

氏 名 はた 誠 司
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学 位 記 番 号 薬 博 第 632 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 リチウムエステルエノラートのイミンへの不斉付加反応の開拓と(-)-ステニンの合成研究への展開

論文調査委員 (主 査) 教 授 富 岡 清 教 授 竹 本 佳 司 教 授 藤 井 信 孝

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

β -アミノ酸誘導体の不斉合成反応は有機合成化学上有用な反応で近年活発に研究されている課題である。その一つにリチウムエステルエノラートのイミンへの不斉付加反応が挙げられる。この反応ではエステルカルボニル α 位に置換基を持つリチウムエステルエノラートは付加体 (もしくは β -ラクタム体) を容易に与える。一方, α 位に置換基を持たない酢酸エテルのリチウムエノラート 1 とイミン 2a の反応では 7-10 の副生成物が得られる。これは 3a, 4a の平衡系において Ph 基と *p*-メトキシフェニル (=PMP) 基の立体反発が大きい為か, 六員環構造が不安定で逆マイケル付加反応により 5 が脱離してしまうからであると解った。

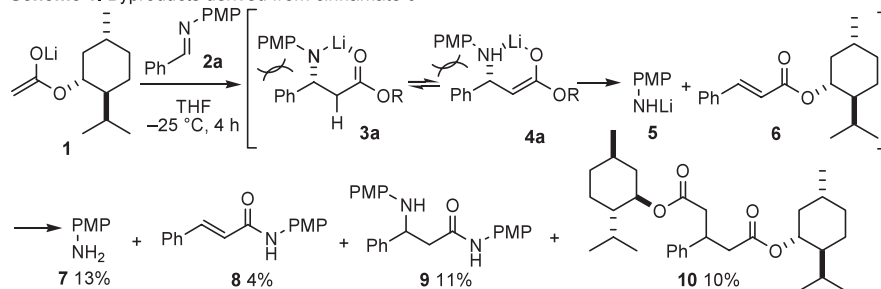
1. リチウム酢酸エテルエノラートのイミンへの不斉付加反応

この問題の解決策として我々は, 3a または 4a と強塩基である LDA を共存させてジアニオン 11a を発生させて脱離を抑制し, 付加体 12a を得ることを試みた。期待通り 12a が 76%, dr = 96:4 で得られた (Scheme 2)。

更にアルキンイミン 2b, 2c との反応ではジアニオンを発生させなくても付加体 12b が良好な収率と選択性で

得られる事を見出した。これはモノアニオン 3b, 3c がアセチレン部分と PMP 基との反発が少なく安定であるからであると推測される。また, DABCO や TMEDA 共存下では更に高い収率と選択性で付加体を得られることも見出した (Table 1, entry 2-4)。

Scheme 1. Byproducts derived from cinnamate 6



Scheme 2. LDA-assisted Mannich-type reaction

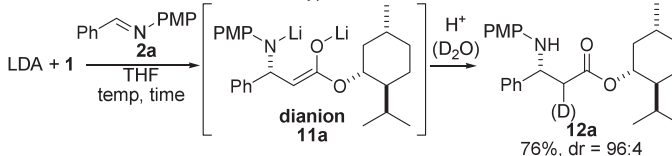
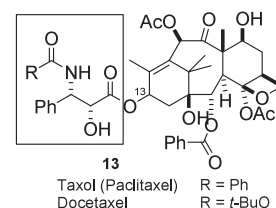


Table 1. Reaction with alkyneimines

entry	imine	additive	yield	dr
1	2b	none	63	84.5:15.5
2	2b	DABCO	96	95.5:4.5
3	2b	TMEDA	89	93.5:6.5
4	2c	DABCO	76	91.5:8.5

