

学位論文題名

ニッケル触媒による多成分連結反応を機軸とした
新規エナミド合成法の開発とその利用に関する研究

学位論文内容の要旨

多成分連結反応は、複数の出発原料から複雑な構造の分子をワンポットで合成できることから有機合成化学上重要な手法の一つである。著者の研究室ではこれまでニッケル触媒を用いた 1,3-ジエン、アルデヒド及びシランや有機金属試薬との立体選択的三成分連結反応を報告してきた¹⁾。

ところで *N*-アルケニルアミド、すなわち「エナミド」は医薬品や生物活性天然物の構造中に広く見出される重要な骨格の一つであり、現在までに様々な合成が開発されてきた。一方、アルキンの *sp* 炭素に対し窒素原子が直接結合した「イナミド」は窒素原子上の非共有電子対がアルキン上へと非局在化できることから電子豊富なアルキンとしてその反応性に興味を持たれる分子である²⁾。近年、このイナミドを基質とした分子変換反応が盛ん研究されており、遷移金属触媒を用いた反応も報告されている。そこで著者は、ニッケル触媒を用いたイナミドをプラットフォームとしたアルデヒド及びシランとの三成分連結反応によって多置換エナミドを合成する新手法の開発を目指し検討を行った。

まず、Ni(cod)₂、IMes·HCl、*t*-BuOK より調製した Ni(0)-IMes 錯体とオキサゾリジノン由来のイナミド誘導体、ベンズアルデヒド及び Et₃SiH を THF 中室温で 1 時間反応させたところ、反応は完全に位置選択的に進行し、エナミド誘導体が単一異性体として 42% の収率で得られた。本結果は、窒素原子が Ni 原子の α 位に結合したニッケラサイクルのみから反応が進行したことを示している。しかし、このときイナミドのヒドロシリル化体及びイナミドの多量化体も生成したことから、それらの生成を抑制すべくさらに反応条件の検討を行った。その結果、Ni 錯体とアルデヒド及びトリエチルシランの THF 溶液にイナミドのみを 7 時間かけて滴下したところ、目的物のエナミド誘導体のみが 91% の収率で得られた。

次に基質適用範囲の拡大を目指し、種々のアルデヒド、およびイナミドを用いて検討を行った。*p*-トルアルデヒドなどの電子供与基を有する芳香族アルデヒドでは反応性が乏しく、低収率でカップリング体を与えるのみであった。一方、芳香環上に電子求引基を持つアルデヒドは反応性が高く、特にテレフタルアルデヒド酸メチルを用いた場合にはほぼ定量的にカップリング体を与えた。また多環式の 2-ナフトアルデヒドを用いた場合でも、良好な収率で反応が進行した。一方、脂肪族アルデヒドであるイソ吉草酸アルデヒドを用いた場合中程度の収率でカップリング体を得られた。ここで配位子を再度検討したところ IMes·HCl のかわりに SIMes·HBF₄ を配位子として用いると IMes·HCl では低収率でしかカップリング体を得られなかった電子供与基を有する芳香族アルデヒドやイソ吉草酸アルデヒドを用いた場合の収率が大幅に改善し良好な収率で目的物が得られてくるのが分かった。さらに、アルキン末端にメチル基を有するイナミドを用いた場合の成績体の収率は 91% であった。また、本反応は環状アセタール側鎖を持つイナミドやシリルエーテル基、メトキシメチルエーテル基、ならびにアセチル基を有するイナミドを用いた場合でも問題なく反応が進行し、良好な収率で対応するカップリング体を得られることが分かった。

本反応は多彩な官能基を有するエナミド位置および立体選択的に合成することができる。そこでカップリングで生じてくるアリル位のメチン炭素の立体を制御すべく、ジアステレオ選択的の反応へと展開した。すなわち、市販のアミノ酸より容易に調製できる光学活性なオキサゾリジノン誘導体より、光学活性なイ

ナミドを合成し、先に開発した多成分連結反応を試みた。すると、オキサゾリジノン環上の置換基はニッケラサイクル形成に影響を与え、目的とするエナミド誘導体がジアステレオ選択的に得られてきた。そこでオキサゾリジノン環上の置換基の影響を調べるべく種々検討を行ったところ、オキサゾリジノン環上のメチル基を有するイナミドを用いると90% de以上の高いジアステレオ選択性を示すことが分かった。一方で、検討の結果アルデヒドの置換基もジアステレオ選択性に影響を与えることも判明し、アルデヒドとしてイソ吉草酸アルデヒドを用いると単一異性体のみを与えた。なお、本ジアステレオ選択的カップリング反応で得られたエナミドのアリル位のメチンの炭素は生成物の誘導化によって得られたジベンゼート体を用い、CD 励起子キラリティ法を用いて決定した。その結果、S体の立体構造をもつエナミドが選択的に生じてきたことが分かった。

