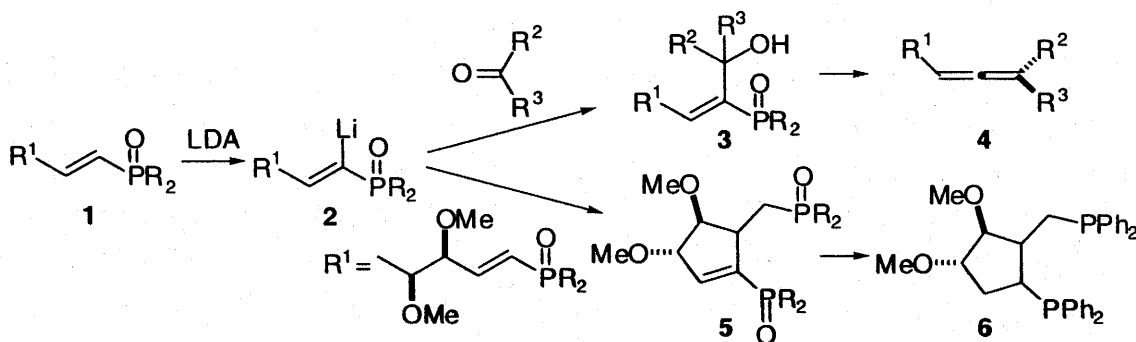


氏名 井上 秀樹  
 学位(専攻分野) 博士(薬学)  
 学位記番号 薬博第476号  
 学位授与の日付 平成14年3月25日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻  
 学位論文題目 ビニルホスホナート誘導体のアルキル化反応の開拓  
 ——アレン合成とキラルホスフィン配位子合成への展開——

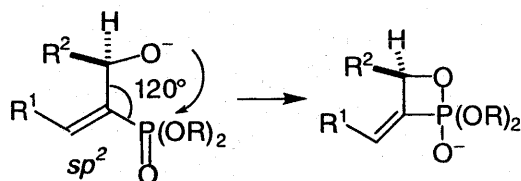
論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 富士 薫

### 論文内容の要旨

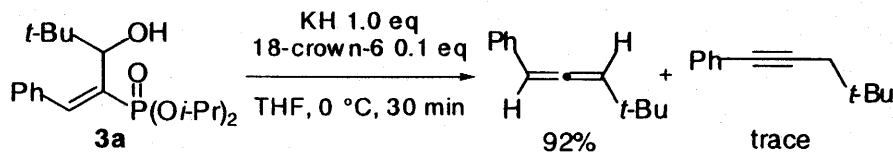
効率的炭素-炭素結合形成反応の開発は、有機合成化学の最も魅力的かつ中心的な課題である。この課題への挑戦の1つとして我々は $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ホスホナート、ホスフィンオキシドを用いた炭素骨格形成反応の開発および応用を検討してきた。本研究では、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ホスホナート、ホスフィンオキシド1の $\alpha$ 位の強塩基による直接脱プロトン化によるビニルアニオン2の形成、引き続き炭素求電子剤との反応による炭素-炭素結合形成反応を鍵反応とし、有用な化合物として知られているアレン4およびキラルホスフィン6の新合成を開発することができた。また得られたキラルホスフィンは不斉反応に適用し、有効な不斉触媒として利用できることを示した。



