

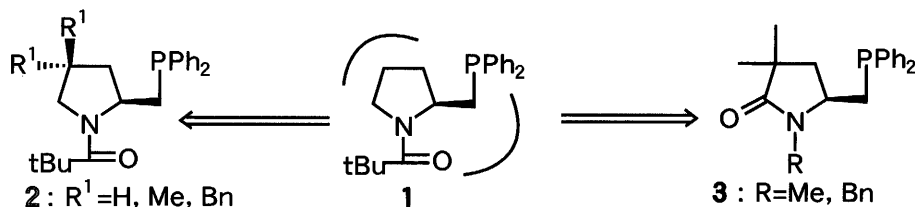
氏 名 なか がわ ゆう いち 中 川 祐 一  
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)  
 学位記番号 薬 博 第 436 号  
 学位授与の日付 平成 11 年 3 月 23 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
 研究科・専攻 薬学研究科製薬化学専攻  
 学位論文題目 キラルアミドホスフィン配位子を用いる触媒的不斉共役付加反応の  
 開発  
 (主査)  
 論文調査委員 教授 富岡 清 教授 井深俊郎 教授 藤井信孝

論 文 内 容 の 要 旨

$\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への有機銅の不斉共役付加反応は有用な炭素-炭素結合形成反応である。現在でこそ高い選択性を与える例が見られるようになったが、研究を開始した当初は我々の金属選択的配位に基づく設計手法が最も優れていた。本研究では更なる選択性の向上を求めて立体及び官能基の位置因子について最適化を行うとともに新たなキラルホスフィンの探索を行った。

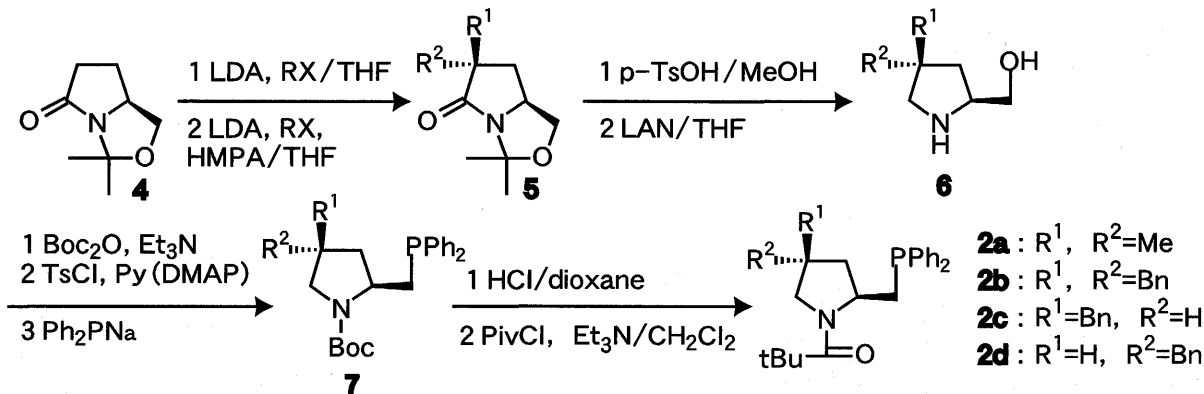
[配位子の設計]

アミドホスフィン配位子 1 にさらに立体制御基を持たせた 2 及びカルボコル基の位置を移動した 3 を設計した。立体制御基を高高くした 2 は、より効果的な反応面の遮蔽が起こるため、不斉誘起能が向上するものと期待した。

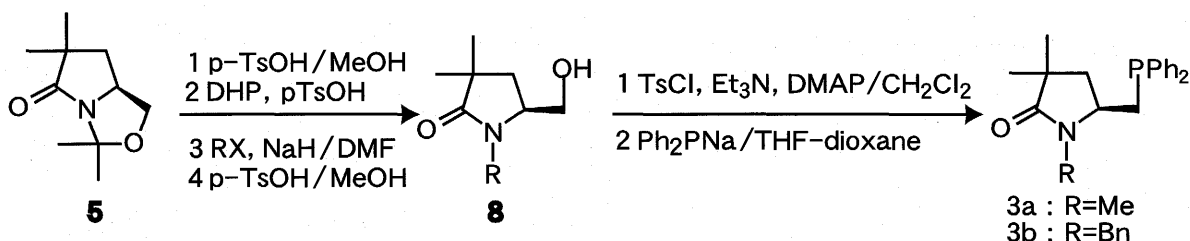


[配位子の合成]

