ジルコノセンによるイミンと多重結合間の 反応を利用した環状化合物の合成

学位論文内容の要旨

1. はじめに

前周期遷移金属であるジルコニウムは、これまで有機合成化学に利用すべく精力的に研究がなされてきている。なかでもジルコノセンは、多重結合間で容易にジルコナサイクルを形成すること、及びそのジルコナサイクルが比較的安定であることから極めて興味ある反応が数多く開発されてきた。しかし多重結合としてイミンを用いた例は殆ど報告されていない。その理由としてイミンは酸、アルカリにそれ程安定ではないためと思われる。イミンと多重結合をジルコノセンを用いて分子内で反応させた例としては Livinghouse らがアルデヒドから導かれるヒドラゾンを用いてイミン等価体と位置付け環化反応を行った例のみである。今回、分子内にアルケン、アルキンを持つイミンとジルコノセンの反応について検討を加えた。イミン-エンの反応では光学活性なアミンから導かれるイミンを用いてジアステレオ選択的な環化反応についても検討を加えたので以下に報告する。

2. ジブチルジルコノセンを用いるイミン-インの環化反応の開発

先ずジブチルジルコノセンとイミン-インの環化反応について検討を行った。基質となるイミン-インは、アルデヒド-インとベンジルアミンを硫酸マグネシウム存在下室温で攪拌することにより合成し精製することなく反応に用いた。根岸、高橋らの手法により発生させたジブチルジルコノセンの THF 溶液にイミン-インを -78°C で加え室温まで昇温し1時間攪拌した後、加水分解したところ環化体である 1-アミノ-シクロペンテン誘導体が良好な収率で得られた。またジルコノセンとイミン-インの反応において、後処理を重塩酸で行いその後定法の処理を行うとオレフィン上に重水素が導入された生成物が得られたことから、反応の終末ではアザジルコナシクロペンテンを形成しているものと思われる。アルキン上に種々の置換基を導入したイミン-インとジルコノセンとの反応についても同様に高収率で 1-アミノ-シクロペンテン誘導体が得られることが分かった。次にアザジルコナサイクルの反応性について検討を加えた。イミン-インとジルコノセンから形成されたアザジルコナシクロペンテンに塩化銅(I)及びアリルクロリドを加えるとアリル基の導入された環化体が中程度の収率で得られた。次にアザジルコナシクロペンテンのジルコニウム-窒素結合の選択的開裂について検討を行った。アザジルコナシクロペンテン形成後、塩化アセチルを加え、加水分解を行うと窒素原子上がアセチル化された環化体が高収率で得られた。また後処理をヨウ素で行ったところ窒素原子上にアセチル基が、またアルキン上にヨウ素が導入された生成物が中程度の収率で得られた。このことはアシル化剤で容易に窒素-ジルコニウム結合が開裂しアルケニルジルコニウム錯体が形成されることを意味しており更にアルケン上に官能基化できることを示しており大変興味深い。

3. ジブチルジルコノセンを用いるイミン-エンの環化反応

次に、分子内にベンジルイミンとオレフィンを持つ基質イミン-エンとジルコノセンとの反応を検討した。ジルコノセンの THF 溶液にイミン-エンを -78°C で加え室温まで昇温し 12 時間攪拌した後、加水分解したところ二つの置換基がトランス及びシスの立体配置を持つ 1-アミノ-2-メチルシクロペンタン誘導体が高収率で得られた。その時、シス体、トランス体の 2 種類の生成物が生成し、トランス体が主生成物であった。またジルコノセンとイミン-インの反応において、後処理を重塩酸で行いその後定法の処理を行うとオレフィン上に重水素が導入された生成物が得られたことから、反応の終末ではアザジルコナシクロペンテンを形成しているものと思われる。アルキン上に種々の置換基を導入したイミン-インとジルコノセンとの反応についても同様に高収率で 1-アミノ-2-メチルシクロペンタン誘導体を得られることが分かった。このときイミン上の置換基の高さがシス及びトランスのアザジルコナサイクルの形成に大きな影響を与え、窒素上の置換基が高くなるほどトランス体が減少するが少なくとも *i*-Pr 基でもトランス体のアザジルコナサイクルが得られることが分かった。しかし窒素上に *t*-Bu 基を持つイミンの場合選択的にシス体のアザジルコナサイクルのみが得られることを見出した。次にアザジルコナサイクルの反応性について検討を加えた。アザジルコナシクロペンタンに塩化銅 (I) 及びアリルハライドを加えると one pot でアリル基の導入された環化体が中程度の収率で得られた。また窒素-ジルコニウム結合の開裂を目的としてアザジルコナシクロペンタンに塩化アセチルを加えると窒素原子上がアセチル化された環化体が中程度の収率で得られた。一方、アザジルコナシクロペンテンを形成させ、そこに *tert*-ブチルイソニトリルを加え加水分解したところ二分子の *tert*-ブチルイソニトリルが挿入された双環性ラクタムが中程度の収率で得られた。それらの立体化学は NOE 実験からトランスの立体配置であることが分かった。

