

学 位 論 文 題 名

ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発

学位論文内容の要旨

有機合成化学において炭素炭素結合を形成させることは最も重要な課題である。また医薬品として利用される生理活性化合物を人工的に供給する場合、いかにその化合物を光学的に純粋に得るかということが大きな問題となる。従って現在の有機合成化学においてエナンチオ選択的な炭素炭素結合形成反応を開発することは非常に重要な課題である。

一方前周期遷移金属であるジルコニウム錯体を用いたジエン、ジイン、エンイン等の環化反応が開発され、それらを用いた天然物合成も最近報告されている。¹⁾またジエンを基質に用いた場合はマグネシウム試薬とのトランスメタル化を利用することで触媒量のジルコニウム錯体で環化反応が行えることも報告されている。²⁾そこで筆者はこの環化反応を触媒的不斉合成へ展開することを試みた。この環化反応を触媒的不斉合成へと展開した例は未だ報告されておらず、もしこのような不斉環化反応が達成されたなら環状骨格を持つ天然物を光学活性体として得る有効な方法となる筈である。

筆者は以上の考えに基づきジエンを基質に用いる不斉環化反応の開発に着手した。その結果不斉環化反応の開発に成功し、含窒素複素環並びに³⁾シクロペンタン誘導体を高エナンチオ選択的に得ることができた。また本不斉環化反応は著しい置換基効果が見られることがわかりいくつかの興味ある知見が得られた。以下その概要を述べる。

まずピロリジン誘導体の不斉合成に着手した。なお不斉環化反応に用いるジルコニウム錯体としては Ethylene-1,2-bis(η^5 -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)zirconium 1,1'-binaphth-2,2'-diolate (EBTHI)ZrBINOL ⁴⁾を用いることとした。この錯体を用いた不斉合成は近年活発に研究されておりいくつかの優れた不斉合成反応が開発されている。⁵⁾N,N-Diallylbenzylamine に 10 mol % の (R)-(EBTHI)ZrBINOL 及び 8 等量の Bu₂Mg を作用させ THF 中加熱還流させたが、環化体の収率は非常に低くまたその立体及びエナンチオ選択性も全く満足の行く結果ではなかった。次にオレフィン上にメチル基を持つ N-Allyl-N-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を同様の条件で反応させた。その結果驚くべきことに反応が非常に加速し、1-Benzyl-3,3,4-trimethylpyrrolidine が 84% という高収率で得られた。またその鏡像異性体過剰率は 61% ee という良好な値を示した。

次にこの N-Allyl-N-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を用いて種々の条件検討を行った。反応に用いるマグネシウム試薬としては BuMgCl が最も適していることがわかり以後専らこの BuMgCl を用いることとした。また反応終了後酸素処理を行うことで水酸基を持つ (3S,4R)-1-Benzyl-3,4-dimethyl-3-(hydroxymethyl)pyrrolidine を得ることができた。種々条件検討を行った結果 10 mol % の (S)-(EBTHI)ZrBINOL 存在下、2 等量の BuMgCl を THF 中還流下作用させたところ収率 72%, 71% ee で環化体を得ることに成功した。以上の結果から本反応は基質となるジエンのオレフィン上の置換基の影響を大きく受けることがわかった。

次にこの N-Allyl-N-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine に化学量論量の (S)-(EBTHI)ZrBINOL を作用させた。ところがこの際得られた環化体は 9% ee という非常に低い鏡像異性体過剰率を示した。この結果から N-Allyl-N-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を用いた場合のエナンチ

オ選択性はジルコナサイクル中間体を形成する段階ではなく、トランスメタル化の段階で得られることがわかった。

次に環状オレフィンを持つ基質を用いて含窒素スピロ環化合物の不斉合成を試みた。この骨格を持つアルカロイドは多数存在するため、この反応が達成されたならこれらの天然物の不斉合成法として有益である。検討の結果 2-Azaspiro[4.5]-6-decene 及び 2-Azaspiro[4.4]-6-nonene 骨格を持つ環化体を最高 96% ee で得ることに成功した。またこのスピロ環形成においても量論反応を試みた。その結果得られた環化体は 82% ee という高い鏡像異性体過剰率を示した。この結果からスピロ環形成は *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を用いた場合とは異なりジルコナサイクルの形成段階でエナンチオ選択性が得られることがわかった。

