

氏名 吉田和正 (よしだかずまさ)
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第557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 Ir触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的なアリル位置換反応の開発

論文調査委員 (主査) 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝 教授 富岡 清

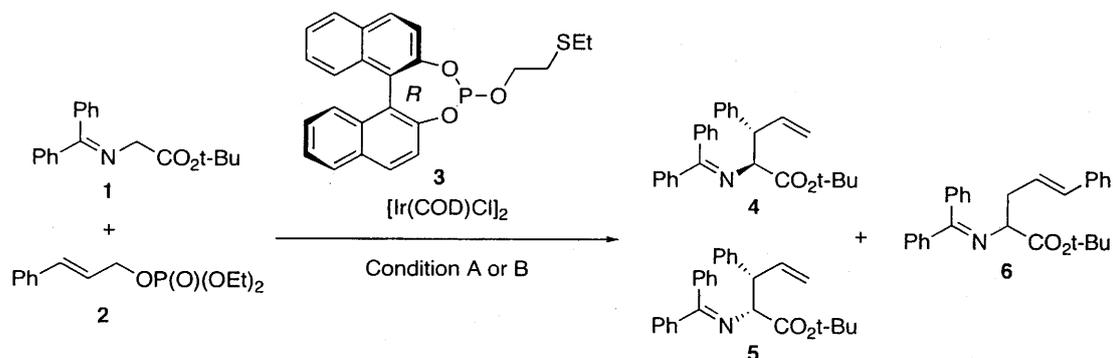
論文内容の要旨

立体選択的な結合生成反応は、医薬品や天然化合物の合成において重要な反応である。なかでも、遷移金属触媒を用いたアリル位置換反応は、触媒量の金属を用いることにより結合生成反応を行うことができるため、近年、活発に研究されている。その結果、これまでに、非対称なアリル化剤を用いた場合に問題となる位置選択性が遷移金属触媒を使い分けることにより制御できることが判明してきた。例えば、Pd触媒を用いると、アリル化剤の末端側で反応して直鎖状化合物が得られたのに対し、Ir触媒を用いるとアリル化剤の内部側で反応して分岐状化合物が得られることが見出されている。著者は、このようなIr触媒の特徴に着目し、Ir触媒を用いた炭素原子求核剤や酸素原子求核剤との位置及びエナンチオ選択的な反応の開発を目指して研究に着手した。

Ir触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成反応の開発

これまでに報告されてきた不斉反応は、求核剤としてマロン酸ジメチルエステル等を用い、アリル化剤の側で不斉発現を起こす反応が主であった。著者は、求核剤とアリル化剤の両方で不斉発現を行い、連続する二つの不斉炭素を一度に構築するIr触媒反応の開発を目指した。

はじめに、炭素原子求核剤として、グリシンイミノエステル**1**を用いて、アリル位アルキル化反応に有効な新規な不斉リガンドの探索を行った。その結果、側鎖に硫黄原子を有する**3**を用いた場合に、高エナンチオ選択的にアリル体が得られることを見出した。さらに、塩基として50% KOH水溶液とLiHMDSを使いわけることにより、ジアステレオマー**4**と**5**を作り分けることができた。本反応は、種々のアリル化剤との反応に利用でき、さらに、炭素原子求核剤としてアラニン誘導



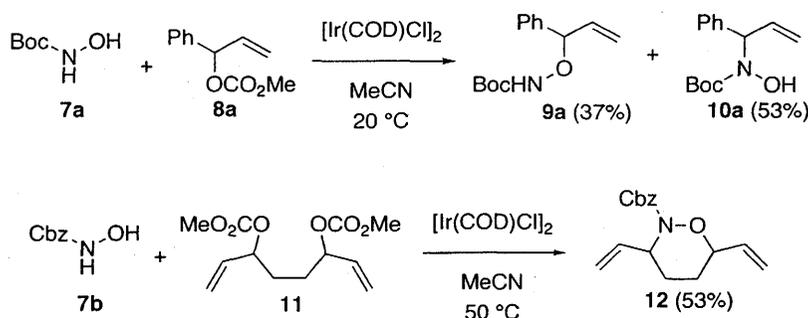
	base	solvent	% yield		dr (4 : 5)	% ee	
			4+5	6		4	5
Condition A	50% KOH	toluene	82	0	82 : 18	97	66
B	LiHMDS	THF	82	trace	18 : 82	56	92

