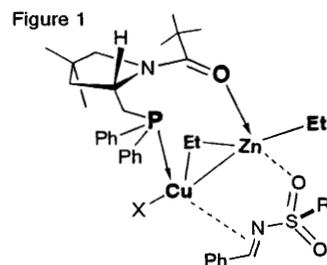


氏名 添 田 貴 宏
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第555号
 学位授与の日付 平成17年3月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 ジアルキル亜鉛の触媒的不斉共役付加反応を指向したキラルアミドホスファン—銅(I)触媒の探索

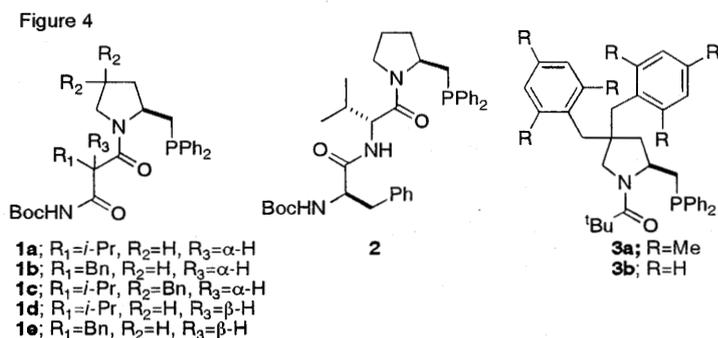
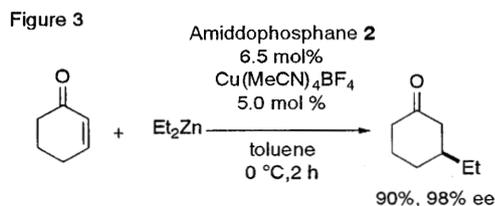
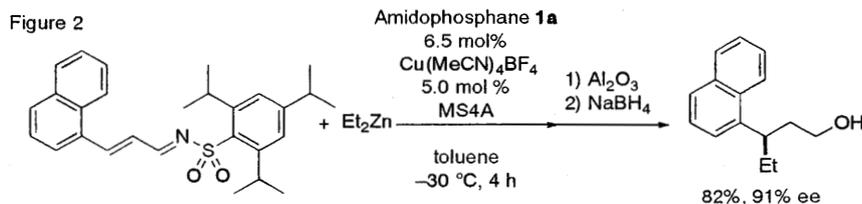
論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 竹本 佳司

論文内容の要旨

効率の高い不斉触媒の発見と開発は有機合成化学上最も基礎的かつ重要な研究課題の一つである。この課題に対する挑戦の一つとして、我々はキラルアミドホスファン—銅(I)錯体を触媒としたジアルキル亜鉛試薬の不斉付加反応について検討を行ってきた。当研究室で開発したアミドホスファンの設計原理は金属選択的配位であり、アミドカルボニル酸素原子及びリン原子がそれぞれ異なる金属に選択的に配位する。すなわち本手法では、銅塩とジアルキル亜鉛から発生すると考えられるジンクキュプラートに対しリン原子が銅原子に、アミドカルボニル酸素原子が亜鉛原子にそれぞれ選択的に配位する (Figure 1)。



本研究では、銅塩とアミドホスファン 1 からなる錯体がジアルキル亜鉛の α , β -不飽和イミンへの共役付加反応のみを効率よく触媒し、引き続き加水分解、還元により対応するアルコール体を高収率、高立体選択的に与える (Figure 2)。本反応は不飽和イミンへの触媒的不斉付加反応の最初の例である。さらに、銅塩と 2 からなる錯体がジアルキル亜鉛の環状エノンへの共役付加反応において優れた不斉触媒として機能することを見いだした (Figure 3)。



ジアルキル亜鉛試薬の *N*-スルホニル不飽和イミンへの不斉共役付加反応

Cu(OTf)₂-アミドホスファン 3a を用いて *N*-スルホニル不飽和イミン 4a へのジエチル亜鉛の付加反応は、1,4付加と1,2付加が競争しその位置選択性は約1:1であったがスルホニル基上に高い *N*-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl 基を導入すると位置選択性の改善が見られ、5を66%収率、16%ee、6aを32%収率、83%eeで与えた。そこで基質を4bとし様々なアミドホスファンを検討した。興味深い事にアミドホスファン 3b を用いるとジエチル亜鉛の1,2付加反応は抑制され、1,4付加体が74%収率、57%eeで得られた。またアミノ酸連結型ホスファンを用いると共役付加のみが選択的に進行する事がわかった。すなわち *L*-Boc-Val 連結型アミドホスファン 1a を用いると77%収率、61%eeで選択的に共役付加体が得られた。しかしながら *D*-Boc-Val 連結型アミドホスファン 1c、あるいはピロリジン環状にベンジル基を導入した 1d を用いても立体選択性の向上は見られなかった。