1 のピロリジン環 4 位に立体制御基を持たせた 2 は 4 から合成した。



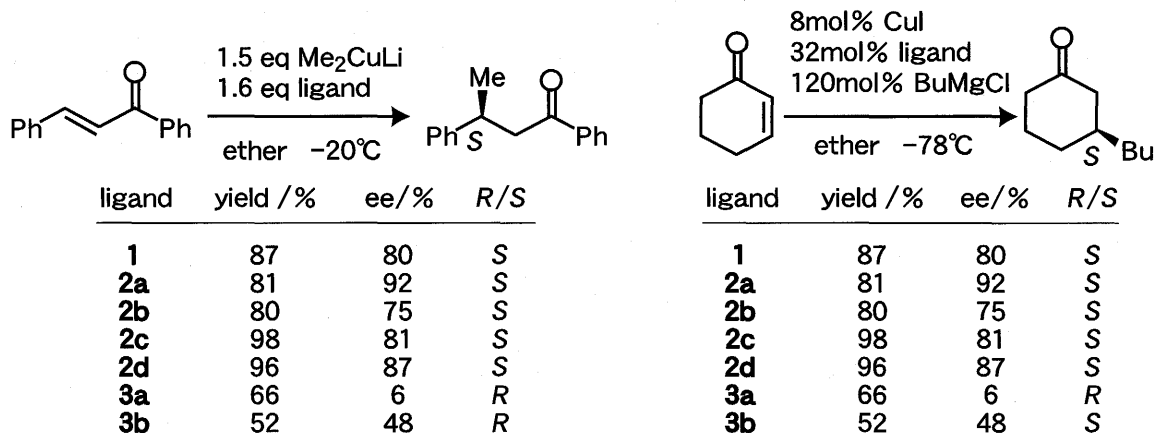
カルボニル基の位置を移動した3は5から合成した。



[2及び3を用いた不斉共役付加反応]

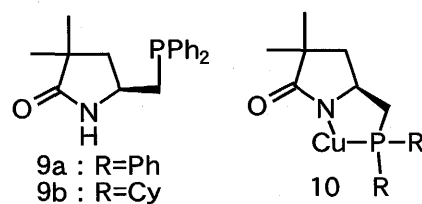
嵩高いベンジル基を導入した2b, 2c, 2dを用いると, 1と同程度の選択性で付加体を得られた。立体制御基としてジメチル基を導入した2aはカルコンおよびシクロヘキサノンの両基質に対して, 1より高い不斉誘起能を発揮し量論及び触媒量反応でも目的とする90%以上の不斉収率で付加体を与えた。適度に嵩高いジメチル基の導入が, 有効な反応面遮蔽に寄与したものと考えられる。

カルボニル基の位置を移動した3の制御下, カルコン, シクロヘキサノンを基質とする有機銅反応剤の不斉共役付加反応は, どちらを基質としてもカルボニル基を移動させたにもかかわらず, 50%eeの選択性で付加体を与えた。高い不斉誘起能を発揮するためにはリンとカルボニル酸素が1のようにキレート形成可能な位置にあることが最適であるとわかった。



[共有結合で銅を組み込んだ新しいキラル銅錯体]

8 mol%のCuI, 32mol%の2aの制御下, 92%eeという高い選択性でブチル付加体を得ることができた。触媒量を3 mol%に減らしても40%eeでブチル付加体を得られた。選択性の低下は触媒サイクルにおいてキラル配位子と有機銅との配位結合が切れ, アキラルな活性種が生じるためである。この問題点は共有結合と配位結合でアミドホスフィン配位子9aを銅に固定した10を用いることにより解決できると期待した。



リチオ化した9を銅塩に加えて10を形成させた後, -78°Cでグリニャール試薬, 次いでシクロヘキサノンを加えることにより反応を行った。

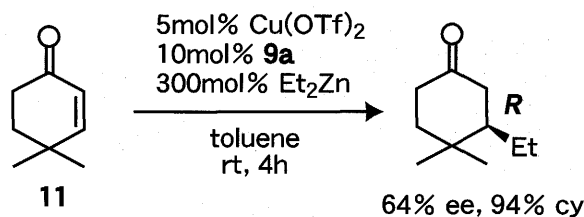
銅塩の種類, 溶媒効果などの検討を行った結果, 9aを用いるとCuIを用いエーテル中でBuMgClがシクロヘキサノンに共役付加し47%eeで3-ブチルシクロヘキサノンを得ることができた。ホスフィンの配位力を高めるためフェニル基をシクロヘキシル基に変換した9bを用いて同条件反応を行っても, 9aと同程度の40%eeで3-ブチルシクロヘキサノンが得られた。

[Cu (OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Znを用いた不斉共役付加反応]

5 mol%のCu (OTf)<sub>2</sub>, 10mol%の9aを用い, ジエチル亜鉛を炭素求核剤とすると35%eeで3-エチルシクロヘキサノンを得ることができた。9bを用いると反応性は向上し9aと同程度の31%eeで3-エチルシクロヘキサノンが得られた。

