

氏名 やま した みつ あき  
山 下 光 明  
学位(専攻分野) 博士(薬学)  
学位記番号 薬博第588号  
学位授与の日付 平成18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 外部キラル配位子制御による新規不斉共役付加反応の開拓  
——骨格構築法の開発と不斉全合成への展開——

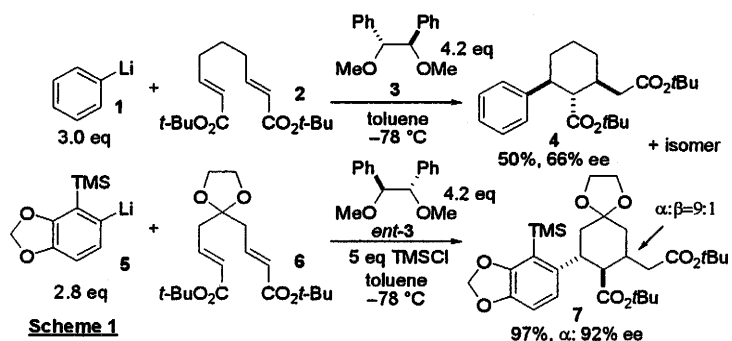
論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

### 論文内容の要旨

共役付加反応は有機合成化学上有用な結合形成反応の一つである。当研究室ではこれまで一貫してC<sub>2</sub>対称な外部キラル配位子制御による有機リチウム試薬の不斉共役反応を様々開発してきた。本研究ではこれら蓄積された知見を基に未開拓分野への適用の拡大を目的とし、新規不斉共役付加反応の開発とそれらの反応を用いた骨格構築法の開発と不斉全合成への展開を行った。

#### 【アリールリチウム試薬を反応開始剤とするタンデム閉環反応の開発と(-)-Lycorineの不斉全合成への展開】

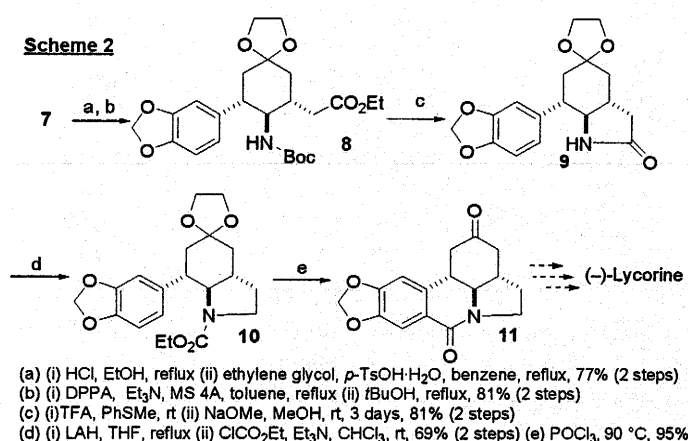
当研究室ではキラル配位子存在下、有機リチウム試薬が $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルに高選択的に共役付加することを見出している。この反応を端緒として、タンデム型不斉閉環反応の開発を行った。すなわち、分子内に二つの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルを有する鎖状分子に有機リチウムを共役付加させれば、はじめの共役付加で生じるリチウムエステルエノラートが引き続き分子内の不飽和エステルにマイケル付加し、閉環体が立体選択的に得られると期待した。キラル配位子3存在



下、フェニルリチウムを求核剤として用いて反応を行うと収率、選択性ともに中程度であったが(Scheme 1 上段: 50%, 66%ee), リチウムのオルト位にTMS基を導入したアリール求核剤5を用い、添加剤としてTMSClを加えて反応を行うと反応性と選択性の大幅な向上が見られた(Scheme 1 下段: 97%,  $\alpha$ 体: 92%ee)。

