

氏名	芹澤 将和
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第983号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新規不斉源の開発と応用
論文審査委員(主査)	猪股 勝彦(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副査)	木下 英樹(自然科学研究科・教授), 宇梶 裕(自然科学研究科・教授), 千木 昌人(自然科学研究科・教授), 本田 光典(自然科学研究科・講師)

### Abstract

The development of practical and efficient methods for construction of chiral molecules is an essential part of programs to explore new medicinal and agrochemical agents. Our potentially effective design of asymmetric reactions is based on the use of chiral auxiliaries with multiple metal centers that operate cooperatively to control absolute stereochemistry. In the present work, novel *N*-sulfonylated (*S,S*)-2,3-diaminosuccinate-type chiral auxiliaries, which have the tartaric acid-like framework with sulfonamide group instead of hydroxy group, were synthesized from L-aspartic acid. The synthesized (*S,S*)-2,3-diaminosuccinate derivatives were applied to an asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxides to allyl alcohol to afford the corresponding optically active 2-isoxazolines with the enantioselectivity up to 73% ee. The enantiofacial differentiation was intriguingly opposite to that by using diisopropyl tartrate as a chiral auxiliary. Furthermore, the asymmetric addition of the zinc acetylide, prepared in situ from dimethylzinc and 1-alkynes, to a carbon-nitrogen double bond in  $\alpha$ -dinitrones was achieved by utilizing magnesium and zinc salts of dicyclohexyl (*R,R*)-tartrate to afford the corresponding optically active  $C_2$ -symmetric (*R,R*)-bis(hydroxylamine) derivatives, which are versatile building blocks for the chiral 1,2-diamino compounds, with enantioselectivities of 90% ee in the stoichiometric reaction and up to 84% ee in the catalytic reaction.

### 学位論文要旨

天然には、数多くの生理活性有機化合物が存在し、その多くは複数の不斉中心を含む光学活性体として存在する。これらの生理活性化合物の多くは、特定の立体化学を持つもののみが本来の生理活性を示すという立体特異性がある。従って、有用な生理活性を示す化合物をエナンチオ選択的に合成することは、有機合成化学の分野において、非常に重要な課題である。

当研究室ではこれまでに、複数の金属を用いることにより二つの反応剤の立体的相互作用を制御する複核キラル反応場の創生という新たな考え方にに基づき、両鏡像体ともに安価で入手容易な酒石酸エステルを不斉源として活用し、二つの水酸基を金属アルコキシドに誘導して構築した複核キラル反応場における不斉 1,3-双極子付加環化反応、不斉 Hetero Diels-Alder 反応、不斉求核付加反応等を開発し、対応する光学活性化合物が高エナンチオ選択的に得られることを見出している(Figure 1, A)。しかし、アルコキシド酸素がハードであること、もとになる水酸基の酸性度が低いことから、用いることができる金属はマグネシウムや亜鉛などの典型金属に限られていた。

本論文は、酒石酸エステルの水酸基をルイス塩基としてよりソフトな窒素官能基へ変換することにより、遷移金属などのソフトな金属に対しても適用可能な新規不斉源の開発とその不斉 1,3-双極子付加環化反応および触媒的不斉 Michael 付加反応等へ適用した結果

について述べたものである(Figure 1, B)。

この不斉源は、金属原子により近い窒素原子上に新たな置換基 R'を導入することができるため、従来の酒石酸エステルでは不可能だった新しい立体制御が実現できるものと期待した。そこでまず、窒素官能基としてスルホンアミドを選び、2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新しい不斉源の開発を行った。

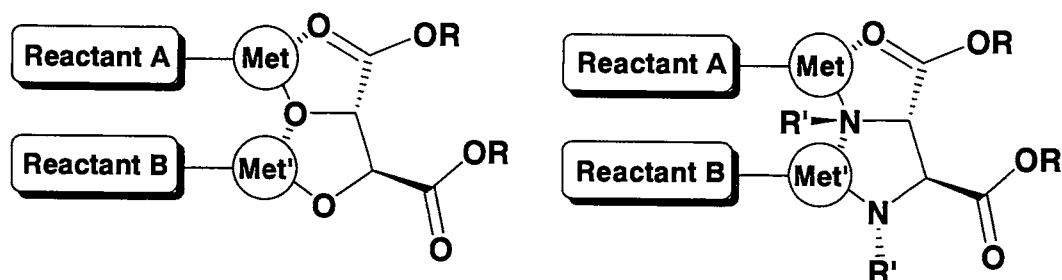
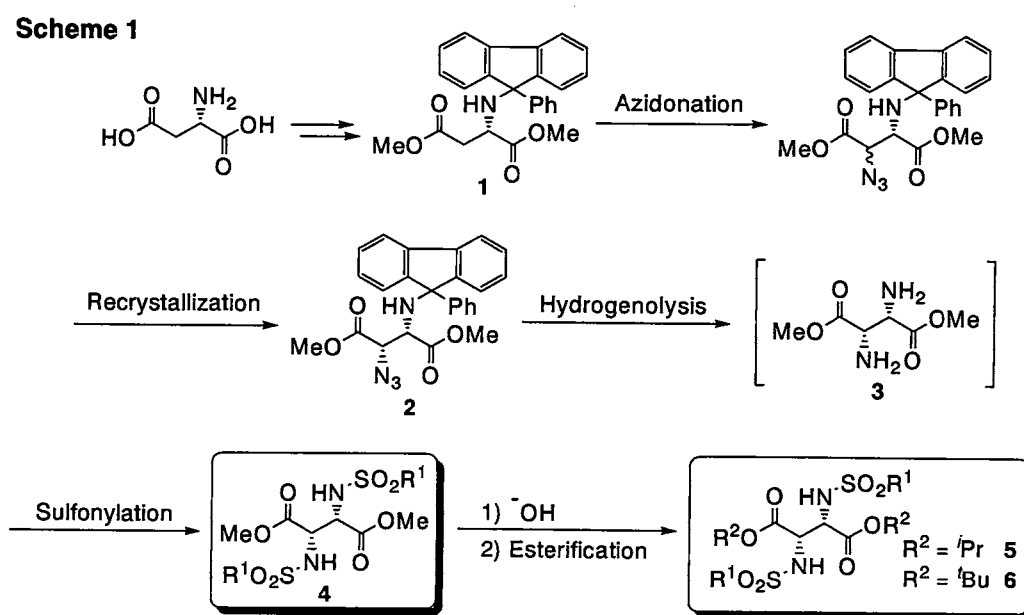


