

## 論文の内容の要旨

氏名：大谷 豊弘

博士の専攻分野の名称：博士（工学）

論文題名：ポーダント型ビナフトール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを不斉触媒に用いる

$\alpha$ -ニトロエステル及び $\beta$ -ケトエステルの高選択的不斉マイケル反応の研究

医薬品、農薬、香料等の生理活性化合物の多くは実像と鏡像が重なり合わない“不斉分子”であり、実像型と鏡像型からなる二つの鏡像異性体が存在する。これらは一般に生体に対する作用が異なる。サリドマイド薬害は、不斉分子であるサリドマイドの鏡像異性体の1：1混合物を薬として使用したため、薬効を示さない一方の鏡像異性体由来する副作用が顕在化して起こった悲劇であることが知られている。このため、現在では医薬品として不斉分子を用いる場合、両方の鏡像異性体について薬効と副作用を調べることが義務づけられている。従って、一方の鏡像異性体のみを作る技術は医薬品開発において極めて重要である。

$\beta$ -ケトエステルや $\alpha$ -ニトロエステルなどから発生させたプロキラルな安定化カルボアニオンと種々の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とのマイケル反応は、生成物が四級不斉炭素を有する種々の不斉な生理活性化合物の重要な中間原料になるため、極めて有用な化学反応である。そのため、古くから触媒を用いて一方の鏡像異性体のみを作る触媒的不斉合成法が研究されてきた。一方、これらの化合物群の触媒的不斉マイケル反応は極めて困難であり、高い選択性で一方の鏡像異性体を作る反応は最近10年ほどでようやく可能になってきたものの、高選択性が得られる $\beta$ -ケトエステルや $\alpha$ -ニトロエステルは特定の構造を持つ化合物に限られている。このため、このタイプの不斉マイケル反応は現在でも活発に触媒の開発が行われている。

以上の背景から、本論文は、入手容易で且つ環境負荷が少ないポーダント型2'-置換1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを触媒として前述の不斉マイケル反応に応用する目的で行われ、前記のエステルとして適切な2-アルコキシフェニルエステルを用いると極めて高い選択性で目的とする一方の鏡像異性体が得られることを明らかにしている。

本論文は4章から構成されている。第1章は序論であり、これまでに報告されている不斉触媒反応の概説、本研究で用いた触媒の独自性と特徴、本論文の目的、意義について述べている。

第2章は種々の $\alpha$ -ニトロエステルと $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応について述べている。この反応は生成物のニトロ基が容易にアミノ基に変換できるため、天然ペプチドを含む天然物や酵素阻害剤などの生理活性化合物にも存在する非タンパク性の $\alpha$ -アミノ酸及び生理活性アミン類の合成法となり得る有用な反応である。そのため、触媒的不斉マイケル反応による合成が重要な課題となっているが、この反応系で95%以上の極めて高い選択性を示す不斉触媒はまだ知られていなかった。

そこで、以前にポーダント型2'-置換1,1'-ビナフタレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドが、鏡像異性体選択性は80%前後と中程度であったものの、 $\alpha$ -置換 $\beta$ -ケトエステルのマイケル反応において不斉触媒として機能することを見出していたことから、この触媒を $\alpha$ -ニトロエステルと $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とのマイケル反応に応用することを考えた。

まず、出発物質として $\alpha$ -ニトロプロパン酸ベンジルエステル、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物としてメチルビニルケトン(MVK)を用いてマイケル反応を検討したが、長時間の反応でも化学収率、鏡像異性体選択性共に50～60%程度の低い値であった。その後、触媒と $\alpha$ -ニトロプロパン酸エステルとの錯体構造について種々検討した結果、アルキルエステルの代わりに2-アルコキシフェニルエステルとすると高い選択性が得られる可能性が示唆された。そこで、種々の2-アルコキシフェニルエステルを合成し、様々な反応条件下で不斉マイケル反応を検討した結果、触媒としては2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-1,1'-ビナフタレン-2-オールのナトリウムフェノキシドが最も高い鏡像異性体選択性と化学収率を与えること、2-アルコキシ基として2-(ペンタン-3-イルオキシ)基を用いると、一方の鏡像異性体が最高97.5%の選択性で得られることを明らかにした。そこで次に、この反応条件の適用範囲を調べるために、 $\alpha$ -ニトロプロ

