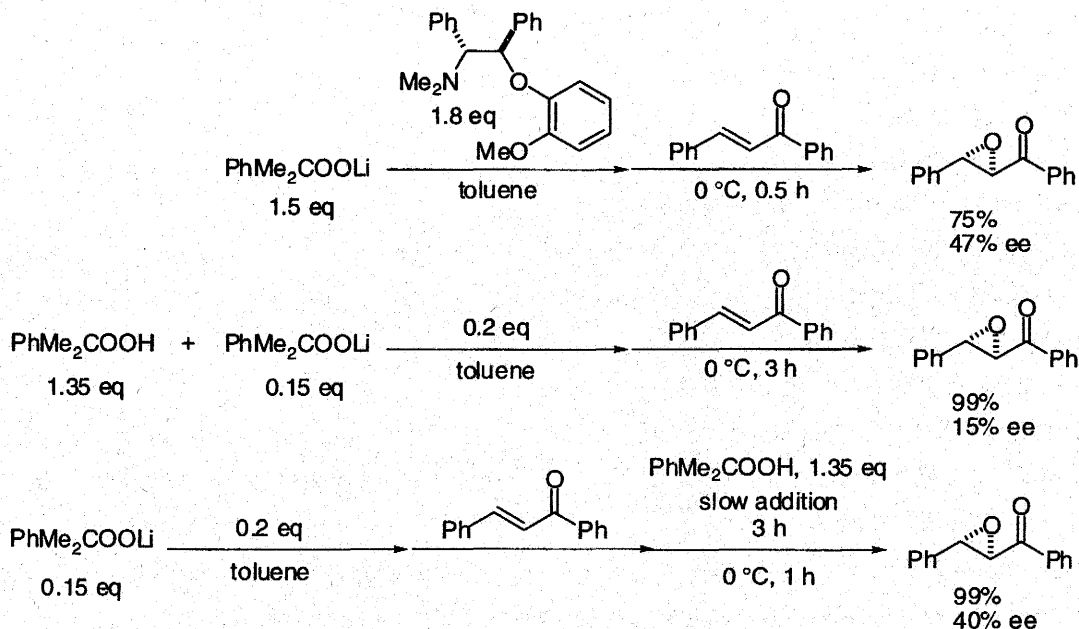


得られたエポキシドの絶対配置はリチウムアルミニウムヒドリドで還元して得たジオールの比旋光度の符号から (2*R*, 3*S*) と決定した。



[α , β -不飽和ケトンの不斉エポキシ化反応]

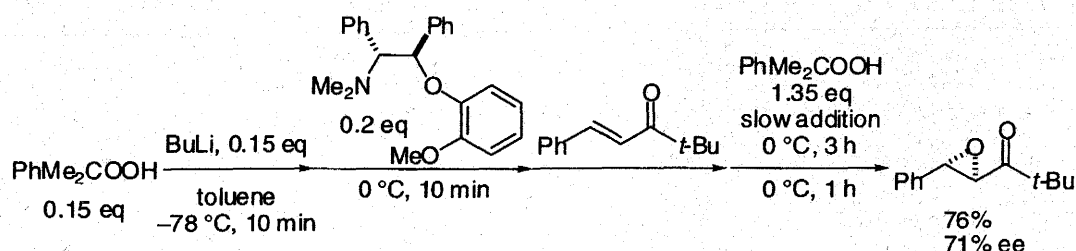
エステルよりも反応性の高いエノンであるカルコンは、 0°C 、30分で反応が完結し、47%ee でエポキシ体を与えた。ブチルリチウムとキラル配位子を触媒量用いた反応では、 0°C 、3時間で進行するものの選択性は15%ee まで低下した。過剰のヒドロペルオキシドの影響を抑える目的で、触媒量のキラル錯体とカルコンのトルエン溶液にクメンヒドロペルオキシドを3時間かけて slow addition すると、選択性を40%ee にまで向上させることができた。



