

氏名 土肥 ひろ 久
 学位の種類 博士 (薬学)
 学位記番号 薬博第 533 号
 学位授与の日付 平成 16 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リチウムアミドの α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応

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

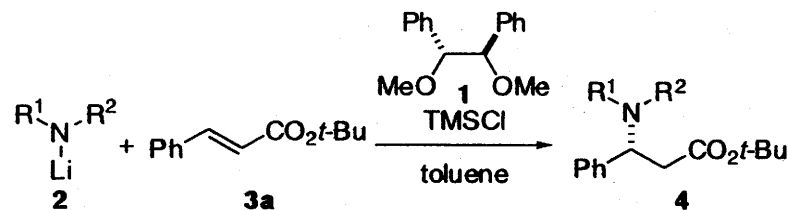
α , β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は最も有用な結合形成反応の一つであり, 有機合成の鍵反応として広く用いられている。我々は現在までにリチウムで活性化した炭素, 硫黄, 酸素求核剤の不斉付加反応を既に報告している。今回, 窒素求核剤へと方法論の拡大をはかり, 外部キラル配位子 1 の存在下, lithium *N*-benzyltrimethylsilylamide 2c の α , β -不飽和エステル 3 への高選択的不斉共役付加反応の開発に成功した。¹外部キラル配位子制御によるリチウムアミドの α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応の初めての成功例である。

リチウムアミド類の選択

LDA を求核剤として用い *tert*-butyl cinnamate 3a への不斉共役付加反応から検討を開始した (Table 1)。2.2 当量の LDA と 2.6 当量のキラル配位子 1 のトルエン溶液中に 3a のトルエン溶液を滴下し -20°C で反応を行うと 63% ee と中程度の不斉収率で付加体 4a が得られた (entry 1)。次に, 脱ベンジル化によりアンモニア等価体へと変換可能な lithium dibenzylamide 2b を用いたが 4b の不斉収率は 4% ee と低かった (entry 2)。同様にアンモニア等価体である lithium *N*-benzyltrimethylsilylamide 2c を用いたところ, 収率, 不斉収率ともに大幅に向上し, 対応する付加体 4c を

92% 収率, 93% ee と高収率かつ高選択的に得ることに成功した (entry 3)。次に反応効率に影響を与える重要な要素の一つであるリチウムアミドの量について検討した。リチウムアミド 2c を 1.5 当量に減らすと 4c は 81% 収率, 82% ee で得られ, 不斉収率の低下が観察された (entry 4)。リチウムアミドの不飽和エステルへの共役付加により生成するリチウムエステルエノラートが未反応のリチウムアミドと混合錯体を形成し, この錯体から反応が進行していることが不斉収率の低下の原因と仮定し, 生成するリチウムエノラートを chlorotrimethylsilane (TMSCl) でトラップする方法を試みた。すなわち, 1.5 当量のリチウムアミド 2c と 1.8 当量のキラル配位子 1 のトルエン溶液中に 3a と 5.0 当量の TMSCl のトルエン溶液を滴下し -78°C で反応を行った。その結果, 97% 収率, 97% ee で付加体 4c が得られ, 収率および不斉収率の大幅な改善を達成できた (entry 5)。また, リチウムアミドとして LHMDS 2d を用いると反応は進行せず原料回収に終わった (entry 6)。

Table 1. Chiral Ligand 1-Controlled Asymmetric Addition of 2 to 3a



Entry	2 ^a	R ¹	R ²	TMSCl (equiv)	1 (equiv)	T (°C)	t (h)	Yield (%)	Ee ^b (%)
1	a (2.2)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	0	2.6	-20	1.0	45	68
2	b (3.0)	Bn	Bn	0	3.6	-20	0.2	48	4
3	c (3.0)	TMS	Bn	0	3.6	-78	0.75	92 ^c	93
4	c (1.5)	TMS	Bn	0	1.8	-78	2.0	81 ^c	82
5	c (1.5)	TMS	Bn	5.0	1.8	-78	5.0	97 ^c	97
6	d (3.0)	TMS	TMS	0	3.6	-20	12.0	0	-