体を用いた四級炭素構築にも展開できた。

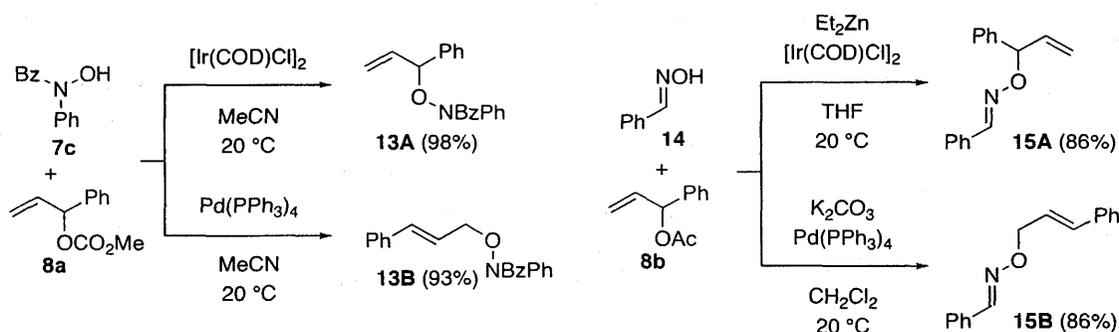
Ir 触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素—酸素結合形成反応の開発

1. 新規酸素原子求核剤の探索

次に、著者は、ヘテロ原子求核種のアリル位置換反応に着目した。なかでも、酸素原子求核剤は炭素原子求核剤や窒素原子求核剤と比較して、求核性が低く、そのアリル位置換反応はあまり研究されてない。そこで、著者は、高度に官能基化されたアリル化合物の合成を目指し、ヘテロ原子に直結した新規酸素原子求核剤の探索を行った。はじめに、窒素原子に結合した酸素原子求核剤としてヒドロキシルアミンの可能性を検討した。その結果、窒素原子上に電子吸引性基が存在する場合、ヒドロキシルアミンの酸素原子が求核剤として働くことを見出した。例えば、窒素原子上に Boc 基を有するヒドロキシルアミン **7a** を用いた場合、酸素原子と窒素原子が共に求核性を示し、二つの生成物 **9a** と **10a** が得られた。また、分子内に二ヶ所の反応点を有する基質 **11** を用いて、連続する 2 回の位置選択的なアリル位置換反応を行うと、環状化合物 **12** が得られた。

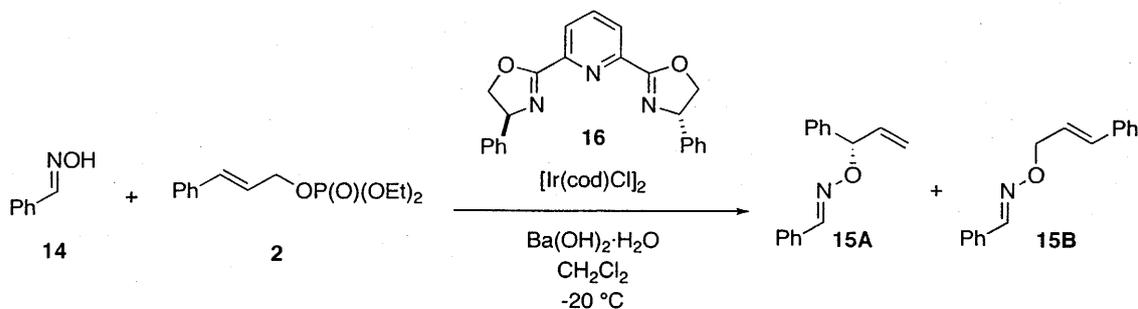


さらに、ヒドロキシルアミン **7c** との反応に示したように、Ir 触媒と Pd 触媒を使い分けることにより、分岐状化合物 **13A** と直鎖状化合物 **13B** を作りわけることができた。このように、窒素原子上に電子吸引性基を有するヒドロキシルアミンが酸素原子求核剤として働いたのは、メチルカーボネート **8a** から生成したメトキサイドとヒドロキシルアミンが反応し、ソフトな酸素原子アニオンが生成したためと考えられる。次に、酸素原子求核剤として、酸素および窒素両原子を有するオキシム類の可能性に着目し、オキシム **8a** の反応を検討した。その結果、電子吸引性を有するオキシムも、期待通り酸素原子求核剤として働くことが判明した。例えば、アセテート **8b** との反応では、塩基として K_2CO_3 や Et_2Zn を添加することにより速やかに反応が進行し、オキシムエーテル **15A** や **15B** が得られた。