[立体選択性を左右するエノンの構造要因]

カルボニル酸素の2つのローンペアのうち、オレフィン側での配位が優先するか高いケトン部分を持つエノンでは選択性の向上が期待できる。*tert*-ブチルケトンのエポキシ化では選択性は71%ee とカルコンに比べ選択性を向上させることができた。反応の一般性を種々のエノンで調べたところ、37%ee から66%ee で対応するエポキシ体が得られた。

以上、キラルアミノエーテル-リチウムアルキルペルオキシド錯体が α , β -不飽和カルボニル化合物の共役付加型不斉エポキシ化反応に有効であることを見だし、slow addition method により触媒化にも成功した。また、立体選択性を左右する支配因子を明らかにした。得られた知見は今後、共役付加型不斉エポキシ化反応の重要な指針となりうる。



論文審査の結果の要旨

題して「不飽和カルボニル化合物の共役付加型不斉エポキシ化反応の開発」とする本論文は、キラル配位子を立体および反応制御剤とするペルオキシドアニオンの不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加を契機とするエポキシ化反応を開発するうえで重要な因子について検討したものである。

不斉エポキシ化反応は光学活性なエポキシドを得る最も理想的な方法である。本研究を開始した時点では、不飽和エステルの共役付加型不斉エポキシ化については一般性や反応時間など効率に欠ける方法が報告されていただけであった。反応性の高い活性種の生成法の開発と不斉エポキシ化反応への応用は極めて重要な検討課題であった。

本論文では、ヒドロペルオキシドをリチオ化して活性化し、さらにキラル配位子と錯形成させ反応性を二重に増強させることを主眼としている。キラルに活性化された反応剤は不斉共役付加型エポキシ化反応を可能とする。

1. 不飽和 BHA エステルの不斉エポキシ化反応

トルエン溶媒中ヒドロペルオキシドをリチオ化し、さらに外部キラル配位子を添加して、リチウムペルオキシド-キラル配位子錯体を形成させた後に不飽和エステルを加えて反応を行った。その結果、配位子を添加しない系では反応の進行が遅いが、添加した系では実用的な収率でエポキシドが得られることを見いだした。不斉収率も70%を越え、有用な反応へ展開する足がかりを得た。また、ヒドロペルオキシドが過剰に存在すると不斉選択性が低下し、触媒反応への展開に際してはこの点を解決する必要があることが分かった。

2. 不飽和ケトンの触媒的不斉エポキシ化反応

エノンを基質とすると触媒量のリチウムペルオキシド-キラル配位子錯体存在下でも反応は速やかに進行した。過剰に存在するヒドロペルオキシドの選択性低下の悪影響を解決すべく、ヒドロペルオキシドの slow addition 法を考案した。期待通りに反応は速やかに進行し量論量に匹敵する選択性を得ることに成功している。

キラル配位子の構造要因にも検討を加え、三座アミノエーテルと二座アミノエーテルではキラル面選択性が逆転することを見つけた。側鎖にメトキシフェニル基を持つ配位子は、適度な配位力を持ち、基質カルボニル基との配位子交換を可能にするので高い選択性が得られると考察している。

3. 立体選択性を左右するエノンの構造要因

高い不斉誘起の発現には、エノンのカルボニル酸素の二つのローンペアのうちオレフィン側のローンペアがリチウムに配位することが重要である事を実験的に示した。即ち、エノンのカルボニル側置換基がメチル、フェニル、*tert*-ブチル基と大きくなるに従って立体選択性が向上する。

以上本研究は、キラル配位子とリチウムペルオキシドから生成するキラル錯体がペルオキシドの反応性を増強させること、また不斉化も同時に行えることを示した。更に、キラル錯体を触媒種とする触媒的不斉エポキシ化反応が可能であることを示した意義は大きい。

よって本研究は、有機合成化学に新規で重要な知見を提供するものであり、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成13年2月27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。