

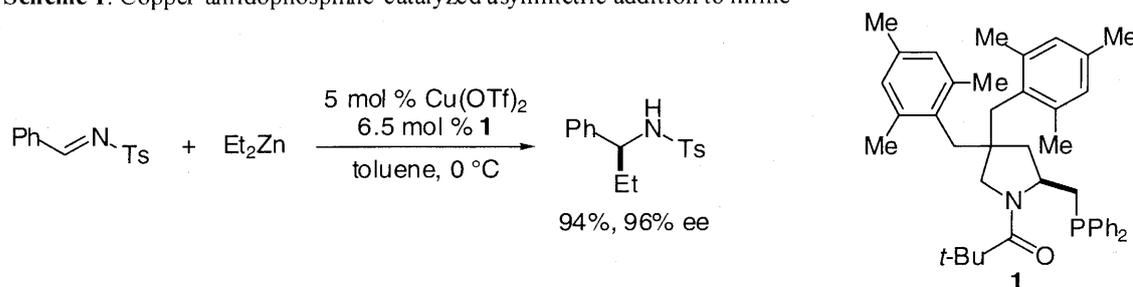
氏名 なが い かず しげ
長 井 和 包
学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
学位記番号 薬 博 第 505 号
学位授与の日付 平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻 薬学 研究科 創薬科学 専攻
学位論文題目 イミンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉付加反応
——アミドホスフィン—銅触媒の最適化研究——

(主査)
論文調査委員 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 竹本 佳司

論 文 内 容 の 要 旨

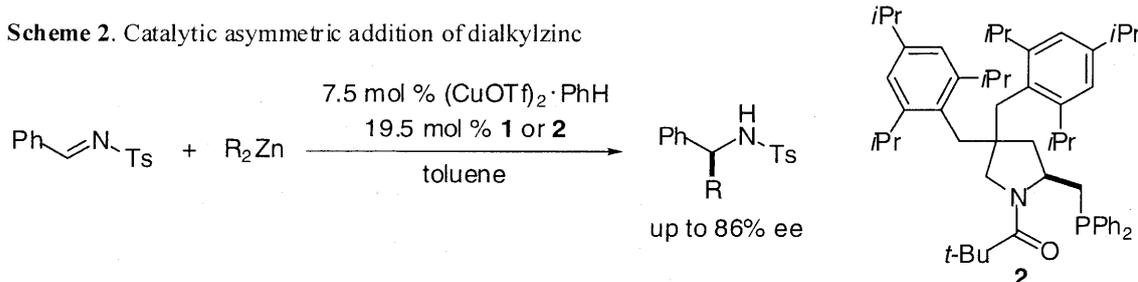
有機金属錯体を用いた炭素-炭素結合形成反応は、有機合成化学の最も魅力的且つ中心的な課題である。最近筆者の属する研究室では、銅-アミドホスフィン錯体を用いたイミンへのジエチル亜鉛の優れた触媒的不斉付加反応を見出した。しかしこの際に得られた付加体の選択性はまだ満足のいく結果ではない。筆者は不斉配位子であるアミドホスフィンの構造を変え、より触媒活性の高いアミドホスフィンの探索に着手した。その結果ピロリジン環上に嵩高い置換基を導入することにより、ジエチル亜鉛の不斉付加反応が 96% ee と非常に高い選択性で進行することを見出した (Scheme 1)。

Scheme 1. Copper-amidophosphine-catalyzed asymmetric addition to imine



これまで本研究では、エチル基の付加のみが可能であり求核剤である有機亜鉛試薬の種類に大きな制限があった。また有機亜鉛試薬を用いたアルキル基の導入例は最近数例報告されているのみであり、有機亜鉛の一般性の拡張は魅力的な研究課題である。筆者は 1 価の銅 (I) トリフラート・ベンゼン錯体とアミドホスフィン 1, 2 を用いることにより、エチル基に加えてメチル基、イソプロピル基等のアルキル基の立体選択的な導入が可能となった (Scheme 2)。

