

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 11884 号
------	---------------

氏 名 山下 賢二

論文 題 目

A New Method for the Multiselective Addition Reaction of Organometallic Reagents to Carbonyl and Imino Compounds
(有機金属試薬を用いるカルボニル及びイミノ化合物への高次選択的付加反応の開発)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦

論文審査の結果の要旨

山下賢二君提出の論文「A New Method for the Multiselective Addition Reaction of Organometallic Reagents to Carbonyl and Imino Compounds (有機金属試薬を用いるカルボニル及びイミノ化合物への高次選択的付加反応の開発)」は有機亜鉛アート錯体及びリチウム(I)アセチリドのケチミン及びケトンへの高選択的付加反応を達成している。各章の概要は以下の通りである。

第1章では序論である。高次選択的な炭素-炭素結合形成反応は、複雑な天然物や医薬品などの有機化合物を合成する上で重要である。なかでも、有機金属試薬によるカルボニル及びイミノ化合物への付加反応は、最も直接的で簡便な炭素-炭素結合形成反応の1つである。既にアルデヒドやアルジミンのような高い反応性を有する基質に対する有機金属試薬を用いたアルキル付加反応は数多く開発されているが、ケトンやケチミン、 α -イミノエステルは嵩高く反応性が低いうえ、反応様式が多様なため、有機金属試薬を用いたアルキル付加反応は困難であり、未だにチャレンジングな研究課題である。これらの反応性の低い基質への反応を促進するためには、基質及び反応剤の両方を効率的に活性化する必要がある。古典的な有機金属試薬であるGrignard試薬、有機リチウム試薬、有機亜鉛試薬は会合しやすく、反応性の低い基質への適用が困難である。このような背景のもと、Grignard試薬及び有機リチウム試薬の会合状態を制御し、さらに同時に基質を活性化する新たな手法を開発した。これにより、これまで成し遂げられなかったケトン及び α -イミノエステルへの高次選択的付加反応に成功した。

第2章では、 α -ケチミノエステルへの位置及び立体選択的アルキル/アリール付加反応について述べている。光学活性な含窒素有機化合物のなかでも特に付加価値の高い光学活性 α -アミノ酸は、単体でも様々な生物活性を示すほか、医薬品・香料等のファインケミカルズ製造や材料製品の最重要原料・中間体のひとつである。こうした観点から α -イミノエステルは、天然型・非天然型 α -アミノ酸を始めとする様々な光学活性な含窒素有機化合物を効率的に合成する上で極めて有用な出発原料である。興味深いことに、 α -イミノエステルは極性転換を生じているため、イミノ炭素、イミノ窒素、カルボニル炭素という連続する3つの反応点が存在する。そのため、多様な分子変換が可能である。特に、安価で汎用性が高いGrignard反応剤を用いて、位置選択的なアルキル付加反応を行うことができれば、様々な α -アミノ酸誘導体の簡便かつ高効率な合成法となる。しかし実際には、位置選択性の制御は極めて困難で、Grignard反応剤を用いたイミノ炭素選択的アルキル付加反応に関する報告例は極めて少ない。山下君はこれまでほとんど例がないイミノ炭素選択的アルキル付加を目指し、当研究室で既に開発済みのケトンへの効率的かつ高化学選択的アルキル付加反応に有効であった高活性亜鉛(II)アート錯体に着目した。本亜鉛(II)アート錯体は、塩化亜鉛とGrignard反応剤から簡便に調製することができ、錯イオン化によってGrignard反応剤の会合を防ぐことができる。さらに、錯イオン化により得られる本亜鉛(II)アート錯体は高い求核性と高いLewis酸性を有している。つまり、反応剤(Grignard試薬)と基質とを同時に活性化することが可能となる。山下君は、本亜鉛(II)アート錯体を α -イミノエステルへの付加反応に用いれば、分離したアニオン部位([R₃Zn]⁻)がカチオン部位([MgX]⁺)の束縛を受けずに、最も活性化されたイミノ炭素に求核付加すると考えた。検討の結果、予想通り高イミノ炭素選択的に反応が進行することを見出した。特に、 β 、 γ -アルキニル- α -ケチミノエステルが、構造的な理由から極めて高い反応性を示し、様々なアルキル基の付加反応について、完璧な位置選択性制御と嵩高い光学活性エステルに基づく高ジアステレオ選択性制御を実現した。さらに得られた生成物は、E/Z選択的な部分還元や、立体選択的な環化反応により合成上有用な光学活性化合物へ変換した。