^a Numbers in parentheses are equiv of 2. ^b Ee was determined by chiral stationary phase HPLC. ^c The isolated product was 4c (R¹ = H, R² = Bn)

各種 α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応

1.8当量のキラル配位子1と1.5当量のリチウムアミド2cのトルエン溶液に各種の3と5.0当量のTMSClのトルエン溶液を滴下し -78°C で反応を行い、一般性を検討した (Table 2)。まず、 β 位に脱プロトン化可能なメチル基を有する *tert*-butyl crotonate 3bを用いても、脱プロトン化は進行せず望みの付加体で5bが92%収率、97%eeで得られた (entry 1)。メチル基よりも嵩高いイソプロピル基、位置選択性が要求されるプロベニル基、1-または2-ナフチル基を有する基質についてもそれぞれ反応を行った。イソプロピル基や1-または2-ナフチル基を有する基質でも反応は問題なく進行し、高い不斉収率で目的の付加体

が得られた (entries 2, 4, 5)。特にイソプロピル基を持つ3cでは99%eeと完璧な選択性で反応が進行した。プロベニル基を有する *tert*-butyl sorbate 3dでも完全な位置選択性および高い不斉収率で目的の付加体のみを得ることが出来た (entry 3)。このように β 位の置換基を種々代えても高収率かつ高選択的に目的の付加体を得ることができ、この反応系の基質適応範囲の広さが示された。

絶対配置の決定

不斉反応により得られた付加体 (+)-4c ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$) を脱ベンジル化により文献既知の化合物へと誘導し絶対配置を決定した。Pearlman 触媒存在下加水素分解により付加体 (+)-4cを脱ベンジル化し、94%収率で β -アミノエステル (+)-R-4 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) に変換した (Scheme 1)。施光度の符号を文献値と比較し、絶対配置をRと決定した。

(Z)-*tert*-butyl cinnamate を基質とした共役付加反応

これまで(E)-体の不飽和エステルを用いて反応を検討してきた。(E)-体の代わりに (Z)-*tert*-butyl cinnamate を用いた反応を検討したところ(E)-3aから得られる付加体と同じ絶対配置をもつ (+)-4c ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$) が50%収率、98%eeで得られるという興味深い結果を得た。同時に副生成物として α 位がTMS化された α -TMS-*trans*-cinnamate も44%で得られた。このことは、まずリチウムアミドが (Z)-*tert*-butyl cinnamate の α 位のプロトンを引き抜き、(E)-*tert*-butyl cinnamate 3aへと異性化が起こる。その後このE-体へリチウムアミドが共役付加していることを示している。

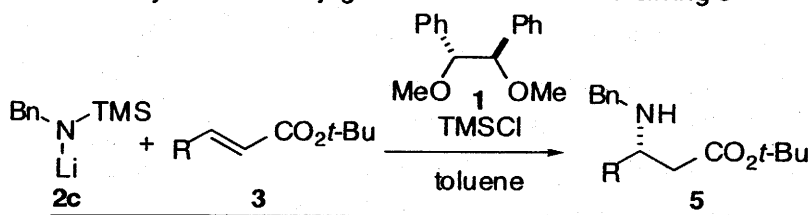
反応の触媒化へのアプローチ

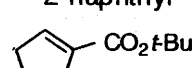
キラル配位子1の非存在下ではトルエン中、 -78°C でのリチウムアミド2cと *tert*-butyl cinnamate 3aの反応は非常に遅く、17時間後でも付加体が40%しか得られず未反応の3aが回収された。キラル配位子1の添加による反応加速が観察されたので、キラル配位子1の触媒化は実現可能な課題である。1.5当量のリチウムアミド2cと30mol%のキラル配位子1のトルエン溶液中に3aと5.0当量のTMSClのトルエン溶液を滴下し、 -78°C で17時間反応を行うと、付加体4cが75%収率、70%eeで得られた。さらなる反応系の最適化を行うことでこの反応を触媒化することが可能であると期待している。