Cu(MeCN)₄BF₄ は立体選択性に影響し、共役付加体を65%eeで与えた。また、モレキュラーシーブスも効果的であり68%eeまでエナンチオ選択性が向上した。さらにモレキュラーシーブス存在下、Cu(MeCN)₄BF₄ と *L*-Boc-Val 連結型アミドホスファン 1a からなる錯体を触媒とするとジアルキル亜鉛の4bへの共役付加反応のみが進行し、引き続き加水分解、還元により対応するアルコールが最高80%eeで得られた。

さらにアミドホスファン 3a を用い *N*-トシル不飽和イミン 4a への付加反応を行うと1,4付加と1,2付加が競争し1,4付加体を66%、1,2付加体を18%で得た。このことから、1,4-/1,2選択性を制御する要因は銅塩ではなくリガンドの構造に依存していることがわかった (Table 1)。

Table 1

Entry	4	CuX	MS4A	phosphane	5/yield	5/ee	6/yield	6/ee
1	4a	Cu(OTf) ₂	none	3a	40	16	32	83
2	4b	Cu(OTf) ₂	none	3a	60	47	14	1
3	4b	Cu(OTf) ₂	none	3b	74	57	0	nd
4	4b	Cu(OTf) ₂	none	1a	77	61	0	nd
5	4b	Cu(OTf) ₂	none	1d	75	43	0	nd
6	4b	Cu(OTf) ₂	none	1c	73	24	0	nd
7	4b	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	none	1a	79	65	0	nd
8	4b	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	MS4A	1a	80	68	0	nd
9	4b	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	MS4A	1a	77	80	0	nd
10	4a	Cu(MeCN) ₄ BF ₄	none	3a	65	5	18	56

ジアルキル亜鉛試薬の環状エノンへの不斉共役付加反応

ジエチル亜鉛のシクロヘキセノンへの不斉共役付加反応に挑戦するにあたり、まず Cu(OTf)₂ を用いて種々のアミドホスファンの効果を検討した。トルエン中、アミドホスファン 3a を用いると、0°Cにて反応は速やかに進行し、共役付加体を93%収率で与えたが立体選択性は乏しかった。しかしながらアミノ酸連結型アミドホスファンを用いると飛躍的な立体選択性の改善が見られた。すなわち、*N*-Boc-*L*-Valine 連結型アミドホスファン 1a を用いると、共役付加体が57%eeで得られた。また、*D*-Valine 連結型 1d では74%eeと不斉収率の向上が見られた。得られた付加体の絶対配置はアミドホスファンのアミノ酸部分の絶対配置に依存する。また、*D*-Phenylalanine 連結型アミドホスファン 1e を用いると76%eeで付加体を得ることができた (Table 2)。

さらなる立体選択性の向上を目指して、ジペプチド連結型アミドホ

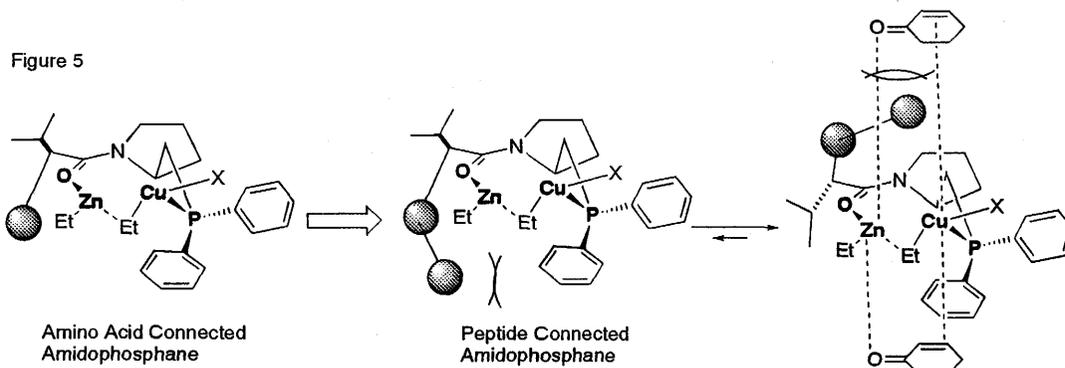
Table 2

Entry	Amidophosphane	yield/%	ee/% ^a	R/S ^a
1	3a	93	16	S
2	1a	81	57	R
3	1b	74	6	S
4	1d	84	74	R
5	1e	87	76 ^b	S
6 ^c	2	91	98	S

- a) The ee and absolute configuration were determined by the specific rotation unless otherwise entry 5. Posner, G. H.; Frye, L. *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 93, 88-92
 b) The ee was determined by ¹³C NMR analysis of the corresponding diastereomeric ketals prepared with (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diamine.
 c) Cu(MeCN)₄BF₄ was used.