パン酸エステル以外の $\alpha$ -置換 $\alpha$ -ニトロ酢酸エステルと MVK 及びそれ以外の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応を検討した。その結果、 $\alpha$ -ニトロブタン酸及び $\alpha$ -ニトロ $\beta$ -フェニルプロパン酸エステルの反応でも、MVK 及びエチルビニルケトン (EVK) との反応では 95 %から 96 %という極めて高い鏡像異性体選択性が得られることが明らかとなった。さらに、2-アルコキシ基として2-シクロヘキシルオキシ基を用いると、 $\alpha$ -ニトロ $\beta$ -フェニルプロパン酸エステルと MVK との反応生成物は結晶性化合物となり、再結晶法により鏡像異性体純度を 99.5 %まで向上させることが出来た。なお、最も高い選択性を示した生成物の絶対配置は既知化合物への化学関連により決定することが出来た。続いて、以上の実験結果を元に鏡像異性体選択性の発現機構について考察を行い、実験的な証拠は得られなかったが、生成物の絶対配置を説明する推定不斉誘導機構を提案することが出来た。

第3章は、第2章の成果を $\beta$ -ケトエステルと $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応に応用し、有用性の高い六員環骨格を含む $\alpha$ -置換 $\beta$ -ケトエステルの反応において現時点で最高の鏡像異性体選択性を達成した過程を述べている。

$\beta$ -ケトエステルと $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とのマイケル反応生成物は、すでに極めて多数の生理活性化合物の合成中間体として利用されており、一方の鏡像異性体が触媒を用いて容易に合成できればその利用価値は非常に大きい。

一方、 $\alpha$ -置換 $\beta$ -ケトエステルと MVK を除くプロキラルではない $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル付加反応については、利用価値が高い生成物を与える反応であるにもかかわらず、95 %以上の鏡像異性体選択性を示す不斉触媒は限られており、インダン-1-オン-2-カルボン酸エステルと EVK とのスカンジウム(III)触媒を用いる反応が報告されているだけである。一方、この報告の生成物は応用範囲が限られるため、応用範囲が広い生成物を与える $\beta$ -ケトエステルと $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との高選択的な触媒的不斉マイケル反応の開発は現在でも大きな課題となっている。

そこで、第2章で見いだされた2-アルコキシフェニルエステルの選択性に対する効果は $\beta$ -ケトエステルの場合も有効ではないかと考え、検討を進めることにした。一方、 $\beta$ -ケト酸の2-アルコキシフェニルエステルは合成例がなかったため、まず反応基質となる様々な2-アルコキシフェニルエステルの合成法を検討した。その結果、市販のエチルエステルを加水分解により対応する $\beta$ -ケト酸に変換後、*N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミドを縮合剤に用いてエステル化する方法で目的とする2-アルコキシフェニルエステルが得られることを明らかにした。続いて、応用範囲が広い生成物を与える六員環骨格を含む2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エステルと MVK とのマイケル反応を用いて、最適な触媒及び2-アルコキシ基の構造、さらに、様々な反応条件と化学収率及び鏡像異性体選択性との関係について検討した。その結果、第2章で述べた $\alpha$ -ニトロエステルの場合と同じ触媒を用いる2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルの反応が最も良い結果を示し、極めて高い鏡像異性体選択性 (98.5%) 及び化学収率 (98%) が得られることを明らかにした。また、ベンゼン環が縮環した六員環骨格を持つ1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エステルの反応においても極めて高い鏡像異性体選択性 (98.5 %) と化学収率

(97 %) が得られた。さらに、七員環構造を持つ2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エステルの場合も 93 %の選択性と 91 %の化学収率が得られた。これらの $\beta$ -ケトエステルは、従来、高い鏡像異性体選択性が得られなかった EVK との反応においても MVK との反応と同等の極めて高い鏡像異性体選択性を示した。一方、鎖状構造を持つ2-メチル-3-オキソブタン酸エステルの場合は鏡像異性体選択性は 86 %とやや低下した。

続いて、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エステル及び2-メチル-3-オキソブタン酸エステルと MVK とのマイケル反応生成物の絶対配置を化学関連法により決定した。

最後に、以上の実験結果を元に鏡像異性体選択性の発現機構について考察を行い、実験的な証拠は得られなかったが、生成物の絶対配置を説明する推定不斉誘導機構を提案することが出来た。

第4章は、本研究で得られた結果を総括して述べている。本論文は、入手容易で且つ環境負荷が少ないポードンド型ナトリウムフェノキシド触媒を用いて、 $\alpha$ -置換 $\alpha$ -ニトロ酢酸及び $\beta$ -ケト酸の2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルと MVK 及び EVK との触媒的不斉マイケル反応を行うと、様々な生理活性化合物の合成に応用可能な反応生成物が、高い化学収率と鏡像異性体選択性で得られることを明らかにしたものである。

この結果は、本触媒系が様々な生理活性化合物の不斉合成に応用できる可能性を示すものと考えられる。さ

らに、鏡像異性体選択性の制御因子として 2-アルコキシフェニルエステルを用いた不斉触媒反応の例は本研究以外ないため、今後、このエステルを利用することで鏡像異性体選択性が向上する反応系が見いだされる可能性も示唆される。