4) イミン-エンのジアステレオ選択的環化反応

次に光学活性な (*R*)-フェネチルアミンから誘導されたイミン-エンを合成しジルコノセンとの反応を行った。イミン-エンをジルコノセンと室温中一晩反応させたところ置換基がシス及びトランス配置を持つ 1-アミノ-2-メチルシクロペンタン誘導体の 3 種類のジアステレオマーが得られ、そのときトランス体が主生成物であり中程度のジアステレオ選択性を示した。一方、反応溶液を 18 時間加熱還流したところシス配置を持つ化合物が主生成物となり、ジアステレオ選択性についても若干の向上が見られた。そこで種々の光学活性なアミンを用いそのジアステレオ選択性の向上を目指して検討を加えることにした。先の反応では 4 つの異性体を全て単離してその生成比を求めた。その煩雑さをさけるため HPLC を用いて鏡像異性体過剰率を求めその値からジアステレオマー過剰率を算出することにした。種々の光学活性なアミンを用いてエン-イミンを合成し反応の検討を行った結果、(*R*)-フェニルグリシノール *tert*-ブチルジメチルシリルエーテルから誘導されたエン-イミンを用い 40°C で反応を行ったところシス体は収率及び鏡像異性体過剰率は最も高い値を示した。本反応で得られる生成物のトランス体及びシス体の絶対配置は楠見らの MTPA を用いた 1 級アミンを持つ 2 級炭素の絶対配置の決定法を利用し決定した。

以上本研究をまとめると、ジルコノセンを用いたイミン-エン及びイミン-インの分子内環化反応を行い高収率で環化体を得ることができた。またイミン-エン及びイミン-インとジルコノセンとの反応で中間体として形成されるアザジルコナサイクルの炭素-ジルコニウム結合、及び窒素-ジルコニウム結合を選択的に切断することができた。さらに光学活性な置換基をイミン上に導入したイミン-エンとジルコノセンとの反応によりジアステレオ選択的に環化体を得ることが出来た。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 美 洋
副 査 教 授 高 橋 保
副 査 助 教 授 小 笠 原 正 道

学 位 論 文 題 名

ジルコノセンによるイミンと多重結合間の 反応を利用した環状化合物の合成

近年、有機金属錯体を有機合成化学に利用すべく精力的な研究がなされてきている。なかでも前周期遷移金属であるジルコニウムは、多重結合間で容易に活性中間体であるジルコナサイクルを形成できること、更にそのジルコナサイクルが比較的安定であり更なる官能基の導入が可能であることなどことから、極めて興味ある反応が数多く開発されてきた。しかし、これらの反応の基質として炭素原子-窒素原子間の二重結合であるイミンを用いた例は、殆ど報告されていない。眞壁宗義君は、分子内にアルケン、アルキンを持つイミンとジルコノセンの反応について研究を行い、以下の成果を挙げた。

1. ジブチルジルコノセンを用いるイミン-インの環化反応の開発

根岸、高橋らの方法でジルコノセンジクロリドとブチルリチウムから調製した低原子価のジブチルジルコノセンと分子内にアルキンを持つイミンを反応させ、加水分解処理を行ったところ目的物である環状アミンが良好な収率で得られることを見いだした。更に、本反応において反応溶液をヨウ素で処理すると、中間体であるアザジルコナシクロペンテンの立体化学を保持し、位置及び立体選択的に生成物のアルケン上にヨウ素が導入された化合物が得られることを明らかとした。本反応は、アルキン上に種々の置換基を導入したイミン-インを基質とした反応にも適用でき、同様に高収率で環化体が得られることも分かった。次に、活性中間体であるアザジルコナシクロペンテンの反応性について検討を加えた。アザジルコナシクロペンテンは、窒素-ジルコニウム結合、及び炭素-ジルコニウム結合の両方を有するが、アザジルコナシクロペンテンに塩化銅(I)を加えるとトランスメタル化を經由して炭素-ジルコニウム結合の切断が起こり、これにアリルクロリドを加えると炭素上にアリル基の導入された生成物が中程度の収率で得られることがわかった。一方、このアザジルコナシクロペンテンに塩化アセチルを作用させた後、加水分解を行ったところ、高収率でN-アセチル体を得られた。この場合、窒素-ジルコニウム結合が塩化アセチルによって開裂し、同時にアルケニルジルコニウム錯体が形成されていると考えられる。そこで、この反応の後処理をヨウ素で行ったところ、予想通り窒素上にアセチル基が、またアルキン上にヨウ素が導入された生成物が良好な収率で得られることがわかった。このことは、アシル化剤で容易に窒素-ジルコニウム結合が開裂しアルケニルジルコニウム錯体が形成されることを意味しており、更にアルケン上に官能基化できるこ