反応の立体選択性

キラル配位子1とリチウムアミド2cは五員環キレート錯体6を形成する。酸素原子上のメチル基は隣接する不斉炭素上

Table 2. Asymmetric Conjugate Addition of 2c to 3 Giving 5

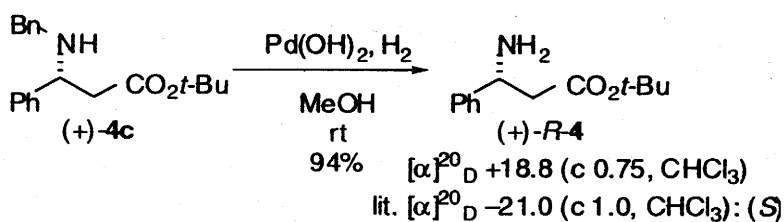


Entry	3	R	t (h)	Yield (%)	Ee ^a (%)
1	b	Me	0.25	92	97
2 ^b	c	<i>i</i> -Pr	2.0	70	99
3	d	(<i>E</i>)-MeCH=CH	3.0	73	98
4	e	1-naphthyl	3.0	99	91
5	f	2-naphthyl	3.0	90	94
6	g		1.0	<i>cis</i> 61 <i>trans</i> 9	92 97

^a Ee was determined by chiral stationary phase HPLC.

^b Three equivalents of 2c was used.

Scheme 1. Hydrogenolytic Debonylation of (+)-4c

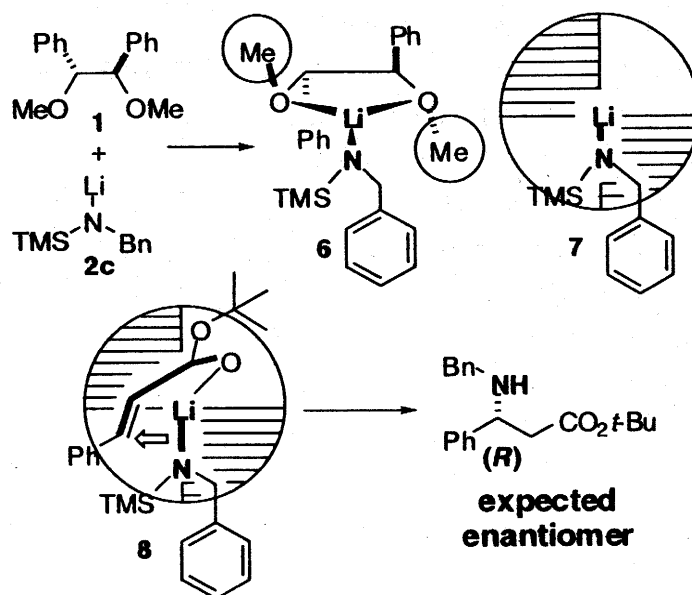


のフェニル基との立体反発を避けて五員環キレート面の上下に立体障害基として固定される。錯体6を模式的に表したモデル7の斜線部はメチル基によって遮蔽された空間を示している。モデル7の空間的に空いた方向から不飽和エステルが接近しカルボニル酸素とリチウム原子が配位する錯体モデル8で、矢印の方向から窒素原子がβ炭素を攻撃すると絶対配置が*R*の付加体が得られることになり、実際の反応で得られる絶対配置と一致する。

Reference

1. Doi, H., Sakai, T., Iguchi, M., Yamada, K., and Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 2886-2887.

Scheme 2. Stereoselectivity



論文審査の結果の要旨

本論文題目は「外部キラル配位子制御によるリチウムアミドの α, β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応」である。トルエン溶媒中で高度に会合したリチウムアミドに外部キラル配位子を添加し錯体を形成させてリチウムアミドの会合状態を解き、リチウムアミドを活性化させると同時に反応点近傍に有効な不斉空間を構築させ α, β -不飽和エステルに対し高立体選択的に不斉共役付加させることに成功した。さらに、この反応系中にTMSClを添加する手法を開拓し、キラル配位子の触媒化を達成した。以上の経緯がまとめられている。