Scheme 2. Catalytic asymmetric addition of dialkylzinc

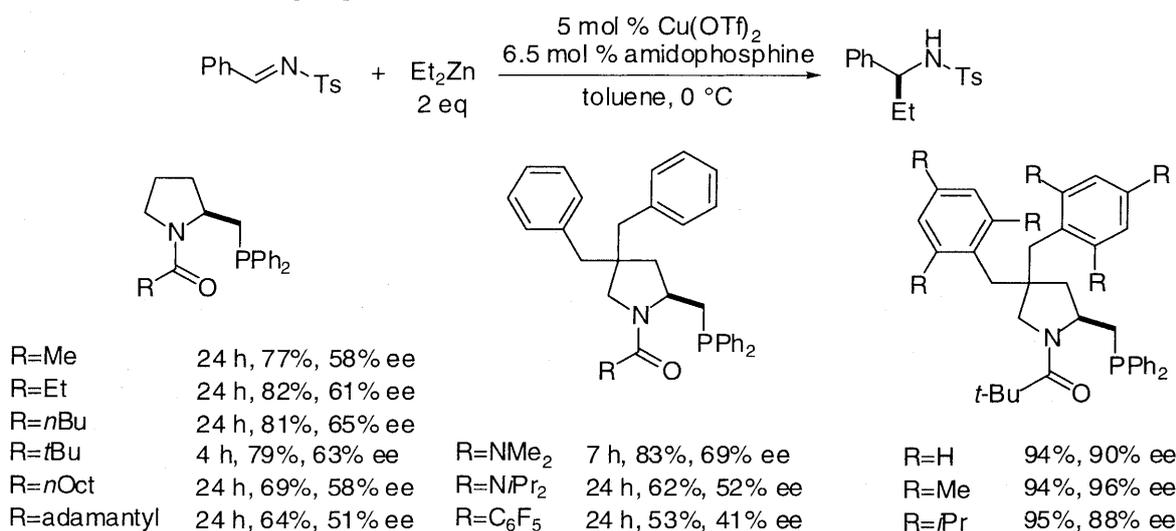


アミドホスフィン配位子の構造活性相関 アミドホスフィン配位子のアミド置換基、及びピロリジン環上の置換基を変えてジエチル亜鉛の N-トシルイミンへの付加反応を検討した (Scheme 3)。アミド置換基の立体的効果を検討するため、直鎖アルキル基であるメチル基からオクチル基を導入したアミドホスフィンを合成し、それを用いた不斉付加反応を行った。その結果、不斉選択性はほぼ同程度であったが反応性は低下した。嵩高いアダマンチル基を導入したホスフィンでは反応性、

選択性共に低下した。金属への配位力を高めるため電子供与性置換基であるジメチル、ジイソプロピルカルバモイル基を導入したアミドホスフィン配位子では予想に反して反応性、選択性共に低下した。電子吸引性置換基であるペンタフルオロベンゾイル基を導入したホスフィンも同様に反応性、選択性の低下がみられた。これらの結果から、アミド置換基は適度に高い α -ブチル基が適していることが確認された。

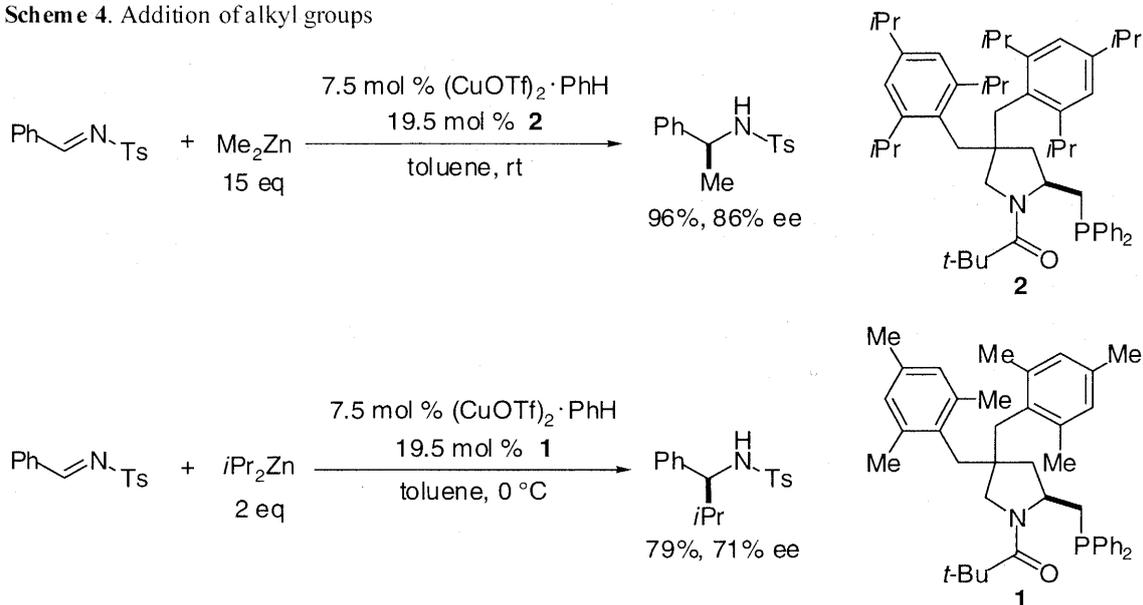
次に、ピロリジン環上の置換基をベンジル基に比べて高高度したメシチルメチル基を導入したアミドホスフィンを作成し付加反応を検討した。その結果、エチル付加体を94%収率、96%eeで得ることができ、より触媒活性の高いアミドホスフィン配位子の創製に成功した。更に高高度トリイソプロピルベンジル基を導入した場合には、88%eeと若干の選択性の低下が見られた。この結果は、置換基が高高度のため銅塩への配位が阻害されるためにジエチル亜鉛のみからの反応が進行してしまったものと推測される。