最後に本多成分連結反応で得られたエナミド誘導体の有機合成への応用研究の一環として β -アミノ酸誘導体へ変換反応についての検討を行った。 γ -アシロキシエナミドは Ireland-Claisen 転位によって β -アミノ酸誘導体へ変換できることが知られている³⁾。そこで本三成分連結反応で得られた γ -シロキシエナミドからの β -アミノ酸誘導体の合成について検討を行った。まずのカップリング生成物のトリエチルシリル基を酸触媒にて脱保護した後、生じた水酸基の保護基をプロパノイル基へと変換し、得られた γ -アシロキシエナミドは Ireland を TMSCl 存在下 LHMDS と反応させて Ireland-Claisen 転位を行ったところ高い収率で対応する β -アミノ酸誘導体が中程度の選択性にて *anti* 体選択的に得られた。同様にこれまでの検討で得られたエナミド誘導体について反応を試みたところ、やはり良好な収率で *anti* 体選択的に β -アミノ酸誘導体を得られてきた。ここでアシル化に際し、プロパノイル基ではなく、嵩高いベンジル基を用いたところ、立体の選択性が劇的に向上し、いずれのエナミド誘導体を用いても完全に *anti* 体選択的に β -アミノ酸誘導体を得られてくることが分かった。

以上をまとめると、著者はニッケル触媒を用いたイナミド、アルデヒド、シランとのカップリング反応により γ -シロキシエナミドを位置及び立体選択的に合成することに成功した⁴⁾。またオキサゾリジノン環に置換基を持つキラルなイナミドを用い、ジアステレオメリックなニッケラサイクルを経由させることで、エナミド誘導体が光学活性体として生成することを見出した⁵⁾。さらに得られた γ -シロキシエナミド誘導体がアイルランドクライゼン転位反応を利用する事で β -アミノ酸誘導体の有用な前駆体となり得ること示した。以上のように著者の見いだしたイナミドをプラットフォームとした多成分連結反応は様々な基質で進行し、高い位置及び立体選択性を有することから新たな多官能性エナミドの合成法として期待できるものである。

References

- 1) (a) Takimoto, M.; Hiraga, Y.; Sato, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4543. (b) Sato, Y.; Sawaki, R.; Mori, M. *Organometallics* **2001**, *20*, 5510. (c) Sawaki, R.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1131. (d) Sato, Y.; Hinata, Y.; Seki, R.; Oonishi, Y.; Saito, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5597. (e) Saito, N.; Yamazaki, T.; Sato, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5073.
- 2) イナミドに関する総説: Hsung, R. P; Eds. *Tetrahedron Symposia-in-Print Number 118; Tetrahedron* **2006**, *62*, 3783-3938.
- 3) Ylloja, P. M.; Mosley, A. D.; Charlot, C. E.; Carbery, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1111.
- 4) Saito, N.; Katayama, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3829.
- 5) Saito, N.; Katayama, T.; Sato, Y. *Heterocycles* **2011**, *82*, 1811.

学位論文審査の要旨

主査	准教授	齋藤	望
副査	教授	佐藤	美洋
副査	教授	橋本	俊一
副査	准教授	穴田	仁洋

学位論文題名

ニッケル触媒による多成分連結反応を機軸とした 新規エナミド合成法の開発とその利用に関する研究

エナミドは有用生物活性化合物等に含まれる骨格であるとともに、不斉水素化などの基質としても頻用されることから、その効率的な構築法の開発は有機合成化学における重要な課題の1つである。現在までに様々なエナミド合成法が開発されてきたが、一般的に過酷な反応条件を必要とするため官能基許容性が低かったり、反応の位置及び立体選択性の制御に課題を残していた。これらを解決すべく、近年では遷移金属触媒を用いた比較的温和な条件下でのエナミド構築法が報告されるようになってきた。一方、アルキンの sp 炭素に直接窒素原子が結合したイナミドは、窒素原子上の非共有電子対を三重結合に非局在化できることから、電子豊富な極性を持ったアルキンとしてその反応性に注目されている。特に近年、エナミドの合成にイナミドからの変換を利用するアプローチも報告されるようになってきた。このような観点から著者は、遷移金属触媒存在下、イナミドをプラットフォームとする多成分連結反応によってエナミド類を位置及び立体選択的に合成できるのではないかと考えた。すなわち、ニッケル触媒存在下、イナミド、アルデヒド及びシランとの三成分連結反応によって γ -シロキシエナミド類を位置及び立体選択的に合成する新手法の開発とその利用に取り組み以下のような成果を挙げた。

