

氏 名 お が た とく た ろ う
尾 形 篤 太 郎
学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
学位記番号 薬 博 第 604 号
学位授与の日付 平成 19 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 触媒的分子内不斉アミノ化反応の開拓とアルカロイド類の短段階全合成への展開

(主 査)
論文調査委員 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

論 文 内 容 の 要 旨

オレフィンのアミノ化反応は C-N 結合を直接構築できるため、非常に重要な基本有機合成化学反応である。筆者の所属する研究室では、キラル配位子の存在下、リチウムアミドが求核剤として α - β 不飽和エステルへ高収率、高立体選択的に不斉共役付加する事を見出している。この反応では、 α - β 不飽和エステル、即ち、電子吸引基により電子が不足したオレフィンをアクセプターに用いているが、シンプルな内部オレフィン 1 にも適用出来ればベンジルイソキノリン骨格 2 の不斉構築が可能になる。そこで、リチウムアミドの内部オレフィンへの付加反応を基盤とする触媒的不斉反応の開拓とそれを鍵反応とするイソキノリンアルカロイド類の短段階不斉全合成への展開を目的として検討を開始し、その結果、初期の目標を達成した。

1. 触媒的分子内アミノ化の検討

アミノオレフィン **1a** の *n*-BuLi 処理により発生するリチウムアミド **3** はオレフィンに分子内付加して **2a** を生成するが、ベンジルアニオン **4** が反応中間体として生成すると推測した (Figure 1)。**3** と **4** は、互いに平衡関係にあり、**4** の共役酸の pKa は **3** よりも大きいいため、平衡は **3** に傾くと予測される。そこで、環化を進行させるためにはプロトンソースが必要であると考え、2通りの方法を用いる事にした。1つは、THF 溶媒中で触媒量の *n*-BuLi を用いて一部の **1a** からだけ **3** を発生させ、残る **1a** のアミンプロトンを経プロトンソースとする方法である (Figure 1, path B)。もう一方は、ジイソプロピルアミン (DIA) をプロトンソースとして用いる方法である (path A)。実際上記の方法を用いて反応を行ったところ、0.1当量の *n*-BuLi を用いた触媒反応、及び DIA をプロトンソースとして用いた当量反応、いずれの場合も期待通りに収率良く **2a** が得られた (Table 1, Entry 1, 2)。さらに、2つの方法を組み合わせて *n*-BuLi と DIA を触媒量用いると、98%とほぼ定量的に **2a** を与えた (Entry 3)。

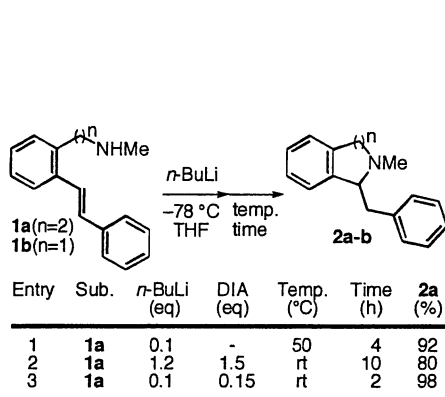


Table 1. *n*-BuLi-catalyzed intramolecular hydroamination.

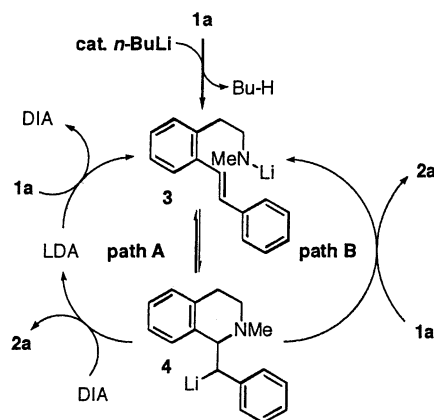
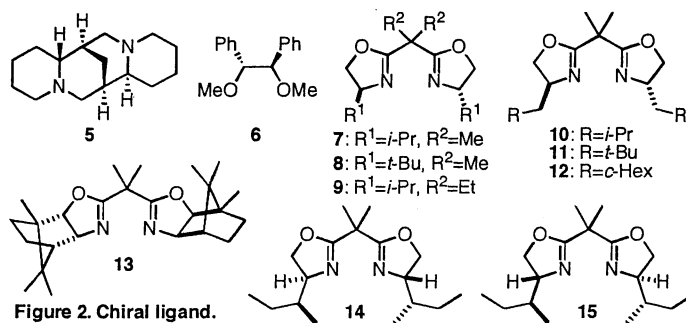


Figure 1. Proposed catalytic cycle.



