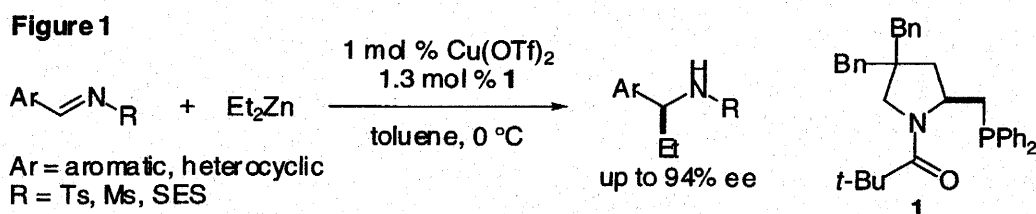


氏 名	ふじ はら ひで たか 藤 原 秀 豪
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 456 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	銅-キラルホスフィンを触媒とする有機亜鉛のイミンへの触媒的不斉付加反応

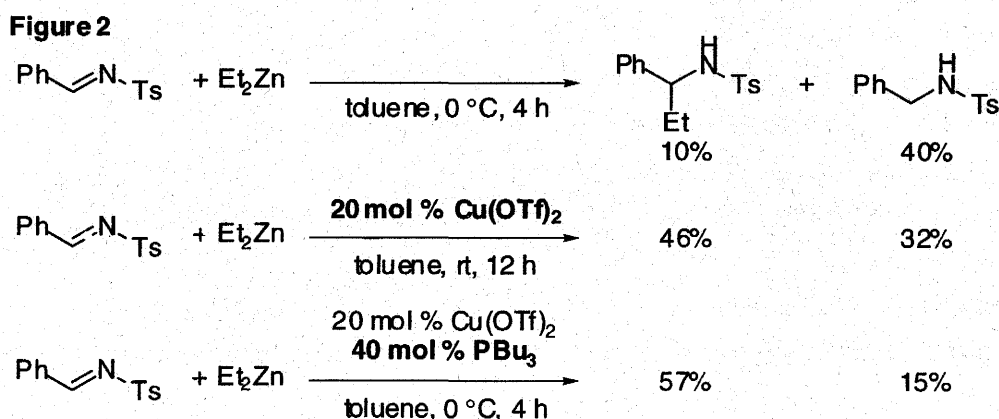
論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 富士 薫

論 文 内 容 の 要 旨

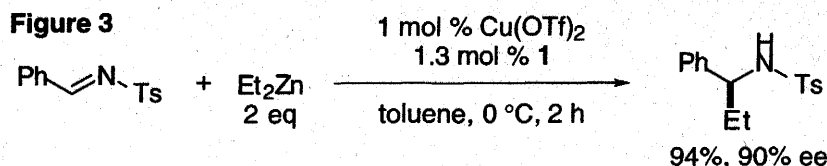
炭素-炭素結合形成反応の不斉触媒化は、有機合成化学の最も魅力的且つ中心的な課題である。この課題を達成すべく我々はイミンへの不斉付加反応を検討してきた。我々以外にも最近になってイミンへの不斉付加反応は極めて精力的に検討がなされるようになり、アルキル基、アリル基、アリール基、アルキニル基、エノラート等価体など実に様々な炭素求核剤の触媒的不斉付加反応が見いだされ、反応の触媒化の戦略も多彩である。これらの炭素求核剤の反応のうち、アルキル基の付加反応では必ずしも収率、不斉収率の両面を満足する高い触媒活性を持った触媒系が開発されているとは言えない。筆者は銅塩とキラルアミドホスフィン(1)の錯体を触媒とすると、有機亜鉛のイミンへの付加反応が加速されると共に不斉化され 1mol% の触媒量でほぼ定量的 (up to 99%) かつ高い不斉収率 (up to 94% ee) で付加体が得られることを見出した (図 1)。