第1章 イナミド、アルデヒド及びシランとの多成分連結反応の開発

著者はまず反応条件の最適化に取り組んだ結果、10 mol%の $Ni(cod)_2$ 、10 mol%の $IMes \cdot HCl$ 及び 12 mol%の KO^tBu から反応系中で調製したニッケル-NHC 配位子存在下、アルデヒド及びトリエチルシランの THF 溶液に、イナミドの THF 溶液を7時間かけて滴下することによって、高収率で γ -シロキシエナミド誘導体が位置及び立体選択的に得られることを明らかにした。この最適条件下で基質適用範囲を探るべく検討し、様々なイナミド及びアルデヒドが本反応に適用可能であり、対応する γ -シロキシエナミドが単一の位置及び立体異性体として得られることを見出した。また $IMes$ を配位子とした場

合に収率が低かった基質でも、イミダゾリジン型の SIMes を配位子に用いることによって収率の大幅な向上がみられることを明らかにした。さらに反応機構の考察を行い、密度汎関数法による計算化学的手法によって反応中間体であるニッケラサイクルの位置選択的な形成に関して重要な知見を得た。本反応は、 γ -シロキシエナミドの新しい合成法として利用されることが期待されている。

第2章 ジアステレオ選択的カップリング反応による γ -シロキシエナミドの不斉合成

著者は上の三成分連結反応において不斉補助基を有するキラルなイナミドを用いることにより、ジアステレオ選択的な不斉カップリング反応へと展開すべく検討を行った。アミノ酸より導かれたキラルなオキサゾリジノン由来のイナミドを用い様々に検討を行った結果、ジアステレオ選択性はオキサゾリジノン上の置換基の大きさによって変化することを見出し、オキサゾリジノン上の置換基がニッケラサイクルの形成に際し、大きな影響を与えることを明らかにした。特に、オキサゾリジノン上にメチル基を有するアラニン由来のイナミドを用いた場合に、最も高いジアステレオ選択性が発現することがわかった。またこのアラニン由来の不斉補助基を持つイナミドを用いると、様々なアルデヒド及びイナミドを用いた場合でも、高いジアステレオ選択性で γ -シロキシエナミド類が得られることが明らかになった。また、反応機構の考察を行い、ジアステレオ選択性発現機構について、実験結果を説明できる合理的なモデルを提唱した。

第3章 γ -シロキシエナミドの有機合成への応用

β -アミノ酸は医薬品、生体物質及び有用生物活性化化合物の構成ユニットとして広く見出される化合物であり、その効率的な合成法の開発もまた、有機合成化学において重要な課題の1つとである。著者は γ -シロキシエナミドから得られるアシロキシエナミドから Ireland-Claisen 転位を経由して、 α, β -2 置換 β -アミノ酸誘導体を合成すべく検討した。アシル部位としてプロパノイル基を持つエナミドを LiHMDS/TMSCl で処理したところ、Ireland-Claisen 転位が速やかに進行し、対応する β アミノ酸が収率良く生成することが分かった。しかし立体択性に関しては、2,3-*anti* 体が優先するものの、中程度にとどまった。一方、フェニルアセチル基を導入した基質を用いて同様の反応条件に付したところ、反応は完璧な立体選択性で進行し、2,3-*anti* 体のみが単一の立体異性体として生成することを見出した。

以上のように著者は、ニッケル触媒を用いたイナミド、アルデヒド及びシランの三成分連結反応に初めて成功し、 γ -シロキシエナミド類を位置及び立体選択的に合成する新手法を開発することができた。またそれらのエナミド類が Ireland-Claisen 転位による β -アミノ酸誘導体合成のための有用な前駆体となり得ることを明らかにした。本結果は、近年急速に発展しつつあるイナミドの化学において、新しい知見を与えたものである。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。