Entry	Ligand	Temp (°C)	Time (h)	2a (%)	Ee (% S/R)
4	5	rt	5	94	0
5	6	rt	5	quant	7 (S)
6	7	rt	5	quant	51 (S)
7	8	rt	5	quant	31 (S)
8	7	-60	5	quant	71 (S)
9	7	-78	5	12	81 (S)
10	9	-60	27	quant	62 (S)
11	10	-60	5	97	84 (S)
12	11	-60	5	90	75 (S)
13	12	-60	5	92	78 (S)
14	13	-60	22	54	62 (R)
15	14	-60	5	25	81 (S)
16	15	-60	15	91	60 (R)

Table 2. Asymmetric intramolecular hydroamination using 1a as a substrate.

2. 不斉ヒドロアミノ化

本反応系に、キラルな配位子を組み込めば反応の不斉化が可能であると期待した (Table 2, Figure 2)。トルエン溶液中、不斉配位子としてスパルテイン(5)やジエーテル型配位子(6)を用いた反応では、環化は定量的に進行するものの、エナンチオ選択性がほとんど観測されなかった (Entry 4, 5)。ビスオキサゾリン (box) 型配位子 7 を用いると、51% ee と中程度の選択性で 2a を定量的に与えた (Entry 6)。エナンチオ選択性のさらなる向上を目指して、低温で反応を行った (Entry 8, 9)。-60°C では、反応は定量的に進行し、選択性の向上が観られるのに対して、-78°C では、ee は向上するものの、2a の収率が大きく低下した。そこで、Entry 8 の条件でキラル配位子のスクリーニングを行った (Entry 10-16)。イソブチル置換基を持つ配位子 10 を用いると、84% ee と高い選択性で 2a を定量的に得る事に成功した。炭素鎖の 1 つ短い 1b を用いて検討した (Table 3)。何れの box 型配位子を用いた場合も位置選択的 (5-*exo*) に反応が進行し、2b が定量的に得られた。特に、配位子 15 を用いた場合、91% ee と非常に高いエナンチオ選択性で 2b を与えた。

Entry	Ligand	2b (%)	Ee (% S/R)
17	7	quant	84 (S)
18	8	89	19 (S)
19	10	quant	79 (S)
20	11	quant	71 (S)
21	12	quant	76 (S)
22	13	98	86 (R)
23	14	quant	66 (S)
24	15	98	91 (R)

Table 3. Asymmetric intramolecular hydroamination using 1b as a substrate.

3. 反応機構に関する考察

反応機構を検討するために以下の実験を行った (Table 4)。トルエン中、プロトンソースが存在しない条件では、平衡が 3 に傾いているため環化は殆ど進行しない (Entry 25)。次に、基質のアミンをプロトンソースとする触媒反応の場合、-60°C では 5 時間で環化体が 22% 収率で得られ、さらに室温では定量的に環化体が得られた (Entry 26, 27)。一方、DIA 存在下では、-60°C でも 5 時間で反応が完結する (Entry 8) ことから、DIA がプロトン化を円滑に進行させる、即ち、path b よりも path a の経路の方が速いと推測される。また、配位子非存在下では、全く環化体が得られない事から、配位子の反応加速効果が認められた (Entry 28)。

4. S-laudanosine の不斉全合成

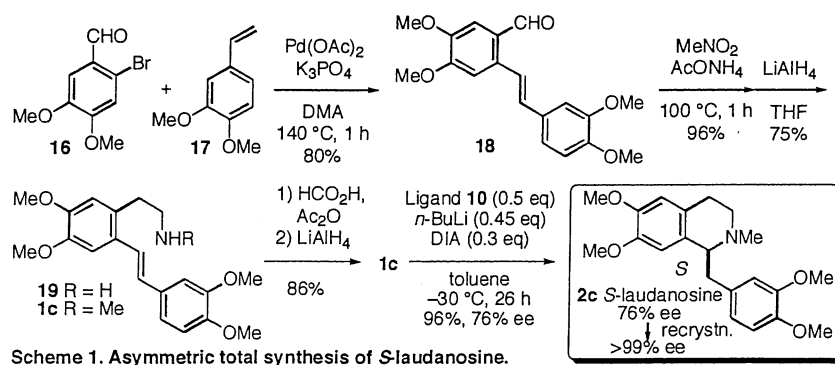
本反応の応用として、古くから知られる天然物 S-laudanosine (2c) の短段階不斉全合成を行った。2c の前駆体となるアミノオレフィン 1c の合成法を Scheme 1 に示す。16 と 17 の Heck 反応により、内部オレフィン 18 を構築、さらに、Henry

1a		Ligand 7, <i>n</i> -BuLi, DIA			2a	
toluene, temp., 5 h						
Entry	Ligand (eq)	DIA (eq)	<i>n</i> -BuLi (eq)	Temp (°C)	2a (%)	Ee (% S/R)
25	1.5	-	1.2	-60	6 ¹⁾	54 (S)
26	0.4	-	0.2	-60	22	74 (S)
27	0.2	-	0.1	rt	quant	63 (S)
8	0.4	0.2	0.2	-60	quant	71 (S)
28	-	0.2	0.2	-60	No reaction	-

1) Decomposed of ligand was observed.