#### (-)-Lycorineの短工程不斉合成への展開

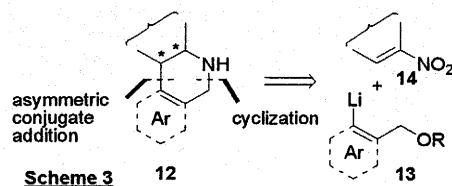
本反応の有用性を示すため、シクロヘキサン環上に特徴的な連続不斉点を有するヒガンバナ科アルカロイド、(-)-Lycorineの短工程不斉全合成を行った。不斉共役付加により得られた付加体7をHCl-EtOH中で還流して、TMS、及び*t*-Bu基の除去と同時に、一級のカルボン酸のみを選択的にエチルエステル化した後、ケタールを掛け直した。次に、クルチウス転移反応の条件下、生成した中間体イソシアナートに*t*BuOHを付加させ、N-Boc化された8を高収率で得た。酸性条件下Boc基を除去した後、NaOMeで処理することで閉環体ラクタ



ム9へと変換した。ラクタムをLAH還元し、エチルカーバメイト10へと変換したあと、ビシュラー・ナピエラスキー反応の条件を用いて鍵中間体ラクタムアミド11を高取率にて得ることができた。現在、ラクタムケトン11から(-)-Lycorineへの変換を行っている。

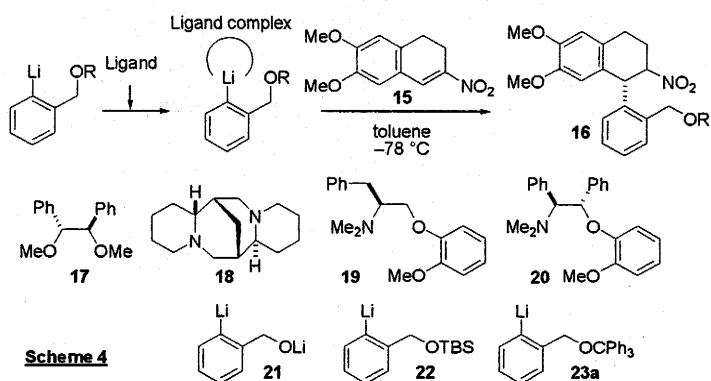
### 【ニトロアルケンの不斉アリール化反応を鍵反応とした Arene-fused-piperidine 骨格構築法の開発】

光学活性 Arene-fused-piperidine 骨格 (12) は、イソキノリンやフェナンスリジンなどの含窒素ヘテロ環化合物などでみられる代表的な骨格である。この骨格の直接的な構築は、オルト位にヒドロキシメチル基を導入したアリールリチウム13のニトロアルケン14への不斉共役付加反応を行えば容易に実現できる。即ち、アリール付加体にはすでに窒素官能基が導入されておりニトロ基を還元すればアミノ基に容易に変換可能である。又、すでに一炭素導入されているために環化も容易になると期待した (Scheme 3)。



### 不斉反応の開発

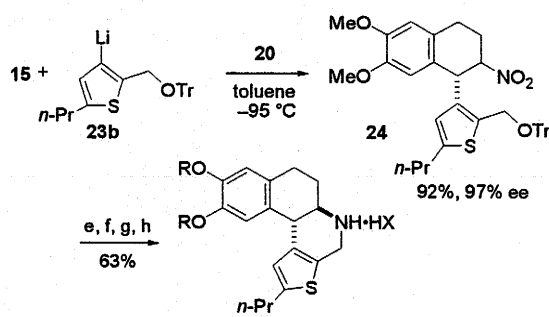
リチウムのオルト位にヒドロキシメチル基を導入したアリールリチウム類 (21-23) を求核剤とし、当研究室で開発したキラルエーテル類 (17, 19) と (-)-sparteine (18) を初めとするキラル配位子を用いて不斉反応の検討を行った。トルエン中、アリールリチウム (21-23) と少過剰のキラル配位子との錯体を形成させた後、ニトロアルケン15のトルエン溶液を -78°C で滴下した (Scheme 4)。アリールリチウム21を求核剤とすると、いずれの配位子を用いても収率