含窒素有機化合物の簡便かつ立体選択的合成法の開発は、有機合成化学における重要な中心課題である。中でも窒素求核剤の α, β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は最も直接的な炭素-窒素結合形成反応の一つであり有機合成の鍵反応として汎用性となる可能性が高い。過去に報告されている窒素求核剤の α, β -不飽和カルボニル化合物への立体選択的共役付加反応には、ホモキラルな基質または窒素求核剤を用いる手法、そして外部キラル因子を用いる手法がある。

本論文では、外部キラル配位子制御法によるリチウムアミド窒素求核剤の不斉付加反応に挑戦し、高収率かつ高立体選択的に目的の付加体を得ることに成功した。

1. 外部キラル配位子制御によるリチウム*N*-ベンジル（トリメチルシリル）アミドの α, β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応

基質に対して3.0当量のリチウムアミド、3.6当量のキラルジエーテル配位子を用いて -78°C で反応を行うと目的の付加体が92%収率、93%eeで得られた。続いてリチウムアミドの当量を1.5当量、キラルジエーテル配位子を1.8当量用いて同条件下反応を行うと、付加体の不斉収率は82%eeまで低下した。不斉収率低下の原因は、生成するリチウムエステルエノラートに未反応のリチウムアミドが配位した三成分錯体が形成することであると仮説を立てた。この三成分錯体の形成を抑制すべく生成するリチウムエステルエノラートをTMSClで補足してシリルエノールエーテルへとすることを考案し、その結果、目的の付加体を97%収率、97%eeと高収率かつ高立体選択的に得られることを見いだした。

2. キラル配位子の触媒化

外部キラル配位子を用いる最大の利点はキラル源を触媒量に出来ることである。30mol%のキラルジエーテル配位子存在下の反応では、残念ながら、目的とする付加体の不斉収率は48%eeと低いものだった。リチウムエステルエノラートとリチウムアミドから三成分錯体が形成され、この三成分錯体からの反応が進行したことが原因であり、結果として配位子交換が効率良く行われなかったと想定した。生成したリチウムエステルエノラートをTMSClで捕捉しキラルジエーテル配位子をリチウムエステルエノラートから引き剥がせば配位子交換が効率良く行われると期待し反応を行った。その結果、付加体

の不斉収率は70%eeと TMSCl を添加しなかったときと比べて不斉収率の大幅な向上を実現した。即ち、生成するリチウムエステルエノラートをシリルエノールエーテルへと捕捉し活性種であるリチウムアミド-キラル配位子錯体の再生を基軸としたキラル配位子の触媒化を達成したことになる。

3. 外部キラル配位子制御によるリチウム *N*-アリル (*tert*-ブチルジメチルシリル) アミドの α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応

リチウム *N*-ベンジル (トリメチルシリル) アミドの付加体の窒素上置換基の脱保護は接触還元による脱ベンジル化である。より幅広い基質に応用可能な接触還元以外の脱保護が可能なリチウムアミドの探索を行った。その結果、窒素上にアリル基を有するリチウム *N*-アリル (トリメチルシリル) アミドが69%ee と中程度の不斉収率で付加体を与えることを見いだした。更に窒素上のシリル基を網羅的に検索して、最高94%ee で付加体が得られるアリルアミンの開拓に成功した。

以上本研究は、外部キラル配位子法を基盤としてリチウムアミドを活性化させると同時に反応点近傍に有効な不斉空間を構築させ、 α , β -不飽和エステルへの高立体選択的窒素求核剤の不斉共役付加反応の開拓に成功した。また、TMSCl を添加するキラル配位子の触媒化も達成し、基本的な反応開拓にも新規な知見を与えた。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見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16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。