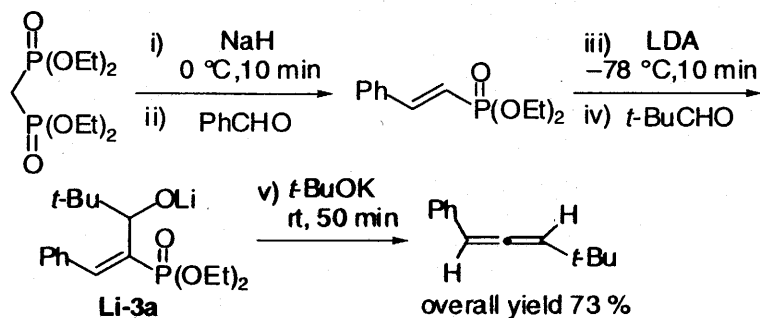
アルケニルホスホナートを基質とするアレン合成法の開発  $\gamma$ 位に3, 4級炭素を持つアルケニルホスホナート1をLDA処理し、アルデヒドを加えるとヒドロキシホスホナート3が定量的に得られた。一方 $\gamma$ 位に1, 2級炭素を持つアルケニルホスホナート1の場合、異性化が起こる。そこでホスホナート1、アルデヒド存在下LDAを加えると目的のヒドロキシホスホナート3を主生成物として得られた。次に得られたヒドロキシホスホナート3のアレン4への変換方法と適用範囲について検討した。3のHWE型の脱離反応はアルコール性酸素のP=Oへの求核攻撃により形成するホスホオキセタン中間体を経由して進行すると想定している。3は $\alpha$ 位 $sp^2$ 炭素の結合角が約 $120^\circ$ であり通常の場合(約 $109.5^\circ$ )に比べて広角である。従って求核部位のアルコール性酸素と求電子部位であるリンとの距離が長くなるため、活性化エネルギーが高くなると予測できる。



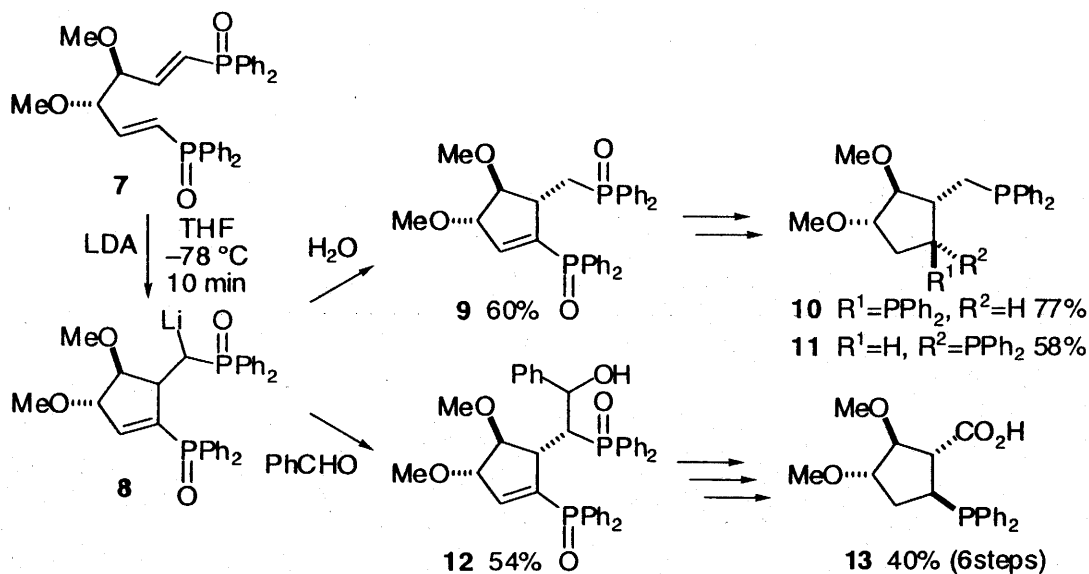
従って良好な収率でアレンを得るためには酸素求核部位の求核性を高める必要がある。一方求核性を高めるために用いる強塩基はホスホナート3の $\gamma$ 位の脱プロトン化やアレン4の脱プロトン化を起こすため、適切な塩基、反応温度、反応時間等を見つける必要がある。そこで種々の塩基、反応条件を検討した結果、KH、60°CもしくはKH-18-crown-6、0°Cの条件下で最も効率良くアレンに変換できることを見いだした。またホスホナートの置換基が変わると反応条件は若干変化するものの良好な収率でアレンを得ることに成功した。