(5~30%), 不斉収率 (2~5% ee) 共に低いものであった。これらの不満足な結果はリチウムアルコキシサイドの影響と仮定し、*t*-butyldimethylsilyl (TBS) エーテル化したアリールリチウム22を用いて反応を行うと、配位子17, 18では収率 (52~87%) が向上したものの不斉収率 (7~21% ee) は依然として低いままであった。しかし幸いなことに、トリフェニルメチル (Tr) エーテル化したアリールリチウム 23a を求核剤、アミノジエーテル20を配位子として用い、-95°C で反応を行ったところ、アリール付加体16を99%, 95% ee とほぼ完璧な収率と不斉収率で得ることに成功した。

### A-86929の短工程不斉合成への展開

本反応の有用性を示すため、Dopamine D1 full agonist, A-86929 の短工程不斉全合成を行った。リガンド20存在下、アリールリチウム23bをニトロアルケン20に不斉共役付加させると92%収率, 97% ee と高収率, 高選択的に付加体が得られた。付加体を EtOH 中、NaHCO<sub>3</sub> で異性化させ熱力学的に安定な trans-24 を主生成物として得ることができた (trans: cis = 96:4)。ニトロ基を Zn-HOAc でアミンに還元し、THF 中、HCl で Tr 基を除去した後、cBr<sub>4</sub>, Ph<sub>3</sub>P を用いてフォスフォニウム塩を経由した閉環反応を行いフェナンスリジン骨格を形成させた。幸運なことに、MeOH-AcOEt から再結晶操作を行うことで光学的純品の25を得ることができた。最後に、三臭化ホウ素による脱メチル化を経て光学的に純粋な26の不斉全合成を7工程、58%収率で達成した。



(e) EtOH, NaHCO<sub>3</sub>, reflux, 99%. (f) Zn, HOAc-THF, 96%.  
 (g) c.HCl, THF, 99%. (h) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; HCl, EtOH; recrystn (MeOH-EtOAc), 67%. (i) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 to 0 °C, quant.

### 【ニトロアルケンの不斉アルキニル化反応の開発】

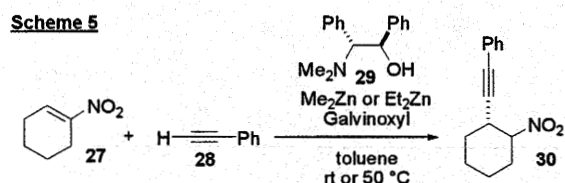
不斉アルキニル化反応は、その有機合成化学上の有用性から、近年盛んに研究されている。C-C 三重結合は水素添加によってアルカン、アルケンへと変換可能だけでなく、遷移金属を用いる様々な反応を利用して構造修飾を行うことができるからである。不斉共役付加反応の報告例はわずかしがなく、特にニトロアルケンを基質とした不斉アルキニル化反応の

成功例は皆無であった。

### 不斉反応の開発

始めにリチウムアセチリドを求核剤として前述のアリール化で用いたアミノジエーテル配位子20存在下反応の検討を行った。反応は速やかに進行したが、選択性は期待に反し低調なものであった。ところが、金属をリチウムから亜鉛に代えることで、大きな進展が見られた。

トルエン中、1.5当量のキラルアミノアルコール29、フェニルアセチレン28、ジメチル亜鉛を1時間攪拌して錯体を形成させた後、ニトロオレフィン27を滴下した (Scheme 5)。反応は50°C、12時間で終了し、付加体30が39%ながら94%eeと高選択的に得られた。アミノアルコール、フェニルアセチレン、ジメチル亜鉛を3.0当量に増量すると、選択性は低下せずに収率の向上が見られた (66%, 95%ee)。これらの反応の副生成物からラジカル経路による副反応の存在が示唆されたので、触媒量の galvinoxyl をラジカル補足剤として加えて反応を行ったところ、収率の大幅な改善が見られた (83%, 97% ee)。また、アミノアルコールを加えずに本反応を行っても原料は全て消費されるものの、付加体は5%以下しか得られない。本反応の進行にアミノアルコールが必須であることを示す結果である。また、本反応で用いたアミノアルコール29を用いたアルデヒドの触媒的不斉アルキニル化反応も行ったので併せて報告する。



