

(論文内容の要旨)

不斉配位子と銅からなる錯体触媒を開発してグリニャール反応剤や有機亜鉛反応剤の触媒的不斉共役付加及びアリル位置換反応を開発した経緯がまとめられている。

ジアルキル亜鉛の 6 位置換シクロヘキサノンへの触媒的不斉共役付加反応

キラルジペプチド連結型アミドホスファン **L1** と一価銅との錯体触媒を用いたラセミの 6 位置換シクロヘキサノンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉共役付加反応は *trans*-及び *cis*-二置換シクロヘキサノン **2** をほぼ 1:1 のジアステオマー混合物として高いエナンチオ選択性で与えた。塩基で異性化し熱力学的に安定な *trans*-**2** を 96% ee、収率 96% で得た (表 1)。

Reaction scheme showing the conjugate addition of R^2_2Zn to a 6-substituted cyclohexanone ($\pm$)-1, followed by epimerization with DBU (2 equiv) in CH_2Cl_2/Et_2O (1:1) to yield the *trans*-2 isomer.

Reaction conditions: $Cu(MeCN)_4BF_4$ (5 mol %), L1 (7.5 mol %), toluene, $0^\circ C$.

Table 1:

conjugate addition						epimerization				
entry	1	R ¹	R ²	2	yield (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	yield (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>trans</i> (ee)%	<i>cis</i> (ee)%
1	1a	Me	Et	2a	66	43:57	72	83:17	96	91
2	1b	allyl	Et	2b	80	38:62	92	79:21	84	84
3	1c	Bn	Et	2c	78	41:59	99	83:17	89	92
4	1d	Ph	Et	2d	80	58:42	89	81:19	94	99
5	1d	Ph	Me	2e	20	70:30	88	80:20	86	85
6	1d	Ph	<i>i</i> -Pr	2f	85	60:40	99	86:14	92	94
7	1c	Bn	<i>i</i> -Pr	2g	98	48:52	98	88:12	92	92

(±)-**1a-c** の反応は **2a-c** の *cis*-異性体を主生成物として与えるのに対し (行1-3)、(±)-**1d** の反応からは **2d-f** の *trans*-異性体が主生成物として得られた (行4-6)。遷移状態モデルから考察すると、(±)-**1a-c** の比較的小さい 6 位置換基 (メチル、アリル、ベンジル、*A* 値: 1.53-1.68) は偽エクアトリアル位なので *cis*-異性体が主生成物となる。一方、比較的大きなフェニル基 (*A* 値: 2.8) を持つ (±)-**1d** ではカルボニルに配位した亜鉛部位との立体反発を避けた偽アキシナル位が有利となるために *trans*-異性体が主生成物となったと理解できる。

2, 5-二置換シクロヘキサノンの位置及び立体選択的アルキル化による四級炭素構築

得られた光学活性ケトン **2d** 及び **2f** を NaHMDS と室温で 3 時間反応させ、続いて HMPA とハロアルカン を -78 °C で加えると 93% ee、ジアステレオマー比 9:1 で 2, 2, 5-三置換シクロヘキサノン **3a-e** が高収率で得られた (表 2, 行1-5)。

Table 2:

entry	2, <i>trans</i> : <i>cis</i> , [ee(%)] (%)	R ²	3	yield (%)	ee (%)	d.r.
1	2d , 68:32, [91/99]	MeI	3a	91	93	90:10
2	2d , 68:32, [91/99]	BnBr	3b	81	92	90:10
3	2d , 68:32, [91/99]	allylBr	3c	84	93	85:15
4	2f , 60:40, [86/97]	MeI	3d	83	92	90:10
5	2f , 60:40, [86/97]	BnBr	3e	89	93	88:12

アミドホスファン-Cu(II)を用いるアリールグリニャール反応剤の触媒的不斉アリル位置換反応

銅触媒による不斉アリル位置換反応はハード性の高いアルキル (*sp*³炭素) 求核剤では高い位置及びエナンチオ選択性で *S_N2'* 型の生成物を与える。しかしながら、アリール及びアルケニル (*sp*²炭素) 求核剤では位置及びエナンチオ選択性は極めて低い。アミドホスファン配位子を用いてアリールグリニャール反応剤の触媒的不斉アリル位置換反応の開発に成功した (表 3)。**L2**

とCuTCからCH₂Cl₂中で発生させた錯体触媒を用いて直鎖型基質**4**とPhMgBrを-78℃で反応させるとS_N2型生成物**6**とともにS_N2'型生成物**5**が最高81% eeで得られた(行1, 2)。さらに、*trans*-1, 4-ジブロモ-2-ブテン (**4c**)を用いた反応では、PhMgBrと4-FC₆H₄MgBrのいずれのグリニャール反応剤でもS_N2'型生成物**5c**と**5d**のみがそれぞれ80% ee及び72% eeで得られた(行3, 4)。しかしながら、ベンジロキシ基を有する**4d**の反応では34% ee、66:34にとどまった(行5)。シンナミル型の**4e**、**4f**の反応からは**5f**、**5g**がそれぞれ71% ee、77% eeで得られたもののS_N2型生成物**6f**、**6g**が主生成物であった(行6, 7)。