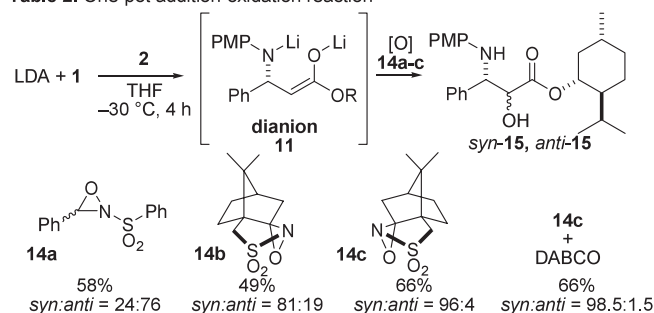
2. ジアニオン11aの酸化-ワンポット合成

LDAと錯形成させたエノラート1とイミン2aの反応によって発生するジアニオン11aはエノラート反応種である。プロトン化して反応を止めることなく求電子剤でアニオンを捕捉できれば二種の反応をワンポットで行える効率の良い反応を構築できる。タキソール系制がん剤13のC-13位側鎖の前駆体は本反応のジアニオン中間体11aを酸化すれば一挙に構築可能であり、二段階の立体選択的反応の応用としても面白い。まず11aを発生させ、次いで各種のオキサアジリジン14a-cで酸化した。ラセミの14aを酸化剤とすると*anti*-15が優先して生成した (Table 2)。



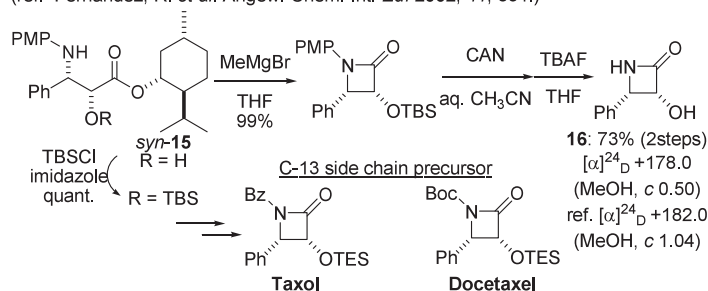
生成した (Table 2)。キラルな酸化剤である (+)-(10-camphorsulfonyl) oxaziridine 14bを用いると*syn*-15が優先して生成し選択性は4.3:1であった。14cを用いると*syn* 選択性は大幅に向上し*syn:anti* = 96:4で所望の*syn*-15を得ることができた。更にDABCO共存下で酸化を行うと*syn:anti* = 98.5:1.5まで向上させることができた。

Table 2. One-pot addition-oxidation reaction



得られた*syn*-15の絶対配置は文献既知のβラクタム16に誘導し決定した (Scheme 3)。また得られた16はTES保護、ベンゾイル化を経てTaxolのC-13位側鎖の前駆体へ誘導できることが知られており、安価で容易に入手可能なメントールを不斉源としたTaxol C-13位側鎖合成法を開拓した。

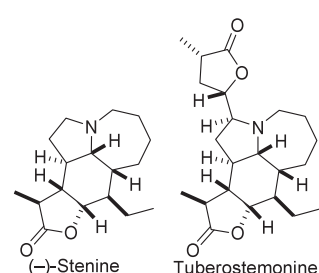
Scheme 3. 絶対配置の決定とTaxol C13位側鎖合成 (ref. Fernandez, R. *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 831.)



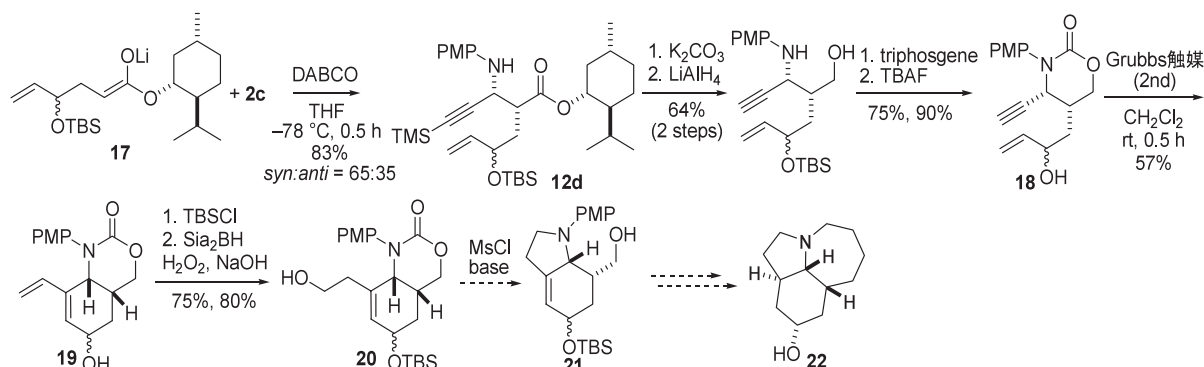
3. 不斉マンニヒ反応を基盤としたステモナルカロイド類の全合成研究

ステモナルカロイドは高度に官能基化された4-アザアズレン骨格を有する化合物である。中でも

*Stemona Tuberosa*の根から単離される(-)-Stenineは、多くの合成研究が行われているにも関わらず不斉全合成の報告は2例しかなく開拓の余地のある分野である。そこで(-)-Stenineの合成研究に着手した。まずエステルエノラート17のアル