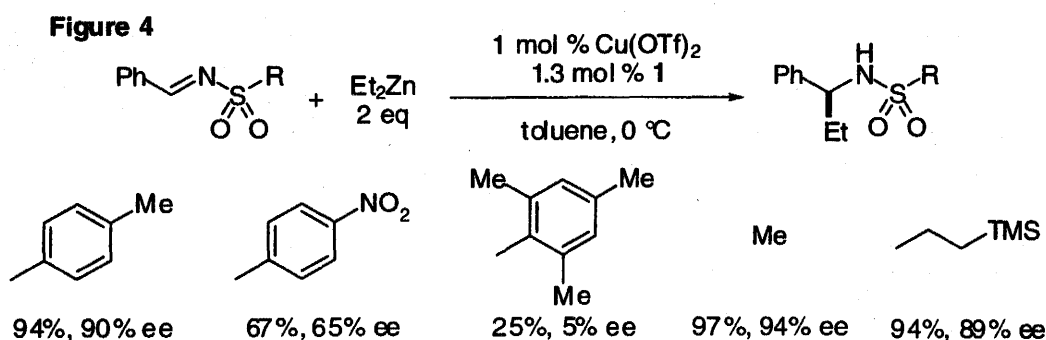
〔銅触媒によるジエチル亜鉛の付加反応〕 反応性の高い *N*-トシルイミンを基質としてジエチル亜鉛の付加反応を検討した。トルエンを溶媒としたジエチル亜鉛だけの反応は予想に反して遅く、対応するイミン還元体が40%収率で得られ、エチル付加体は10%しか得られなかった。銅塩を触媒とするとエチル化が優先して起こり付加体が46%収率で得られ、またその反応は PBu_3 の添加により加速されエチル付加体が57%収率で得られることを見出した (図 2)。この結果は銅-キラルホスフィンを触媒とするジエチル亜鉛のイミンへの触媒的不斉付加反応が可能であることを明確に意味している。



代表的な二座配位子である BINAP と DIOP をキラルホスフィン配位子として用いたが銅錯体の触媒活性は予想外に低く、収率、不斉収率ともに満足いくものではなかった。一方、金属選択的配位概念に基づいて開発したアミドホスフィン 1 を用いると、収率、不斉収率が飛躍的に改善され、8mol%の触媒を用いると付加体が98%収率、93%ee で得られた。触媒量をわずか1mol%にしても、2時間で反応が完結し94%収率、90%ee という高い選択性で付加体が得られた(図3)。



〔反応性と選択性のスルホニル基依存性〕 スルホニル基上の置換基によっても、反応の様式、収率、不斉収率は大きく変化した(図4)。芳香環に電子供与性置換基を持つトシル基では90%ee と高い選択性が得られたが、反応性の向上を期待して電子求引性置換基を導入したパラニトロベンゼンスルホニル(ノシル)基では逆に収率、不斉収率ともに低下した。また立体障害を持つトリメチルベンゼンスルホニルイミンを基質としても収率、選択性は大きく低下した。アリール基よりも電子供与性の高いアルキル基をもつ *N*-メシルイミンは最高の反応性と選択性を示し、*N*-トリメチルシリルエタンスルホニル(SES)イミンも良好な結果を与えた。これらの結果は、スルホニル酸素原子の金属への配位力が反応に大きく影響することを意味している。

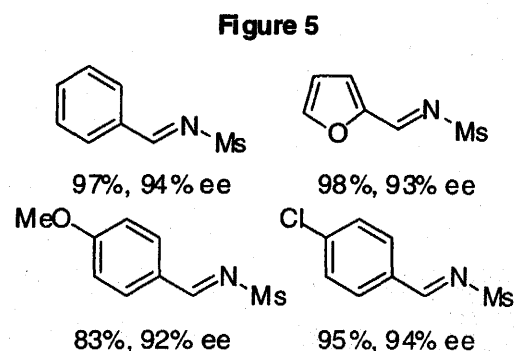


〔反応の一般性〕 メシル基をもつ様々な芳香族イミンに対して付加反応を行った。芳香環上の置換基の種類、位置を問わず、対応する付加体が高い不斉収率(90–94%ee)で得られた(図5)。トシル基や SES 基を持つイミンでも同様の結果が得られた。立体障害の大きなアルデヒドあるいは電子供与性置換基を持つアルデヒド由来のイミンは反応性が低く、収率は若干低下したが、依然として高い不斉収率で付加体を得られた。

〔反応機構〕 反応機構に関する知見はこれまでのところ得られていないが、有機銅の共役付加反応との類推から、ジンクキュプレートアミドホスフィン錯体が活性種となり、イミンのスルホニル酸素原子が金属に配位し、1,4-付加機構で進行すると仮定している。芳香環上に電子求引性置換基の導入によってスルホニル酸素原子の金属への配位力が弱まっているノシルイミン、あるいは立体障害が大きく配位が困難なトリメチルベンゼンスルホニルイミンの反応性が低いこと、逆に電子供与性基をもつイミンでは反応性が高いことがスルホニル酸素原子の寄与を裏付けている。