スファンについて検討した。アミノ酸連結型アミドホスファンのアミノ酸部位は Figure 5 に示すように左下側を遮蔽すると推測できるが、ペプチド連結型ホスファンのジペプチド部位はリン原子上のフェニル基との立体反発を避けてピロリジン環の上側に配置する。このため基質が上側から接近しにくくなり立体選択性の向上が得られると期待した。

嬉しいことには期待通りの立体選択性の向上が実現して、*N*-Boc-D-Phenylalanine-D-Valine 連結型アミドホスファン 2 を用いると共役付加体が91%収率、98%ee で得られた。



以上、本研究では銅塩—アミノ酸連結型アミドホスファン錯体がジアルキル亜鉛の α 、 β -不飽和イミンへの共役付加反応を効率よく触媒することを見いだした。さらに、環状エノンに対するジアルキル亜鉛の不斉共役付加反応においてジペプチド連結型アミドホスファンが優れた不斉配位子として機能することがわかった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、アミドホスファン—銅(I)錯体触媒を用いるジアルキル亜鉛試薬の α 、 β -不飽和イミン及び環状エノンへの触媒的不斉共役付加反応の開発の経緯を纏めたものである。

触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発は光学活性体の合成法の開拓に理想的且つ必須の課題である。とりわけ、汎用炭素求核剤である有機金属試薬を用いた不斉反応の開発は重要である。有機銅試薬は比較的安定かつ調製も容易で、緩和な条件下でも反応を行えるなどの利点を持ち、多くの反応において高い立体、位置及び官能基選択性を示すことから、今日の有機合成化学において欠くことのできない反応剤としての地位を築いている。さらに、触媒量の銅塩を用いた反応が実現できれば光学活性化合物の理想的な合成法である触媒的不斉反応へ展開可能である。

本論文では配位子としてアミノ酸連結型アミドホスファン及びペプチド連結型アミドホスファンを開発し、 α 、 β -不飽和イミンへのジアルキル亜鉛の初めての触媒的不斉付加反応を達成するとともに環状エノンに対するジアルキル亜鉛の触媒的不斉共役付加反応にも極めて効果的な配位子であることを見いだした。

1. α 、 β -不飽和イミンへの触媒的不斉共役付加反応

α 、 β -不飽和イミンへの付加反応は1,2-付加と1,4-付加が競争する興味深い反応であり、位置及び立体選択性の基本因子を明らかにすることが期待できる。また、量論量の外部キラル配位子を用いた有機リチウムの不斉付加反応は報告されているものの触媒的不斉付加反応は未だ実現されていない。

キラルリガンドとしてアミノ酸連結型アミドホスファンを用いるとジアルキル亜鉛の共役付加反応のみが進行し、引き続き加水分解、還元を行うと対応するアルコール体が最高91%ee で得られた。また本反応における位置選択性を制御する主要な要因がアミノ酸連結型アミドホスファンの構造に大きく依存することを見いだした。

2. 環状エノンへの触媒的不斉共役付加反応

アミノ酸連結型アミドホスファンとジペプチド連結型アミドホスファンを用いて環状エノンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉共役付加反応に挑戦した。特にジペプチド連結型アミドホスファンを用いると良好な結果が得られ、Phe-Phe 連結型又は Val-Phe 連結型ホスファンを用いると共役付加体が最高98%ee と極めて高い選択性で得られた。また、導入できるアルキル基として、エチル基のみならず、2級炭素であるイソプロピル基、エステル等官能基化されたアルキル基でも高収率、

高選択的に導入できた。鎖状エノンを経質としても比較的良好な不斉選択性で反応が進行する。

以上本研究では、ジアルキル亜鉛の α , β -不飽和イミンへの触媒的不斉共役付加反応を開発し、構造を最適化したアミノ酸連結型アミドホスファンを用いて、高い位置選択性及び立体選択性で共役付加体を得ることに成功した。またジペプチド連結型アミドホスファン—銅錯体が環状エノンに対するジアルキル亜鉛の触媒的不斉共役付加反応において非常に効果的な触媒であることを示した。

よって、本研究は、有機合成化学、有機金属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17年2月25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。