とも示した。

2. ジブチルジルコノセンを用いるイミン-エンの環化反応

次に、分子内にイミンとオレフィンを持つ基質とジルコノセンとの反応を検討した。その結果、本反応では加水分解後トランス及びシスの立体配置を持つシクロペンタン誘導体が得られることを見いだした。この反応において後処理に D_3O^+ を用いると重水素が導入された環化体が得られたことから、これらの生成物は中間体である *trans*-アザジルコナシクロペンタン及び *cis*-アザジルコナシクロペンタンを経て生成していることを明らかとした。更に、中間体であるアザジルコナシクロペンタンの溶液を長時間加熱した後、加水分解処理すると、シス体の生成比が増加していることを見いだした。このことは、本反応において *cis*-アザジルコナシクロペンタンが熱力学的に安定であることを意味する。次に、先のアザジルコナシクロペンタンの場合と比較すべく、アザジルコナシクロペンタンの反応性の検討を行った。そして、アザジルコナシクロペンタンに塩化銅 (I) 及びアリルハライドを加えると、やはり炭素-ジルコニウム結合が切断され、炭素上にアリル基が導入された生成物が収率よく得られることを見いだした。また、2価のニッケルとのトランスメタル化反応により、アザジルコナシクロペンタン中間体の炭素上に水酸基を導入することにも成功した。また、アザジルコナシクロペンタンの窒素-ジルコニウム結合の開裂を目的とし塩化アセチルとの反応を試みたところ、やはり *N*-アセチル体が収率良く得られることを見いだした。また、アザジルコナシクロペンタンへのイソニトリルの挿入反応を試みたところ、二分子のイソニトリルが挿入された双環性ラクタムが得られることを見いだした。

3. イミン-エンのジアステレオ選択的環化反応

次に光学活性なアミンから合成したイミンを用い、2. で述べたジルコノセンとイミン-エンの反応をジアステレオ選択的環化反応に展開した。その結果、フェネチルアミンを不斉補助基をした基質においても、THF 中室温での反応ではトランス体が優先して生成するのに対し、反応溶液の加熱還流時間を長くすると、*cis* 配置を持つ化合物が主生成物となることを明らかとした。更に、種々の光学活性なアミンを用いそのジアステレオ選択性の向上を目指して検討を加え、(*R*)-フェニルグリシノール *tert*-ブチルジメチルシリルエーテルから誘導されたイミンを用いると、シス体が優先して得られ、鏡像異性体過剰率も比較的高い値を示すことを見いだした。また、本反応で得られた生成物のトランス体及びシス体の絶対配置を、楠見らの MTPA を用いた 1 級アミンを持つ 2 級炭素の絶対配置の決定法を利用し決定することができた。この絶対配置の決定により、本反応におけるジアステレオ選択性の発現機構に関する有用な知見を得ることができた。

以上のように、本研究ではこれまでほとんど検討されていなかったジルコノセンを用いたイミン-エン及びイミン-インの分子内環化反応を詳細に検討し、いずれの場合も立体選択的に良好な収率で環化体を与えることを見いだした。またイミン-エンまたはイミン-インとジルコノセンとの反応で、活性中間体として形成されるアザジルコナシクロペンタンの炭素-ジルコニウム結合、及び窒素-ジルコニウム結合を選択的に切断できることも明らかとした。さらにイミン-エンの環化反応を光学活性なアミンから誘導したイミンを用いると、ジアステレオ選択的な環化反応へと展開できることを見いだした。審査委員会は、本研究成果が博士 (薬学) の学位を受けるに十分値する業績であると判断した。