

氏名	きのした なお すみ 純
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第733号
学位授与の日付	平成18年7月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	亜鉛エノラートを求核種として用いる不斉アリル位アルキル化に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 川端 猛夫 教授 富岡 清 教授 竹本 佳司

論文内容の要旨

ジエチル亜鉛は弱い求核種であるが逆に配位子により活性化されることを利用し、アルデヒドへの不斉付加反応、 α, β -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応、Simmons-Smith 反応、 π -アリルパラジウムの極性転換反応などに近年広く用いられている。しかしジエチル亜鉛をカルボニル化合物からエノラートを発生させるための塩基として利用する例は、亜鉛ホスホアセートアニオンを用いる Homer-Wadsworth-Emmons 反応などこれまで極めて限られていた。

亜鉛エノラートは、一般に他の金属エノラートに塩化亜鉛等を加えて金属交換により系中で発生させる方法が採られているが、この場合は亜鉛以外にも他の金属が系中に存在する。従って、ジエチル亜鉛を塩基として用いて“純粋な(他の金属を含まない)亜鉛エノラート”を生成させることができれば、その反応性、立体選択性が金属交換法で発生させたものとは異なると期待した。以上の背景のもと、著者はジエチル亜鉛の塩基としての特性を調べ用途を開発することを目的として以下の研究を行った。

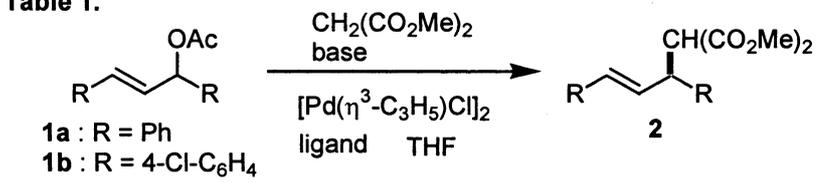
まず、マロン酸ジメチルの活性メチレン水素がジエチル亜鉛により引き抜かれ、マロネートアニオンを生成することを D 化実験により確認した。次に Pd-(R)-BINAP 錯体を触媒とするアリル位アルキル化反応の求核剤として、マロン酸エステルとジエチル亜鉛から生成する亜鉛マロネートを用い、その反応性、選択性を調べた (Table 1)。本反応では他の金属を含まない亜鉛マロネートは、リチウムエノラートからの金属交換法により生成させた亜鉛エノラートやナトリウムエノラートに比べて格段に高い選択性を示した (entries 1 vs. 3 and 4)。また亜鉛マロネートを用いるアリル位アルキル化のエナンチオ選択性は反応温度に依存せず、97%ee 以上の高い不斉収率を与えた (entries 1 and 2)。BINAP 以外の配位子では二座配位性でアトロプ異性を有する (R)-3、または P と N の二座配位子 (R)-4 を用いる反応でジエチル亜鉛から生成させた亜鉛マロネートが有効であった (entries 6 and 7)。

次に光学活性アリールホスファイト-イリジウム錯体を触媒とする一置換アリルエステル 5 のアルキル化反応を検討した (Table 2)。本反応ではジエチル亜鉛から生成させたマロネートが比較的高い位置及びエナンチオ選択性を与えるものの、Pd 触媒アリル位アルキル化の場合とは異なり、リチウムエノラートの金属交換法により生成する亜鉛エノラートが最も良い選択性を与えた (entries 1 vs. 4)。また不斉中心を有する分枝型アリルエステル 6 と純粋な亜鉛マロネートとの反応では、ジクロロメタン中では不斉配位子のキラリティーに依存してアルキル化成績体の立体化学が決定されるのに対して (entries 5-7)、THF 中の反応では不斉配位子のキラリティーにかかわらずメモリー効果により基質のキラリティーが支配的になる (entries 8-10)。このように、Ir 触媒反応の立体化学が溶媒により逆転することを明らかにした。

また、すでに報告されているパラジウム及びイリジウム-アリル錯体の X 線構造解析、および今回行った *ab initio* 計算や NMR 法による亜鉛エノラートの構造解析をもとに亜鉛エノラートを用いるアリル位アルキル化の反応機構を提唱した。Ir 触媒反応での溶媒に依存したメモリー効果の有無は、溶媒による亜鉛エノラートの構造の相違、あるいはキラル Ir 錯体の溶媒による反応性の違いによるものと推定した。

以上のように、ジエチル亜鉛が Pd または Ir 錯体を触媒とする不斉アリル位アルキル化反応における塩基として特異な働

Table 1.



entry	substrate	base	temp. (°C)	ligand	yield(%)	% ee
1	1a	Et ₂ Zn	rt	(<i>R</i>)-BINAP	84	99
2	1a	Et ₂ Zn	reflux	(<i>R</i>)-BINAP	89	97
3	1a	NaH	rt	(<i>R</i>)-BINAP	75	35
4	1a	<i>n</i> -BuLi-ZnCl ₂	rt	(<i>R</i>)-BINAP	19	53
5	1b	Et ₂ Zn	rt	(<i>R</i>)-BINAP	92	97
6	1a	Et ₂ Zn	rt	(<i>R</i>)-3	91	98
7	1a	Et ₂ Zn	rt	(<i>R</i>)-4	72	96