置換基効果を更に検討するためオレフィン上に酸素官能基を持つジエンの不斉環化を検討した。その結果これらの基質でも最高 96% ee という高い鏡像異性体過剰率を得ることができた。興味深いことに酸素官能基はオレフィンの近傍に存在する程高いエナンチオ選択性を示しヒドロキシメチル基を持つ場合に最も良い結果が得られる。またこの水酸基をメトキシメチル基で保護するとシクロプロパンを持つ 2-Diphenylmethyl-4-methyl-2-azaspiro[4.2]heptane が 92% という高収率で生成した。

含窒素複素環合成において非常に高いエナンチオ選択性を得ることができたので次にシクロペンタン誘導体の不斉合成を試みた。環状オレフィンを持つ基質からは spiro[4.5]-6-decene 骨格を持つ環化体を収率 81%, 94% ee という結果で得た。またヒドロキシメチル基を持つ 4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-6-hepten-1-ol を用いた場合 >99% ee というほぼ完全なエナンチオ選択性で環化体を得られた。なおこの基質に化学量論量の (*S*)-(EBTHI)ZrBINOL を作用させるとスピロ環形成と同じく高い鏡像異性体過剰率を与える。これらの結果からオレフィン上にアルキル基を持つ基質はトランスメタル化の段階でエナンチオ選択性が得られ、一方環状オレフィンや酸素官能基を持つ基質はジルコナサイクルの形成段階でエナンチオ選択性が得られているものとわかった。

さらにチオケタールを持つ基質からも 94% ee を持つ環化体を合成することに成功した。この反応は今後シクロペンタノン誘導体の不斉合成へと展開できるものと期待される。

以上まとめると筆者はジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発に成功し種々の環化体を高エナンチオ選択的に合成した。本反応はオレフィン上の置換基の影響を大きく受け、その種類が異なるとエナンチオ選択性の発現機構が異なるという興味ある知見が得られた。本不斉環化反応は環状構造を持つ天然物を光学活性体として得る手段として有益な方法となるものと考えている。

参考文献

- (1) (a) Negishi, E.; Takahashi, T. *Acc. Chem. Res.* 1994, 27, 124. (b) Mori, M.; Kuroda, S.; Zhang, C.-S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3263.
- (2) Takahashi, T.; Seki, T.; Nitto, Y.; Saburi, M.; Rousset, C. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6266. (b) Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 6268.
- (3) Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7615.
- (4) Wild, F. R. W. P.; Wasiucionek, M.; Huttner, G.; Brintzinger, H. H. *J. Organomet. Chem.* 1985, 288, 63.
- (5) Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1262.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子

副 査 教 授 高 橋 保

副 査 助教授 濱 田 辰 夫

副 査 助教授 コトラ・マーチン

学 位 論 文 題 名

ジルコニウム触媒を用いる不斉環化反応の開発

2月8日山浦洋介から提出された上記題名の論文審査を行った。彼の論文内容は以下の通りである。

有機合成化学において炭素炭素結合を形成させることは最も重要な課題である。また医薬品として利用される生理活性化合物を人工的に供給する場合、いかにその化合物を光学的に純粋に得るかということが大きな問題となる。従って現在の有機合成化学においてエナンチオ選択的な炭素炭素結合形成反応を開発することは非常に重要な課題である。一方前周期遷移金属であるジルコニウム錯体を用いたジエン、ジイン、エンイン等の環化反応が開発され、それらを用いた天然物合成も最近報告されている。またジエンを基質に用いた場合はマグネシウム試薬とのトランスメタル化を利用することによって触媒量のジルコニウム錯体で環化反応が行えることも報告されている。そこで著者はこの環化反応を触媒的不斉合成へ展開することを試みた。この環化反応を触媒的不斉合成へと展開した例は未だ報告されておらず、もしこのような不斉環化反応が達成されたならば環状骨格を持つ天然物を光学活性体として得る有効な方法となる筈である。