アレンの一挙合成法の開発 我々のアレン合成法は一挙合成への適用が期待できる。条件検討の際、中間体Li-3aの活性が弱いためにアレンへの変換が起こりにくいことが明らかとなった。そこでこのリチウムアルコキッドに種々の塩基を加えたところ *t*-BuOK を用いたときに高収率でアレンに変換できることを見いだした。これはリチウムアルコキッドが *t*-BuOK とカチオン交換し、Li-3aの反応活性が上昇したためだと考えた。よってメチレンビスホスホナートからアレンまでの3段階反応を一挙合成を行うと73%収率でアレンが得られた。

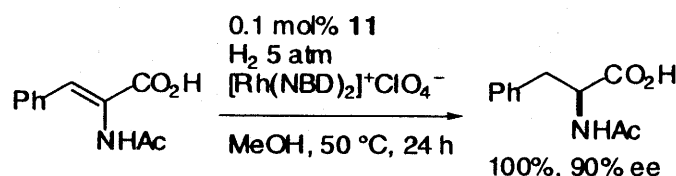


ジエンビスホスフィンオキッドを用いた閉環反応の開発 アルケニルホスホナートを基盤とする新規炭素骨格構築の開発の一環として分子内にキラルな置換基を導入した  $C_2$  対称なジエンビスホスフィンオキッド7を設計した。この化合物を用いることにより(1)反応点の隣に官能基が存在するためジアステレオ選択的な閉環が期待できる。(2)リンの置換基がホスフィンオキッドであるためホスフィンに容易に誘導できる。(3)新たに生じる二つの不斉点をうまく作り分けることができれば、新たに4種類のキラルビスホスフィンを合成できる。(4)合成したキラルビスホスフィン触媒は触媒的不斉合成反応の新規配位子として利用可能である。そこで7をLDAで処理すると $\alpha$ 位が脱プロトン化し、生成したビニルアニオンはすぐさま分子内のオレフィンと反応し中間体8を形成する。これを水処理を行うとメトキシ基とメチルホスフィンオキッド置換基の関係が

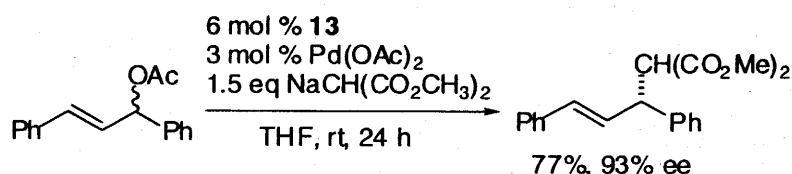


トランスの化合物 9 が 60% 収率で得られた。9 に対して LiAlH やジイミドによるオレフィンの立体選択的還元, 引き続きシラン還元をすることでキラルビスホスフィン 10, 11 がそれぞれ 77%, 58% 収率で合成できた。一方 8 のアニオンをアルデヒドと反応させるとアルデヒドが付加した化合物 12 が 54% 収率で得られた。12 は 6 段階 40% 収率でモノホスフィン 13 に変換できた。

キラルホスフィンを用いた触媒的不斉反応への適用 合成したキラルビスホスフィン 10, 11 を不斉水素化反応に適用した。10, 11 は 0.1 mol% の触媒量で水素化を定量的に行うことが可能であるが, 選択性は 10 を用いたときが 22% ee であったのに対し 11 を用いたときは 90% ee で光学活性体を得られた。



一方モノホスフィン 13 に対しては不斉アリルアルキル化反応に適用した。条件検討の結果, パラジウム触媒を 3 mol% 用いることで最高 77% 収率, 93% ee で光学活性体を得ることに成功した。



以上本研究では  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ホスホナート, ホスフィンオキシドが LDA によりビニルアニオンを形成し, 炭素骨格形成できることを見出した。得られた化合物は有用な化合物であるアレンやキラルホスフィンに変換できること, 得られたキラルホスフィン是不斉触媒配位子として有効であることを示した。