さらに, 9aの制御下, 基質として11を用いると選択性が64%eeにまで向上した。本不斉反応剤の立体選択性の発現には

反応点の  $\alpha$  位の立体的大きさが大きな因子であることがわかる。



以上、著者は金属選択的配位に基づいて設計されたキラルアミドホスフィン配位子 1 の更なる選択性の向上を求めて立体及び官能基の位置因子について最適化を行い、また新たな反応系について探索を行った。その結果、

- 1) 1 に立体制御基としてジメチル基を導入することで、選択性の向上に成功した。
- 2) 高い不斉誘起能を実現する配位子の構造要因として、リンとカルボニル酸素がキレート生成可能な位置にあることが最適であることがわかった。
- 3) 共有結合と配位結合でアミドホスフィン配位子を銅に固定したキラル銅錯体の存在下、ジエチル亜鉛は 11 に付加し、最高 64% ee でエチル付加体を与えることを見いだした。

### 論文審査の結果の要旨

本論文題目は「キラルアミドホスフィン配位子を用いる触媒的不斉共役付加反応の開発」であり、キラルアミドホスフィン配位子およびキラル銅錯体触媒を用いる触媒的不斉共役付加反応の開発の経緯が纏められたものである。

不斉的炭素-炭素結合形成反応の開発は光学活性体の合成における必須の課題である。とりわけ、汎用炭素求核剤である有機金属試薬を用いた不斉反応の開発は重要である。有機銅試薬は比較的安定かつ調製も容易で、緩和な条件下でも反応を行えるなどの利点を持ち、多くの反応において高い立体、位置及び官能基選択性を示すことから、今日の有機合成化学において欠くことのできない反応剤としての地位を築いている。さらに、銅を触媒量用いることで、光学活性化化合物の理想的な合成法である触媒的不斉反応へ展開可能である。著者は以上を踏まえた上で、有機銅の高選択的不斉付加反応を達成するとともに設計指針をも提供した。

#### 1. キラルアミドホスフィンを用いる新規銅錯体触媒の開発

有機銅の不斉共役付加反応は、有用な炭素-炭素結合形成反応である。本反応の重要性を反映し多くの研究が報告されている。現在でこそ高い選択性を示す例が報告されているが、研究開発当初は著者らの開発した金属選択的配位に基づく設計手法が最も優れていた。

著者の考案は、キラルアミドホスフィンを共有結合と配位結合で銅に固定した銅錯体触媒を用いて外部キラル配位子による反応制御に特有の問題である不斉源のキックアウトを防ぎ、触媒効率の向上を達成するというものである。

$\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への有機金属試薬の共役付加反応を新規キラルアミドホスフィン-銅錯体を用いた検討を行い、10モル%の銅錯体制御下、ブチルマグネシウムクロリドは2-シクロヘキセノンに付加し47% ee で付加体を与えた。また、5モル%の銅錯体の制御下、ジエチル亜鉛は4, 4-ジメチルシクロヘキセノンに付加し64% ee で付加体を与えた。

#### 2. キラルアミドホスフィン配位子の最適化

金属選択的配位に基づいて設計されたキラルアミドホスフィンを外部キラル配位子として用いると、32モル%のキラル配位子の制御下、高い選択性で共役付加体を得ることが可能であるが、さらなる不斉誘起能の向上が必要である。

著者の考案は、キラル配位子中の配位原子の位置因子の最適化及び立体制御基の導入による最適化である。前者は、最適な官能基の位置を見いだすことを目的としたものである。後者は、立体制御基の導入により反応面の有効な遮蔽が行われ、不斉誘起能が向上することを期待したものであった。

著者はカルボニル基の位置を移動した配位子と立体制御基を導入した配位子を合成し、その不斉選択性を検討した。

その結果、リンを担辞した側鎖とは逆向きにカルボニル基を固定してリンとカルボニル酸素とのキレート形成を困難にした配位子を触媒量用いると、ブチルマグネシウムクロリドはシクロヘキセノンに付加し30% ee 程度の選択性で付加体を与え

る。一方、キレート形成可能な位置にカルボニル基が存在する配位子を用いると80%eeが得られることを見いだした。また、立体制御基として適度に嵩高いジメチル基を導入した配位子を用いて、92%eeという高い不斉収率を実現した。

以上本研究で、キラルアミドホスフィンを共有結合と配位結合で銅に固定した新規銅錯体触媒を開発し比較的高い選択性で共役付加体が得られることを見い出した。またアミドホスフィン配位子が高い不斉誘起能を発揮するためにはカルボニル基がキレート形成可能な位置にあることが最適であることを見い出した。さらに不斉誘起能の向上を適度に嵩高いジメチル基を導入した配位子を制御剤として用いて達成した。

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と方法論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。

更に、平成11年2月22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。