Table 4. The effect of ligand and DIA.

反応によってアルデヒドをニトロオレフィンに変換後、水素化アルミニウムリチウムで還元すると1級アミノオレフィン**19**が得られた。部位還元的メチル化により目的とする**1c**が5段階、47%収率で得られた。次に、**1c**を用いて不斉ヒドロアミノ化を行った。トルエン中、**1c**に対して0.5当量の配位子**10**、0.45当量の *n*-BuLi 及び0.3当量の DIA を加えて -30°C で26時間攪拌すると、**2c**が96%収率、76% ee で得られた。さらに**2c**をヘキサン及び酢酸エチルより再結晶すると、99% ee 以上まで光学純度を高めることに成功した（再結晶収率：64%）。以上、全6工程、総収率33%にて、光学的に純粋な *S*-laudanosine の不斉全合成を達成した。



論文審査の結果の要旨

「触媒的分子内不斉アミノ化反応の開拓とアルカロイド類の短段階全合成への展開」と題する本論文は、アミノアルカンのリチウムアミドを活性種とするオレフィンへの触媒的不斉分子内ヒドロアミノ化反応の開発、本反応を用いたテトラヒドロイソキノリンアルカロイド類の高効率不斉骨格構築法の開発、並びに laudanosine の不斉全合成達成の経緯を纏めたものである。

自然界には薬理活性を有するキラルな含窒素化合物が数多く存在する。従って、触媒的不斉炭素-窒素結合形成反応の開発は、光学活性体合成のためには必須の課題である。とりわけ、オレフィンのアミノ化反応は原子効率の高い炭素-窒素結合形成反応の一つであり、結合形成と同時に不斉点を構築する不斉ヒドロアミノ化はキラル含窒素化合物の効率的な不斉骨格構築法となる重要な反応である。

本論文では、リチウム触媒を用いた活性化されていないオレフィンの不斉分子内ヒドロアミノ化反応、キラル配位子の探索、laudanosine の短段階不斉全合成への展開、反応機構に関する興味深い知見が記述されている。

1. 触媒的不斉分子内ヒドロアミノ化反応

電子求引基により活性化されたオレフィンへのリチウムアミドの不斉付加反応は多数報告されているものの、活性化されていないオレフィンへのリチウムアミドの不斉アミノ化は未開拓の領域であり、本反応の開発は有機合成化学上挑戦的な課題の一つである。

二級アミノオレフィンの不斉分子内ヒドロアミノ化は、キラルなビスオキサゾリンをリチウムアミドの配位子として用いると活性化されるとともに不斉化され、触媒的不斉ヒドロアミノ化が実現された。さらに広範な配位子検討が功を奏し、10モル%の配位子存在下でも環化体の不斉収率は91%ee に達する。触媒量の低減に伴う収率と立体選択性の低下はない。キラル配位子は定量的に回収可能である。

本反応は、速度論支配のもとエキソ選択的に分子内付加が進行する。平衡条件下では熱力学的に安定なエンド付加体が得られることも確認した。また、外部プロトン源としてジイソプロピルアミンの添加による反応促進効果を提唱している。

2. Laudanosine の短段階不斉全合成

テトラヒドロイソキノリン骨格は天然アルカロイドの代表的な骨格の一つであり、薬理活性を発現する骨格として古来から知られている。この骨格の構築法として Pictet-Spengler 反応や Bischler-Napieralski 反応が知られているが、オレフィンのヒドロアミノ化反応の適用は皆無であった。開発した本不斉触媒反応を *S*-laudanosine の不斉全合成に展開して有用性を実証した。

5段階60%収率で合成した二級アミノオレフィンを触媒的不斉ヒドロアミノ化すると laudanosine が96%収率, 76%ee で得られた。再結晶すると光学的に純粋な *S*-laudanosine が高収率で得られ, 短段階不斉全合成が達成された。

以上, 本研究では, リチウム触媒を用いた活性化されていないオレフィンへの不斉分子内ヒドロアミノ化反応を開発し, キラルビスオキサゾリンをキラル配位子とする極めて高収率, 高位置選択的, 高立体選択的な閉環反応の開拓に成功した。また, *S*-laudanosine を短段階不斉全合成し, 生物活性天然有機化合物の骨格構築法としても有用である事を示した。

よって, 本研究は有機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19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。