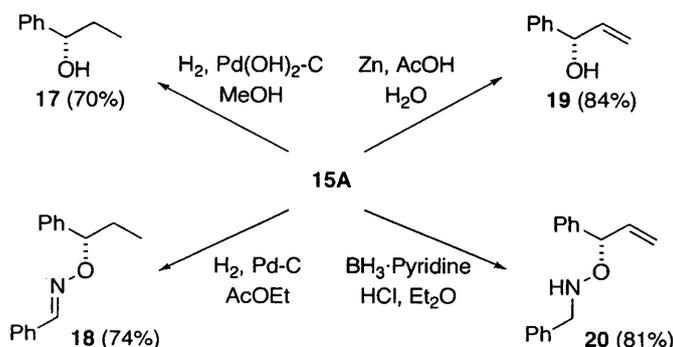
2. 新規酸素原子求核剤を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素—酸素結合形成反応への展開

最初に、オキシム類との反応を位置及びエナンチオ選択的な反応に展開した。はじめに、種々のリガンドを用いて検討したところ、pybox リガンドが良好なエナンチオ選択性を示した。特に、側鎖にフェニル基を有する pybox リガンドが、エナンチオ選択性と反応性において最も良い結果を与えた。さらに、アリル化剤としてはリン酸エステル **2**、塩基としては水酸化バリウム 1 水和物を用いた場合に、高いエナンチオ選択性が得られた。酸素原子求核剤としてのオキシム類の反応性に関しては、電子吸引性基を有するオキシム類が高い反応性を示した (entries 2 and 4)。この傾向は、電子吸引性基により酸性度が高いオキシム類ほど、反応条件下で酸素原子アニオン種が生成しやすいためと考えられる。さらに、アルドオキシム類だけでなくケトオキシム類とも反応し (entries 5 and 6)、様々な光学活性オキシムエーテル類の合成に利用できることがわかった。

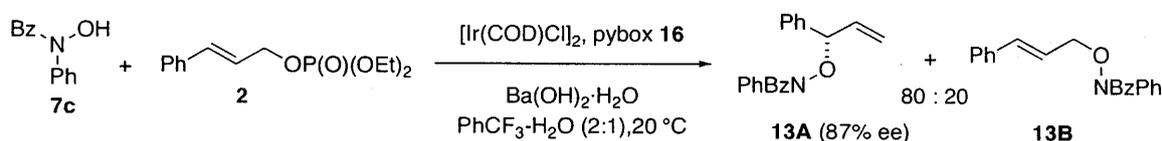


entry	R ¹	R ²	Ar	yield (%)	15A : 15B	ee (%)
1	Ph	H	Ph	87	90 : 10	95
2	CF ₃	H	Ph	91	90 : 10	92
3	OMe	H	Ph	85	88 : 12	93
4	CO ₂ Me	H	Ph	94	94 : 6	89
5	Ph	Ph	Ph	64	89 : 11	94
6	-(CH ₂) ₅ -		Ph	52	83 : 17	73
7	Ph	H	C ₆ H ₄ F	89	69 : 31	90
8	Ph	H	C ₆ H ₄ Me	84	83 : 17	90
9	Ph	H	1-Naph	83	94 : 6	90

また、得られた光学活性オキシムエーテル**15A** (R¹=Ph, R²=H, Ar=Ph) のオレフィン部やN-O結合を選択的に還元することにより、アルコール**17**と**19**, オキシムエーテル**18**やヒドロキシルアミン**20**に変換した。なお、オキシムエーテル**15A**の絶対配置は、アルコール**17**の旋光度を文献値と比較することにより決定した。



最後に、pybox リガンド**16**を用いて、電子吸引性基を有するヒドロキシルアミン**7c**との位置及びエナンチオ選択的な反応を検討した。その結果、オキシム類よりもエナンチオ選択性が低下するものの、水を加えた二相系で反応を行うことにより、良好な結果が得られた。