## 論文審査の結果の要旨

「ビニルホスホナート誘導体のアルキル化反応の開拓——アレン合成とキラルホスフィン配位子合成への展開——」と題する本論文は, ビニルホスホナート誘導体を用いた炭素—炭素結合形成反応の開発とその得られた化合物からアレン, キラルホスフィンなどの有機合成化学上有用な化合物の合成法を開発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開発は, 有機合成化学の最も魅力的かつ中心的な課題である。ビニルホスホナート誘導体を用いた反応の開発が精力的に検討されてはいるものの, ビニルホスホナート誘導体から直接ビニルアニオンを発生させ, 反応を行う方法の開発は始まったばかりであり, 様々な化合物に対して満足の行く結果が得られているとは言えない。

本論文では, 様々なビニルホスホナート誘導体から直接ビニルアニオンを発生させ, 次いで炭素求電子剤と反応させる手法を開発して, 炭素—炭素結合を効率高く形成することに成功した。また, アレンおよびキラルホスフィンを収率良く合成する新手法に拡張できた。さらに得られたキラルホスフィンが不斉触媒配位子として利用できることを示した。

### 新規アレン合成法の開発

メチレンビスホスホナートからビニルホスホナートを合成し, 次いでビニルアニオンを発生させ, 最後に炭素求電子剤と反応させ三段階アレン合成法を開発を行った。本合成法は, メチレンビスホスホナートのメチレン部位がアレンの中心炭素源として, 2つのカルボニル化合物がアレンの両端炭素と 4つの置換基を与える合成法である。カルボニル化合物の選択によりアレンの 4つの置換基を自由に設定可能な合成法である。また重金属等を使わない環境に優しい合成法である。

ビニルホスホナートの  $\alpha$  位を強塩基により直接脱プロトン化し, 生じたビニルアニオンをアルデヒドと反応させると炭素—炭素結合が高効率に形成できた。得られた化合物を KH もしくは KH-18-crown-6 などの強塩基で処理して, アレンを高収率で得た。さらに効率的, 経済性および環境調和性に優れたワンポットアレン合成法を開発を行い, メチレンビスホスホナートからアレンまでの 3段階反応をワンポットで行うことに成功した。

#### ジエンビスホスフィンオキシドを用いた新規閉環反応の開発

ビニルホスホナートを基盤とする炭素骨格構築反応の開発の一環として分子内にキラルな置換基を導入した  $C_2$  対称なジエンビスホスフィンオキシドを設計し、分子内閉環反応の開発を行った。その結果、強塩基処理により生じたビニルアニオンは分子内のオレフィンと速やかに反応して、立体選択的に閉環体を得ることに成功した。また得られた閉環体のオレフィンを立体選択的に還元した。さらに得られたホスフィンオキシドはキラルビスホスフィンやモノホスフィンに高収率で誘導できた。

#### キラルホスフィンを用いた触媒的不斉反応への適用

合成したキラルビスホスフィンを触媒的不斉水素化反応に適用した。 $\alpha$ -アセトアミド桂皮酸に対して、キラルビスホスフィンとロジウムにより形成される錯体をわずか0.1mol%しか用いなくても、定量的かつ高エナンチオ選択的に水素化を行うことができた。

またキラルモノホスフィンは不斉アリル位アルキル化反応に適用した。酢酸 1,3-ジフェニルアリルに対して、キラルモノホスフィンとパラジウムにより形成される錯体を 3mol%用いた高収率、高エナンチオ選択的置換反応の開拓に成功した。

以上本研究は、ビニルホスホナート誘導体から直接ビニルアニオンを発生させ、次いで炭素求電子剤と反応させる手法を用いて、高収率な炭素-炭素結合形成反応を開拓した。更に本手法を拡張して、アレンおよびキラルホスフィンの新合成法を開拓した。得られたキラルホスフィンは不斉反応の有効な不斉触媒として利用できることを示した。

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14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。