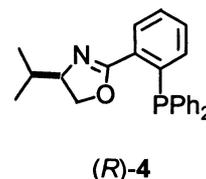
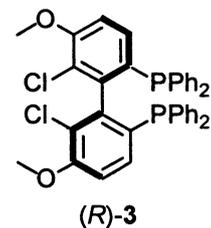
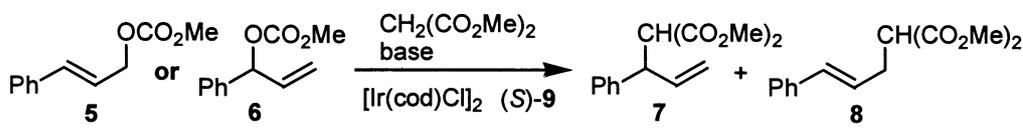
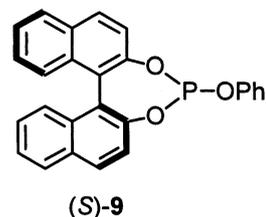


Table 2.



entry	substrate	base	solvent	temp. (°C)	yield(%)	ratio of 7/8	% ee
1	5	Et ₂ Zn	THF	rt	39	86 : 14	57 (<i>S</i>)
2	5	Et ₂ Zn	THF	reflux	78	89 : 11	67 (<i>S</i>)
3	5	NaH	THF	rt	96	95 : 5	6 (<i>R</i>)
4	5	<i>n</i> -BuLi-ZnCl ₂	THF	rt	99	93 : 7	96 (<i>S</i>)
5	(<i>S</i>)- 6	Et ₂ Zn	CH ₂ Cl ₂	rt	76	98 : 2	63 (<i>S</i>)
6	(<i>R</i>)- 6	Et ₂ Zn	CH ₂ Cl ₂	rt	68	98 : 2	57 (<i>S</i>)
7	<i>dl</i> - 6	Et ₂ Zn	CH ₂ Cl ₂	rt	76	99 : 1	58 (<i>S</i>)
8	(<i>S</i>)- 6	Et ₂ Zn	THF	rt	72	99 : 1	83 (<i>R</i>)
9	(<i>R</i>)- 6	Et ₂ Zn	THF	rt	76	99 : 1	86 (<i>S</i>)
10	<i>dl</i> - 6	Et ₂ Zn	THF	rt	69	99 : 1	0



きを示し有効に利用できることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

「亜鉛エノラートを求核種として用いる不斉アリル位アルキル化に関する研究」と題する本論文は亜鉛エノラートの生成法とその不斉アリル位アルキル化への利用を骨子としている。亜鉛エノラートの生成には他の金属エノラートに塩化亜鉛等を加える金属交換法が一般に用いられるが、この場合亜鉛以外の金属が系中に存在する。従って、ジエチル亜鉛を塩基として用いて他の金属を含まない純粋な亜鉛エノラートを生成することができれば、その反応性、立体選択性が金属交換法で生成したものとは異なる、と著者は考え研究を行なった。本論文では実際に種々の方法により亜鉛エノラートを生成させ、不斉アリル位アルキル化におけるそれらの反応性を比較検討し、亜鉛エノラート化学の基礎的、応用的研究を展開している。

2. 純粋な亜鉛エノラートを用いるパラジウム触媒不斉アリル位アルキル化

他の金属を含まない純粋な亜鉛エノラートの生成にはジエチル亜鉛を塩基として用いた。マロン酸ジメチルをジエチル亜鉛と反応させ、マロネートアニオンの生成をD化実験により確認した。次にこの亜鉛エノラートをPd-(*R*)-BINAP触媒アリル位アルキル化の求核剤として用い、その反応性、選択性を調べた。本法により生成した純粋な亜鉛エノラートは、リチウムエノラートからの金属交換法により生成する混合亜鉛エノラートやナトリウムエノラートに比べて格段に高い選択性を示した。また純粋な亜鉛エノラートを用いるアリル位アルキル化のエナンチオ選択性は他のエノラート種の場合とは異なる

り、不斉収率が反応温度に依存せず THF 中の加熱還流条件下にも最高97%ee の目的物を与えた。

2, 種々の亜鉛エノラートを用いるイリジウム触媒不斉アリル位アルキル化

光学活性アリールホスファイト-Ir 錯体を触媒とする一置換アリルエステルのアルキル化を行なった。本反応ではジエチル亜鉛を用いて生成した純粋な亜鉛エノラートよりリチウムエノラートからの金属交換法により生成した混合亜鉛エノラートがより高い選択性を示した。一方、不斉中心を持つ分枝型アリルエステルを基質とするイリジウム触媒不斉アリル位アルキル化では（純粋な亜鉛エノラートを求核剤とするとジクロロメタン中では不斉配位子のキラリティーに依存してアルキル化成績体の立体化学が決定されるのに対し、THF 中では基質のキラリティーが支配的に働き不斉配位子のキラリティーには依存しない（メモリー効果）という好対照の結果を得た。このように、亜鉛エノラートを用いる Ir 触媒アリル位アルキル化では、立体化学経路が溶媒により逆転することを見出した。

以上、本研究で著者は亜鉛エノラートの生成法およびその反応性を精査し、Pd および Ir 錯体を触媒とする不斉アリル位アルキル化反応で、亜鉛エノラート種がその構造に対応した特異な働きを示し有効に利用できることを明らかにした。

よって本研究は有機合成化学および創薬科学に重要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7月3日論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果合格と認めた。