## 論文審査の結果の要旨

本論文は、外部キラル配位子制御による新規不斉共役不付加反応の開発及びその反応を組み込んだ骨格構築法の開発と不斉全合成への展開の経緯を纏めたものである。

不斉炭素-炭素結合形成反応の開発は光学活性体の合成法を開拓する上で必須の課題であり、高活性反応種の不斉反応への組み込みは新しい化学を誕生させる夢多き課題である。本研究では、当該研究室で蓄積されたきたキラル配位子を用いる不斉反応の未開拓分野への適用の拡大を目的として、新規不斉共役付加反応の開発とそれらの反応を用いた骨格構築法の開発と不斉全合成への展開を行った。

### 1. アリールリチウム反応剤を反応開始剤とするタンデム閉環反応の開発と (-)-Lycorinc の不斉全合成への展開

アリールリチウム反応剤の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルへの不斉共役付加反応を端緒としてタンデム型不斉閉環反応を開拓した。両末端に  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルを有する鎖状分子に有機リチウム反応剤を共役付加させれば、一段階目の共役付加で生じるリチウムエステルエノラートが引き続き分子内の不飽和エステルにマイケル付加し、3連続不斉点及び2つの炭素-炭素結合の一举構築が可能である。オルト位に嵩高い TMS 基を導入したアリールリチウムを求核剤とし、TMSCl を添加した反応系では極めて高い不斉収率で閉環体を得られた。本反応を組み込んだヒガンバナアルカロイド類の不斉全合成に挑戦し 1-deoxylycorine の形式全合成を達成した。

### 2. ニトロアルケンの不斉アリール化反応を鍵反応とした arene-fused-piperidine 骨格構築法の開発

トリフェニルメチルオキシメチル基をオルト位に有するアリールリチウムを求核剤、アミノジエーテルを配位子として用いると、ニトロアルケンへの不斉共役付加反応が良好に進行し、97%ee でアリール付加体を得られた。ニトロアルケン、アリール求核剤の一般性の検討を行い、本反応の汎用性の高さを示した。得られた付加体は arene-fused-piperidine 骨格の構築反応に展開できることを示した。医薬候補化合物である A-86929 の不斉全合成を達成し、本反応の有用性を示した。

### 3. ニトロアルケンの不斉アルキニル化反応の開発

等量のキラルアミノアルコール、フェニルアセチレン、ジメチル亜鉛から調製した錯体反応剤をニトロアルケンと反応させると不斉アルキニル化反応が進行し、99%ee と高選択的に付加体を得た。ラジカル補足剤として触媒量のガルビノキシルを添加すると収率が向上した。

本反応で用いたアミノアルコールはアルデヒドの触媒的不斉アルキニル化反応のキラル配位子として機能した。従来法では困難であった芳香族アルデヒドを基質としても、良好な収率と選択性で付加体を得られることを見つけた。

以上本研究では、キラル配位子制御による新規不斉共役付加を開拓し、短工程骨格構築法の開発と不斉全合成への展開を

行った。有機リチウム反応剤の活性化には嵩高い置換基の導入が有効であることを見つけ、不斉タンデム閉環反応及びニトロアルケンの不斉アリール化の開発に成功した。さらに、アミノアルコール-アルキニル亜鉛種からなる錯体を炭素求核剤としたニトロアルケンの不斉アルキニル化反応の開発に初めて成功した。

よって、本研究は有機合成化学および創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成18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。