キンイミン2cへの付加体12dからラクトン環以外の3つの環構築に挑戦することとした。付加反応はDABCO存在下で進行し、83%収率、*syn:anti* = 65:35で付加体12dが得られた。12dから4工程でウレタン18とした後、Grubbs触媒を用い六員環を構築し19とした。アルコールをTBS基で保護しヒドロホウ素化-酸化反応で水酸基を導入し、20とした。今後この水酸基を足掛りに五員環構築を行い21に、次いで七員環を構築し22とし(-)-Stenineの3つの環構築を達成する計画である。



【結論】 安価な *l*-メントールを不斉補助基として用いた不斉マンニッヒ反応を開拓し、更に連続的酸化反応を利用したタキソール C13 位の側鎖合成を達成した。またアセチレンイミンを用いた不斉マンニッヒ反応を基盤としたステニン骨格の構築を行った。

論文審査の結果の要旨

本論文は「リチウムエステルエノラートのイミンへの不斉付加反応の開拓と (–)-ステニンの合成研究への展開」をテーマとして、新規反応開発とそれを用いた全合成研究を行った経緯をまとめたものである。本反応で不斉構築できるキラルな β -アミノエステルは生理活性化合物中に多く見られる骨格であるだけでなく、キラルビルディングブロックとしても有用な化合物である。それ故、本反応の開拓は有機合成化学に役立つ。

1. 酢酸エステルエノラートの不斉付加反応

α 位に置換基を有するリチウムエステルエノラートとイミンとの反応は β ラクタム或は β アミノエステルを与える。しかしながら酢酸エステルエノラートは複雑な混合物を与えるので不斉付加反応の成功例は限られていた。本研究では反応を詳細に解析した結果、反応の成功には中間体を安定化すること、即ちジアニオンとすれば付加体が良好に得られることを見つけた。また、安価で入手容易なメントールを不斉補助基として用いても高い立体選択性が得られることも見つけた。本法は様々な置換基を有するベンズアルデヒドイミン類を基質とした反応に適用可能であることも示した。更にアセチレンイミンを基質とするとジアニオンを発生させなくても付加体が得られることも見出した。アセチレンイミンの反応においては DABCO 共存下で最も高い収率と選択性が得られることも見出した。

2. ジアニオンの酸化—ワンポット合成への展開

発生させたジアニオンを活性種と見なし引き続き酸化することで一挙に α -ヒドロキシ化を試みた。酸化剤を検討した結果、(–)-カンファースルホニルオキサジリジンを DABCO 共存下で用いると高い *syn* 選択性が得られることを見出した (*syn:anti* = 98.5:1.5)。また、得られた *syn*- α -ヒドロキシ- β -アミノエステルは Taxol の C-13 位側鎖前駆体へと誘導可能であることも示した。

3. (–)-ステニンの不斉合成研究

(–)-ステニンは 4 つの環が縮環したアルカロイドであり、多くの不斉炭素有する故に挑戦的な標的である。現在まで多くの合成研究がなされているにも関わらず不斉全合成の達成例は未だ 2 例しか報告されていない。また、工程の効率化等、開拓の余地が残された標的である。そこでアセチレンイミンの不斉 Mannich 反応で得られた β -アミノエステルを用いて合成研究を行い、鍵中間体の合成を行った。

以上本研究では、不斉 Mannich 反応の開拓、特にこれまで困難であった酢酸エステルを用いた反応の開拓を行った。この反応を基にジアニオンの直接酸化による α -ヒドロキシ- β -アミノエステルのワンポット合成、また (–)-ステニンの不斉合成研究を行った。よって、本研究は本論文博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 20 年 2 月 26 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。