Table 3:

entry	4	R	5	Ar	Conv.(%)	yield (%)	5:6	ee(%)
1	4a	C ₅ H ₁₁	5a	Ph	100	99	76:24	81 (<i>R</i>)
2	4b	C ₇ H ₅	5b	Ph	100	100	83:17	67 (<i>R</i>)
3	4c	BrCH ₂	5c	Ph	100	89	100:0	80 (<i>R</i>)
4	4c	BrCH ₂	5d	<i>p</i> -F-Ph	100	81	100:0	72 (<i>S</i>)
5	4d	OBnCH ₂	5e	Ph	100	100	66:34	34 (<i>S</i>)
6	4e	<i>p</i> -Cl-Ph	5f	Ph	100	100	18:82	71 (<i>R</i>)
7	4f	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	5g	Ph	nd	93	16:84	77 (<i>R</i>)

NHC-Cu(I)錯体を用いるアリールグリニャール反応剤の触媒的不斉アリル位置換反応

臭化アリル **7**とArMgBrとの反応をNHC-CuCl **L3** (2 mol %) を触媒として用いてCH₂Cl₂中-78℃で行なうと、S_N2'型生成物**8**が主生成物として高エナンチオ選択的に得られた(表4)。脂肪族の臭化アリル**7**の反応ではフッ素をベンゼン環パラ位に有する配位子**L3**を用いるとS_N2'型生成物**8**が93% ee、89:11で得られた(行1-3)。一方、シンナミル型の臭化アリル**7**の反応ではベンゼン環オルト位にメチル基を有する配位子**L4**を用いると前例のない高い位置選択性(97:3)及びエナンチオ選択性(98% ee)でS_N2'型生成物**8**が得られた(行4-9)。

Table 4:

entry	7	R	8	Ar	Conv.(%)	yield (%)	8:9	ee(%)
1	7a	C ₃ H ₇	8a	Ph	100	99	80:20	81
2	7b	C ₅ H ₁₁	8b	Ph	100	93	84:16	87
3	7c	Cy	8c	Ph	100	87	89:11	93
4	7d	<i>p</i> -Cl-Ph	8d	Ph	100	96	93:7	95
5	7e	<i>m</i> , <i>p</i> -diCl-Ph	8e	Ph	100	100	95:5	92
6	7f	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	8f	Ph	100	100	93:7	93
7	7g	<i>o</i> -Me-Ph	8g	Ph	100	99	95:5	98
8	7h	<i>o</i> -Me-Ph	8h	<i>p</i> -F-Ph	100	96	97:3	97
9	7i	<i>o</i> -MeO-Ph	8i	Ph	100	91	94:6	93

L3: Ar = *p*-F-Ph
L4: Ar = *o*-Me-Ph

以上、*trans*-2, 5-二置換シクロヘキサノン及び2, 2, 5-三置換シクロヘキサノンをラセミ体のシクロヘキセノンから高エナンチオ選択的に得る方法を開発した。二置換シクロヘキサノンはハロアルカンによって位置及びジアステレオ選択的にアルキル化され4級不斉中心を有する三置換シクロヘキサノンを与える。さらに、アミドホスファンもしくはNHCを銅触媒の配位子として用いてアリールグリニャール反応剤の位置選択的触媒的不斉アリル位置換反応を開発した。脂肪族、及びシンナミル型の臭化アリルのいずれの基質においてもこれまでにない高い収率と不斉選択性で目的物を得ることに成功した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文には、キラル銅触媒を用いる有機金属反応剤の触媒的不斉共役付加およびアリル位置換反応の開発について記述されている。

ラセミ体を原料とする複数不斉炭素構築法の開発

申請者はキラルジペプチド連結型アミドホスファンと一価銅との錯体を触媒として用い、ラセミ体の6-置換シクロヘキサノンへのジアルキル亜鉛反応剤の触媒的不斉共役付加反応を行い、引き続きDBUを用いて異性化すると熱力学的に安定な *trans*-付加体が主生成物として96% ee、収率96%で得られる複数不斉炭素構築法の開拓に成功した。同反応で得られた光学活性ケトンから、熱力学支配によるエノラート生成、続いてアルキル化を行い、93% ee、90:10のジアステレオマー比で四級不斉炭素を含む複数不斉炭素を持つ2, 2, 5-三置換シクロヘキサノンを高収率で得る方法の開拓にも成功した。

不斉アリル位置換反応の開発

アミドホスファン-銅触媒を不斉リガンドとして用いるアリールグリニャール反応剤の触媒的不斉アリル位置換反応の初めての成功例を開発することに成功した。直鎖型基質とPhMgBrの反応では、 S_N2' 型生成物が81% eeで得られた。*trans*-1, 4-ジブromo-2-ブテンを用いた反応では、 S_N2' 型生成物のみが80% eeで得られた。この反応ではシンナミル型の基質における位置選択性に改善の余地があったが、*N*-heterocyclic carbene (NHC) 配位子を用いることにより解決された。

脂肪族の臭化アリルの反応では電子求引性置換基を有するNHC配位子を用いた時に S_N2' 型生成物が93% ee、89:11の位置選択性で得られた。一方、シンナミル型の臭化アリルの反応では嵩高い置換基を有するNHC配位子を用いると、前例のない高い位置選択性 (97:3) 及びエナンチオ選択性 (98% ee) で S_N2' 型生成物が得られた。

以上のように申請者は、*trans*-2, 5-二置換シクロヘキサノン及び四級炭素を含む2, 2, 5-三置換シクロヘキサノンをラセミ体の置換シクロヘキサノンから高エナンチオ選択的に得る方法を開発し、複数不斉炭素構築法に新たな展開を与えた。さらに、アミドホスファンもしくはNHCを銅触媒の配位子として用いて、アリールグリニャール反応剤の位置選択的触媒的不斉アリル位置換反応を開発した。脂肪族及びシンナミル型の臭化アリルのいずれの基質においてもこれまでにない高い収率と高い選択性で目的物を得ることに成功した。

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、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21年 8 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。