第3章では、 α -アルジミノエステルへの位置及び立体選択的アルキル/アリール付加反応について述べている。一般に反応性の低い α -ケチミノエステルとは対照的に、 α -アルジミノエステルは電子的及び立体的要因により極めて反応性が高い。それ故、 α -アルジミノエステルへの位置選択的アルキル付加の制御は困難である。一方、亜鉛(II)アート錯体は、 α -アルジミノエステルへのイミノ炭素選択的アルキル付加反応にも有効で、目的の生成物を高収率かつ高位置選択的に得ることに成功した。興味深いことにGrignard反応剤のみで反応を行うと、イミノ窒素選択的に反応が進行した。結果的に、塩化亜鉛の有無という極めて単純な違いにより、位置選択性の制御に成功した。また、得られた生成物は、合成上有用な光学活性ヘテロ環化合物や環状アミノ酸誘導体へと変換することができた。

第4章では、キラル大環状リチウム(I)ピナトレート触媒を用いるケトンへのエナンチオ選択的アルキル付加反応について述べている。プロパルギル基は、様々な化学変換が可能な有用な官能基である。特に、カルボニル化合物へのアルキル付加反応は、簡便にプロパルギル基を構築することができるため、様々な金属アセチリドを用いた反応開発がなされてきた。しかし、それらの多くはアルデヒドやアルジミンのような反応性

論文審査の結果の要旨

が高く、エナンチオ面の認識が容易な基質を対象としたものである。それに対して、嵩高く反応性が低いうえ、エナンチオ面識別が困難なケトンを対象とした例はほとんどない。実際反応性の低いケトンでは、反応性の低いアルキニル化剤では対応できない。そのため、ケトンには古典的だが高い反応性を持つリチウムアセチリドを使う必要がある。しかし、リチウムアセチリドは反応性が高い反面、エナンチオ制御は難しくなる。こうした理由から、リチウムアセチリドを用いる例は極めて限られている。2011年に中島らによって、リチウムアセチリドを用いる初めての不斉触媒的な例が報告されたが、長い反応時間(12時間)が必要であったり、嵩高いケトンには適応できない等の問題があった。これらの問題は、リチウムアセチリドの会合や触媒の会合により生じると考えられる。つまり、反応性向上とエナンチオ制御の両面から、会合を防ぐことは重要である。さらに、反応性の高いアルデヒドとは異なり、反応性の低いケトンでは会合を防ぐと同時に基質の活性化も必要となってくる。これらの問題を解決するために、大環状構造を有する新たなキラル大環状ピナトレート配位子を開発した。大環状構造により、触媒及び反応剤の会合を防ぎ、さらに基質と反応剤を効率的に環内に抱接することで反応を促進することが可能であると考えた。実際、対応するキラル大環状リチウム(I)ピナトレート触媒を用いてケトンのアルキニル付加反応を検討した結果、従来の非環状型リチウム(I)ピナトレート触媒よりも遥かに高い触媒活性を示し、僅か5分で目的の第3級プロパルギルアルコールを高収率かつ高エナンチオ選択的に与えた。興味深いことに、環サイズによって触媒活性は大きく異なることがわかった。これは、基質と反応剤の両方を環内に抱接する際に、適した環サイズを持つことが重要であることを示唆している。最後に、得られた生成物は、種々のヘテロ環化合物へと変換可能な有用なビルディングブロックである光学活性ホスホノアレンへと変換した。

最終章は結論を与えている。亜鉛(II)アート錯体によるGrignard反応剤の究極のアニオン活性化法及びキラル大環状リチウム(I)ピナトレート触媒によるリチウム(I)アセチリドの会合制御の手法は、反応剤のみならず基質も同時に活性化することができ、 α -イミノエステル及びケトンへの高次選択的付加反応を達成した。

以上のように本論文では亜鉛(II)アート錯体によるGrignard反応剤の究極のアニオン活性化法及びキラル大環状リチウム(I)ピナトレート触媒によるリチウム(I)アセチリドの会合制御の手法を開発している。これらの評価方法並びに得られた結果は複雑な有機化合物の精密合成への応用を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である山下賢二君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。