



Title	エトキシビニルエステルを利用するリパーゼ触媒動的ドミノ型不斉合成反応の開発
Author(s)	谷本, 晃一
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45674">https://hdl.handle.net/11094/45674</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	谷本晃一
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 19415 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学系研究科分子薬科学専攻
学位論文名	エトキシビニルエステルを利用するリパーゼ触媒動的ドミノ型不斉合成反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 田中 徹明 教授 今西 武 教授 小林 資正

## 論文内容の要旨

近年、天然の酵素触媒を利用する有機合成反応の開発に関心が高まっている。これは、緩和な反応条件下、簡単で安全な操作で極めて高い選択性が得られるためである。また、リパーゼ自身の生分解性から環境調和型反応としても期待が大きい。特に加水分解酵素の一つであるリパーゼは、酵素反応でしばしば問題にされる基質特異性についても、多様な酵素の中で比較的基質の適用範囲が広く、またラセミ体のエステルの加水分解だけでなく、有機溶媒中ではラセミ体のアルコールのエナント選択的エステル化も触媒することができることから、光学活性化合物の調製法として広く用いられている。しかし、エステル化反応によって導入されたアシル基は、後の変換過程で除去するか他の官能基に置換するのが常で、アシル基を積極的に炭素-炭素結合形成反応に利用した例はなかった。これは、現在最も優れたアシル化剤として汎用されているビニルエステルでは、アシル基部分を自由に構造修飾することが困難であったためである。

著者らの研究室では最近、Ru 触媒存在下、エトキシアセチレンにカルボン酸を付加させる、エトキシビニルエステルの定量的合成法を開発している。本法はカルボン酸の構造を変えるだけで望みのアシル基を有するアシル化剤が調製でき、反応活性な官能基を有する不安定なエトキシビニルエステルも酵素反応に利用可能となった。これら利点を活かし、アシル基部分にジエノフィル構造を有するエトキシビニルエステルをアシル化剤として、ジエン構造を有するラセミの二級アルコールの酵素的光学分割を行うと、生じる光学活性エステルにおいて分子内 Diels-Alder 反応が連続して進行し、五つの不斉中心を有する多環式化合物を一挙に得るドミノ型不斉反応を開発している。また本研究の過程で、リパーゼが分子内 Diels-Alder 反応を促進するという前例の無い現象も見出している。しかし、本研究は緒についたばかりで、まだほとんど検討されていなかった。

このような背景下、著者は本ドミノ型合成法の実用性向上を目的として、新規ドミノ反応への拡張、生物活性天然物の全合成への応用研究、更に動的光学分割を伴うより効率的なドミノ合成法の開発研究を行った。その結果、以下に示す三つの成果を得た。

(1) 前述のリパーゼ触媒ドミノ型 Diels-Alder 反応に 3-ブロモフルフリルアルコール類を用いると、環化体を単一のジアステレオマーとして高光学純度かつ高収率で与えることを見出した。更に得られた環化体のブロモ基を利用して、鈴木反応や菌頭反応等、炭素-炭素結合形成反応を行い、光学活性多置換 7-オキサビシクロヘプテン誘導体の短工程

で効率的な不斉合成法となった。本生成物は、himbacine、viridin 等の合成中間体として有用と考えられる。

(2) リパーゼ触媒ドミノ型合成法をラセミの $\alpha$ -ヒドロキシニトロンのドミノ型 1,3-双極子環化付加反応に応用し、種々検討の結果、光学活性イソキサゾリン誘導體 (93-96% ee) を単一のジアステレオマーとして一挙に合成することに成功した。更に環状の $\alpha$ -ヒドロキシニトロンでドミノ型反応を行うと、目的の環化体が高光学純度で得られると同時に、回収される $\alpha$ -ヒドロキシニトロンがラセミ化していることが分かった。この現象を利用して、動的光学分割を伴うドミノ型反応を開発し、生成物の収率を約 60%まで向上できた。従来、これらの合成には光学活性な原料が用いられ、さらに、一部の $\alpha$ -ヒドロキシニトロンは、種々の条件下でラセミ化を起こすことが報告されており、光学純度を維持するのが困難であった。一方本ドミノ型合成法は、ラセミ体を原料にし、 $\alpha$ -ヒドロキシニトロンがラセミ化しやすい性質を逆に有効利用した、これまでに前例の無い不斉合成法となった。更に本反応を利用し、市販の 3-ヒドロキシピロリジンから全 6 工程で(-)-rosmarinecine の不斉全合成を達成した。本法は、これまでで最も短工程、かつラセミ体を原料とする初めての触媒的不斉全合成例であり、アトムエコノミーの面でも優れた方法となった。

(3) 前述のヒドロキシニトロンの自発的なラセミ化を伴った動的光学分割は、基質の特性に依存している。もし、多様な光学活性アルコールを酵素反応条件下で強制的にラセミ化できれば、高収率で目的の環化体を与える、より実用的なドミノ型合成法になると考えられる。そのためには、アルコールのラセミ化を室温付近で速やかに進行させる必要がある。これまでフェネチルアルコール等、単純なアルコールで報告されている Ru 錯体のラセミ化剤は、室温での反応性の低さや副反応の問題があった。そこで著者は、多くの Ru 錯体を調製してより優れたラセミ化剤の開発研究を行い、 $[\text{RuCl}_2(\text{mesitylene})]_2$  又は $[\text{RuCl}_2(\text{hexamethylbenzene})]_2$  が高活性かつ副生成物を与えない効果的なラセミ化剤となることを見出した。更に、これらラセミ化剤共存下に、動的光学分割を伴う効率的なリパーゼ触媒ドミノ型不斉 Diels-Alder 反応に初めて成功し、最高 83%、95% ee で多置換デカリン類を一挙に与える有効な合成法を開発した。

## 論文審査の結果の要旨

これ迄酵素触媒を利用するエステル化反応によって導入されたアシル基を炭素-炭素結合形成反応に利用した例は皆無である。谷本君は導入されたアシル基を炭素-炭素結合形成反応に応用することを検討し、以下に示す三つの成果を得た。

1) リパーゼ触媒ドミノ型 Diels-Alder 反応に 3-ブロモフルフリルアルコール類を用いると環化体を単一のジアステレオマーとして高光学純度かつ高収率で与えることを見出した。更にブロモ基を利用する炭素-炭素結合形成反応によって、光学活性多置換 7-オキサビジクロヘプテン誘導體を得た。

2) 本法をラセミの $\alpha$ -ヒドロキシニトロンのドミノ型 1,3-双極子環化付加反応に応用し、光学活性イソキサゾリン誘導體 (93-96% ee) を単一のジアステレオマーとして一挙に合成することに成功した。続いて、本法を応用し、短工程の(-)-rosmarinecine の不斉全合成を達成した。

3) 光学活性アルコールを Ru 触媒の存在下の動的光学分割を伴うリパーゼ触媒ドミノ型不斉 Diels-Alder 反応に成功し、最高 83%、95% ee で多置換デカリン類の一工程合成法を開発した。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。