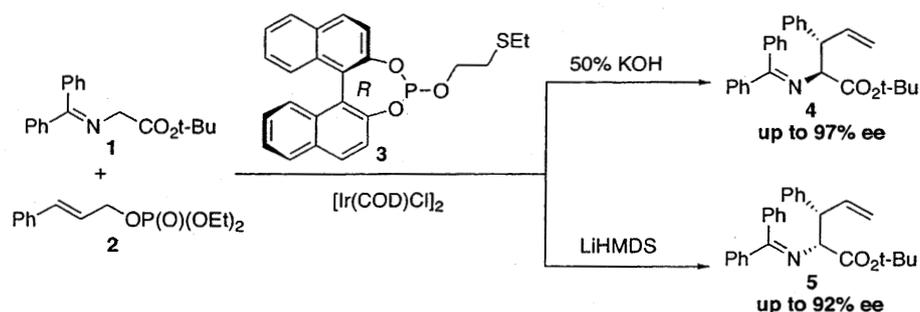
著者は、Ir触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。また、新規酸素原子求核剤の探索を行い、Ir触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素-酸素結合形成反応へと展開した。

論文審査の結果の要旨

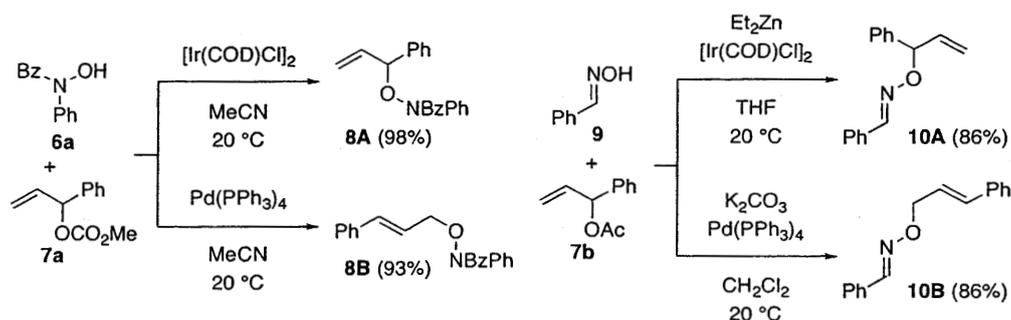
遷移金属触媒を用いたアリル位置置換反応は、触媒量の金属を用いることにより結合生成反応を行うことができるため、近年、活発に研究されている。これまでに、用いる遷移金属触媒を使い分けることにより位置選択性を制御できることが判明してきた。そこで申請者は分岐状化合物を選択的に与えるIr触媒に着目し、Ir触媒を用いた炭素原子求核剤や酸素原子求核剤との位置及びエナンチオ選択的な反応の開発を目指して研究を行った。

はじめに申請者は炭素原子求核剤として、グリシンイミノエステル**1**を用いて、アリル位アルキル化反応に有効な新規な不斉リガンドの探索を行った。その結果、側鎖に硫黄原子を有する**3**を用いた場合に、高エナンチオ選択的にアリル体が得

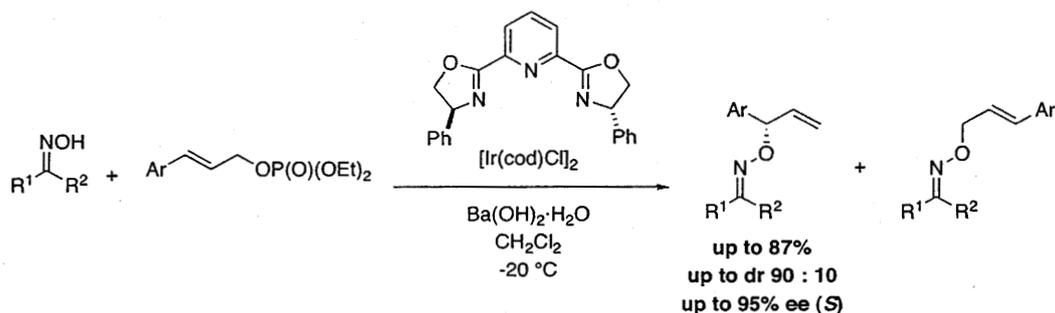
ることに成功した。さらに、塩基として50% KOH 水溶液と LiHMDS を使いわけることにより、ジアステレオマー 4 と 5 の作り分けが可能であることを明らかにした。申請者は、本反応が、種々のアリル化剤との反応に利用でき、さらに、炭素原子求核剤としてアラニン誘導体を用いた四置換炭素構築も達成した。