Scheme 3. Effects of amidophosphines



有機亜鉛試薬の一般性の拡張 ジエチル亜鉛の付加反応では、2価の銅トリフラートを銅源とすると非常に高い選択性を示したのに対し、同条件でのジメチル亜鉛の付加反応は全く進行しなかった。2価の銅塩に比べて反応性の高い1価の銅トリフラート・ベンゼン錯体を用いてジメチル亜鉛及びジイソプロピル亜鉛の付加反応を検討した (Scheme4)。その結果、アミドホスフィン **2** を不斉配位子とするとジメチル亜鉛の付加反応が進行し、86%ee という高い不斉収率でメチル付加体が得られた。立体障害の大きいジイソプロピル亜鉛の付加反応も進行し、アミドホスフィン **1** を用いると71%eeと良好な不斉収率でイソプロピル付加体が得られた。

Scheme 4. Addition of alkyl groups



以上、本研究ではピロリジン環上に嵩高いメシチルメチル基を導入したアミドホスフィン-2価銅トリフラート触媒系が非常に優れた触媒活性を有することを見出した。また銅塩として活性の高い1価の銅トリフラート・ベンゼン錯体を用いると有機亜鉛のアルキル基の一般性を広げることにも成功し、本キラル触媒系の有効性を高めることができた。

論文審査の結果の要旨

本論文題目は「イミンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉付加反応—アミドホスフィン—銅触媒の最適化研究—」であり、銅触媒による有機亜鉛求核反応剤のイミンへの触媒的不斉アルキル化反応の高機能化及び一般性を拡大した経緯がまとめられたものである。

炭素—炭素結合形成反応の不斉触媒化は、有機合成化学の最も魅力的且つ中心的な課題であり、中でもジアルキル亜鉛反応剤のイミンへの触媒的不斉アルキル化反応は活発に検討されており高い収率、高いエナンチオ選択性の実現を目指した努力が集中されている。既に申請者らは、キラルアミドホスフィンを配位子とするジエチル亜鉛反応剤のイミンへの銅触媒による不斉アルキル化反応の端緒を拓き、対応する付加体が比較的に高い立体選択性で得られることを見いだしているものの、その立体選択性および導入可能なアルキル基の一般性にはまだまだ改良すべき余地があった。本論文では、反応機構に基づいて、ピロリジン環上3位に嵩高い置換基を有するキラルアミドホスフィンを新に設計合成して新たな触媒活性種を構築し、イミンへの付加反応を遥かに高い選択性で進行させることに成功した。さらにジメチル亜鉛、ジイソプロピル亜鉛反応剤にも適用可能であることを示しその一般性を拡大した。

1. 新しいキラルアミドホスフィンの設計、合成とジエチル亜鉛反応剤を用いた不斉アルキル化反応の最適化

本反応の反応活性錯体種を、銅塩、キラルアミドホスフィン、有機亜鉛反応剤の三成分から成るジメチル亜鉛錯体であると想定し、その想定立体構造を基盤としてエナンチオ選択性の向上にはピロリジン環上3位の置換基、アミド部位の置換基、および銅(I)のカウンターアニオンの選択が重要であると予測した。10種以上の銅塩を検索した結果、銅トリフラートベンゼン錯体が有効であることを見つけた。また、キラルアミドホスフィンの構造修飾に精力を注ぎ、ピロリジン環上3位に2,4,6-トリアルキルベンジル基という嵩高い置換基を導入した新規アミドホスフィンを新に設計合成し、それをを用いて96%eeに達する高い選択性を発揮する高選択的エチル化反応の達成に成功した。

2. ジアルキル亜鉛反応剤の一般性の拡張

ジエチル亜鉛反応剤に比べて求核性の低いジメチル亜鉛反応剤、立体的に嵩高いジイソプロピル亜鉛反応剤を、第一級炭素、第二級炭素の代表例として選択し、*N*-トシルイミンへの付加反応を例として本反応の一般性の拡大に挑戦した。

銅(II)トリフラートに比べて反応性の高い銅(I)トリフラートを銅塩とし、新に設計合成した嵩高い置換基を持つ新規アミドホスフィンを配位子とすると、ジメチル亜鉛反応剤が高収率、高選択的に付加反応を起こすことを見いだした。また、ジイソプロピル亜鉛反応剤でも、アミドホスフィンと銅触媒の組み合わせ及び触媒量を選択すれば、高立体選択的に反応させられることを見いだした。これらの結果は、本反応における有機亜鉛反応剤の選択の幅を拡大し、その一般性を確立したことを意味している。

以上本研究は、新に設計合成したキラルアミドホスフィン—銅錯体触媒による有機亜鉛求核反応剤のイミンへの触媒的不斉アルキル化反応の高選択化及び一般性の拡大に成功したものである。

よって本研究は、有機合成化学と医薬品合成化学に新規で重要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15年2月27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。