まずピロリジン誘導体の不斉合成に着手した。なお不斉環化反応に用いるジルコニウム錯体としては Ethylene-1,2-bis(ζ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl)zirconium 1,1'-binaphth-2,2'-diolate (EBTHI)ZrBINOL を用いることとした。この錯体を用いた不斉合成は近年活発に研究されておりいくつかの優れた不斉合成反応が開発されている。*N,N*-Diallylbenzylamine に 10 mol % の (R)-(EBTHI)ZrBINOL 及び 8 等量の Bu_2Mg を作用させ THF 中加熱還流させたが、環化体の収率は非常に低くまたその立体及びエナンチオ選択性も全く満足の行く結果ではなかった。次にオレフィン上にメチル基を持つ *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を同様の条件で反応させた。その結果驚くべきことに反応が非常に加速し、1-Benzyl-3,3,4-trimethylpyrrolidine が 84% という高収率で得られた。またその鏡像異性体過剰率は 61% ee という

良好な値を示した。本反応のエナント選択性がどの段階で決定されるかを検討するため *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine に化学量論量の (S)-(EBTHI)ZrBINOL を作用させた。ところがこの際得られた環化体は 9% ee という非常に低い鏡像異性体過剰率を示した。この結果から *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を用いた場合のエナント選択性はジルコナサイクル中間体を形成する段階ではなく、トランスメタル化の段階で得られることがわかった。

次に環状オレフィンを持つ基質を用いて含窒素スピロ環化合物の不斉合成を試みた。この骨格を持つアルカロイドは多数存在するため、この反応が達成されたならこれらの天然物の不斉合成法として有益である。種々検討の結果 2-Azaspiro[4.5]-6-decene 及び 2-Azaspiro[4.4]-6-nonene 骨格を持つ環化体を最高 96% ee で得ることに成功した。またこのスピロ環形成においても量論反応を試みた。その結果得られた環化体は 82% ee という高い鏡像異性体過剰率を示した。この結果からスピロ環形成は *N*-Allyl-*N*-(2-methyl-2-propenyl)benzylamine を用いた場合とは異なりジルコナサイクルの形成段階でエナント選択性が得られることがわかった。更にアルキン上の置換基効果を検討するためオレフィン上に酸素官能基を持つジエンの不斉環化を検討した。その結果これらの基質でも最高 96% ee という高い鏡像異性体過剰率を得ることができた。興味深いことに酸素官能基はオレフィンの近傍に存在する程高いエナント選択性を示しヒドロキシメチル基を持つ場合に最も良い結果が得られる。

含窒素複素環合成において非常に高いエナント選択性を得ることができたので次にシクロペンタン誘導体の不斉合成を試みた。環状オレフィンを持つ基質は spiro[4.5]-6-decene 骨格を持つ環化体を収率 81%, 94% ee という結果を与えた。またヒドロキシメチル基を持つ 4,4-Di(benzyloxymethyl)-2-methylene-6-hepten-1-ol を用いた場合 99% ee 以上というほぼ完全なエナント選択性で環化体を得られた。なおこの基質に化学量論量の (S)-(EBTHI)ZrBINOL を作用させるとスピロ環形成と同じく高い鏡像異性体過剰率を与える。これらの結果からオレフィン上にアルキル基を持つ基質はトランスメタル化の段階でエナント選択性が得られ、一方環状オレフィンや酸素官能基を持つ基質はジルコナサイクルの形成段階でエナント選択性が得られているものとわかった。

本論文は非常に新規性に富み、すでにアメリカ化学会誌に掲載され高い評価を得ている。論文審査委員会は、本論文が博士（薬学）の学位を与えるに足る業績と判断した。