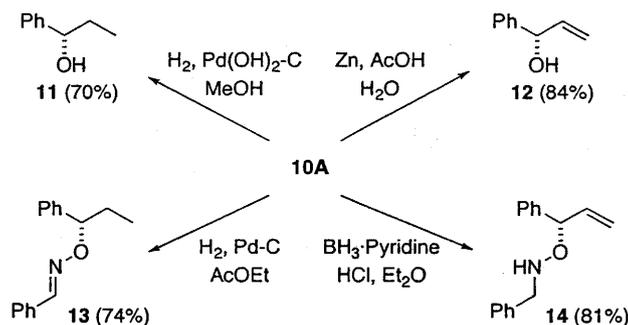
次に、申請者はヘテロ原子求核種のアリル位置換反応に着目し研究を行った。なかでも、酸素原子求核剤は炭素原子求核剤や窒素原子求核剤と比較して、求核性が低く、そのアリル位置換反応はあまり研究されてない。そこで、申請者は、高度に官能基化されたアリル化合物の合成を目指し、ヘテロ原子に直結した新規酸素原子求核剤（ヒドロキシルアミン、オキシム）を用いて反応を検討した。その結果、窒素原子上に電子吸引性基が存在する場合、ヒドロキシルアミンの酸素原子が求核剤として働くことを明らかにした。さらに、ヒドロキシルアミン 6a との反応において、Ir 触媒と Pd 触媒を使い分けることにより、分岐状化合物 8A と直鎖状化合物 8B を作りわけることに成功した。また求核剤として、酸素および窒素両原子を有するオキシム類の可能性に着目し、オキシム 9 との反応を検討し、オキシム類も酸素原子求核剤として働くことを明らかにした。例えば、アセテート 7b との反応では、塩基として K_2CO_3 や Et_2Zn を添加することにより速やかに反応が進行し、オキシムエーテル 10A や 10B を得ることに成功した。



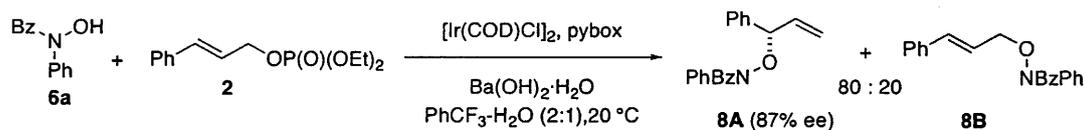
さらに、申請者はオキシム類との反応を位置及びエナンチオ選択的な反応に展開した。はじめに、種々のリガンドを用いて検討したところ、pybox リガンドが良好なエナンチオ選択性を示した。特に、側鎖にフェニル基を有する pybox リガンドが、エナンチオ選択性と反応性において最も良い結果を与えた。さらに、申請者はアリル化剤としてリン酸エステル、塩基としては水酸化バリウム 1 水和物を用いた場合に、高いエナンチオ選択性が得られることを見出した。酸素原子求核剤としてのオキシム類の反応性に関しては、電子吸引性基を有するオキシム類が高い反応性を示すことを見出し、さらに、アルドオキシム類だけでなくケトオキシム類を用いても反応は進行し、様々な光学活性オキシムエーテル類の合成に利用可能であることを明らかにした。



また、申請者は得られた光学活性オキシムエーテル **10A** のオレフィン部や N-O 結合を選択的に還元することにより、アルコール **11** と **12**、オキシムエーテル **13** やヒドロキシルアミン **14** への変換にも成功した。



さらに、申請者はキラルな pybox リガンドを用いて、電子吸引性基を有するヒドロキシルアミン **6a** との位置及びエナンチオ選択的な反応を検討し、オキシム類よりもエナンチオ選択性が低下するものの、水を加えた二相系で反応を行うことにより、良好な結果が得られることを明らかにした。



以上、本研究は Ir 触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素—炭素結合形成反応の開発に成功し、四置換炭素の構築にも成功した。また新規酸素原子求核剤の探索を行い、電子吸引基を有するヒドロキシルアミンやオキシムが優れた酸素原子求核剤として機能することを見出し、Ir 触媒を用いた位置およびエナンチオ選択的な炭素—酸素結合形成反応へと展開した。本研究により得られた知見は遷移金属触媒反応の研究に有用な指針を与えるものと考えられる。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成17年2月24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。