〔アミン類の不斉合成〕 THF/HMPA を溶媒としトシルアミドを Sml₂ と還流下で反応させると、ラセミ化を伴うことなく対応する(S)-1-phenylpropylamine が84%収率で得られた。SES 基は DMF で95°Cで CsF により除去でき、アミンが84%収率で得られた。メシル基の除去は若干のラセミ化を伴うものの Red-Al 還元により対応するアミンが87%収率で得られた。

以上、本研究では銅-ホスフィン錯体がジエチル亜鉛の付加反応において高い触媒活性を持つことを見出した。本発見をもとにジエチル亜鉛の付加反応を銅-ホスフィン錯体により制御し、有機銅反応剤の新規触媒的不斉付加反応の開発に成功した。



論文審査の結果の要旨

「銅-キラルホスフィンを触媒とする有機亜鉛のイミンへの触媒的不斉付加反応」と題する本論文は、有機亜鉛のトランスメタル化による活性化を基盤とするイミンへの新規触媒的不斉付加反応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触媒的不斉触媒化は、有機合成化学の最も魅力的且つ中心的な課題である。最近イミンへの触媒的不斉付加反応は極めて精力的に検討がなされ、アルキル基、アリル基、アリール基、アルキニル基など実に様々な炭素求核剤の触媒的不斉付加反応が見いだされ、反応の触媒化の戦略も多彩である。しかしこれらの炭素求核剤の反応のうち、アルキル基の付加反応では必ずしも収率、触媒収率の両面を満足する高い活性を持った触媒系が開発されているとは言えない。

本論文では、銅塩とキラルアミドホスフィンからなる錯体を触媒とすると、有機亜鉛のイミンへの付加反応が加速されると共に不斉化され、わずか1-8mol%の触媒量で高収率、高選択的に種々の芳香族イミンのアルキル付加体が得られることを見出した。さらにN-置換基の除去により光学活性アミンの合成を可能にした。

1. 銅-ホスフィン錯体による反応加速効果と触媒的不斉付加反応への展開

銅-キラルホスフィン錯体存在下での有機亜鉛の触媒的不斉付加反応は、有機銅反応剤の触媒的不斉付加反応として現在最も活発に研究されており、高い触媒活性とエナンチオ面選択性が報告されている。金属触媒によるトランスメタル化は有機亜鉛の活性化として有効な手法であるが、このトランスメタル化による活性化を基盤とした有機亜鉛のイミンへの触媒的不斉付加反応は報告されていない。

著者はN-トシルイミンとジエチル亜鉛の反応において、トランスメタル化に銅-ホスフィン錯体を用いると、エチル化が効果的に起こるだけでなく、反応の加速も同時に達成されることを見いだした。さらに当研究室で開発したキラルアミドホスフィンが本反応系に極めて良く適合する配位子であり、高収率、高選択的にエチル付加体を与えることを見いだした。BINAPに代表されるビスホスフィン配位子は本反応系には不適当な配位子であった。

またアミドホスフィン配位子の構造の検討によりピロリジン環への立体障害基の導入が触媒収率の向上に効果的であること、アミドカルボニル酸素はリン原子と同じ側を向いていることが必須であることを明らかにした。

2. 反応性と選択性のN-スルホニル基依存性

著者はイミンのN-置換基はスルホニル基であることが必須であることを明らかにし、スルホニル置換基の構造修飾を行った。その結果、電子供与性の高い置換基を有するスルホニルイミンは反応性、選択性ともに優れており、逆に電子求引性置換基を有するスルホニルイミンは反応性、選択性ともに大きく低下することを見いだした。この結果をもとに種々のN-メシルイミン、トシルイミン、SESイミンに対する付加反応を行い、本反応系が高い一般性を持つことを示した。

反応性と選択性のN-スルホニル基依存性及びキラルホスフィン配位子の構造と反応性に関する実験結果から、本反応はジンクキュプレートを活性種とする触媒的不斉付加型反応であると想定した。

3. N-置換基の除去による光学活性アミンの合成

本反応を有用天然物および人工化合物の全合成に応用するためにはN-置換基の確実な除去が必須の条件である。著者はN-メシル基の除去はラセミ化を伴ってしまうものの、N-トシル基、SES基の除去はラセミ化を伴うことなく高収率で進行し、確実なスルホニル基の除去により光学活性アミン合成が可能であることを示した。

以上本研究は、有機亜鉛のトランスメタル化による活性化を基盤とするイミンへの高活性、高選択的な新規触媒的不斉付加反応の開発を行った。さらに、N-置換基の除去による光学活性アミンの合成が可能であることを示した。

よって本研究は、有機合成化学、創薬科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13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。