Figure 1 **A** (Met, Met' = Zn, Mg) **B** (Met, Met' = Zn, Mg, Other Metals)

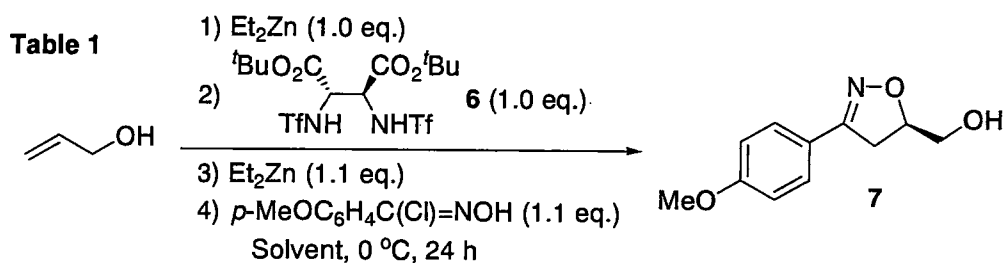
第1章では、L-アスパラギン酸を出発物質とした2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新規不斉源の合成を行った。まず3位への選択的アジ化を行うために、窒素上に立体的に嵩高い保護基を導入した **1** を合成した。次に3位のアジ化を行い、(2*S*,3*S*)体 **2** のアジド基の還元とアミノ基の脱保護を行い、(2*S*,3*S*)-2,3-ジアミノコハク酸エステルの基本骨格 **3** を構築した。アミノ基を種々のスルホンアミド基に変換し、目的とする2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新規不斉源 **4** を得ることができた(Scheme 1)。エステル部位の変換は、アルカリ加水分解後、再度エステル化することにより、メチルエステルよりも立体的に嵩高い *t*Pr エステル **5**、*t*Bu エステル **6** を有する不斉源をそれぞれ合成した。アルカリ加水分解時におけるラセミ化が懸念されたが、光学的に純粋な2,3-ジアミノコハク酸エステル誘導体が得られた。これはスルホンアミドの窒素上水素が酸性であるため、脱プロトンが速やかに進行することにより抑制されたためと考えられる。



第2章では、合成した2,3-ジアミノコハク酸誘導体 **4-6** の不斉誘起能力を調べるために、当研究室で開発した金属として亜鉛を活用するアリルアルコールとニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応へ適用し、酒石酸エステルを不斉源として用いた場合と比較検討した。

まず、不斉源の各置換基がエナンチオ選択性に及ぼす影響について検討したところ、エステル置換基は立体的に嵩高い *t*Bu エステル **6**、スルホンアミド部位の置換基は、より電子吸引的なトリフルオロメタンスルホニル(Tf)基(**6**, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>)を用いると最も良好な結果が得られた。不斉源のスルホンアミド部位に、Tf 基を導入すると良い結果が得られたことについては、Tf 基がより強力な電子吸引基であるため、金属のルイス酸性度が上がり、ニトリルオキシドなどがより配位しやすくなったため、より効果的な立体制御が可能となったためと考えられる。

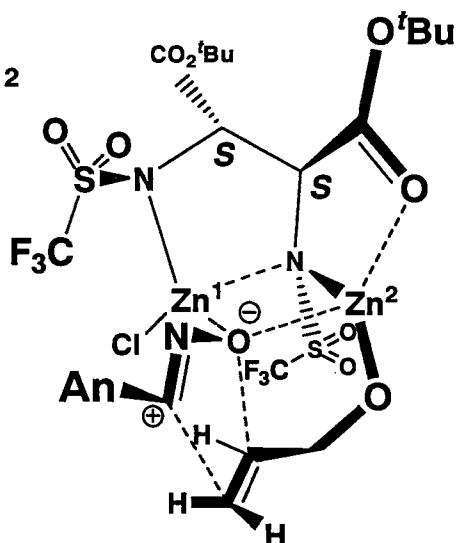
続いて、Tf 基を導入した不斉源(**6**, R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>)を用いて溶媒の検討を行った(Table 1)。その結果、トルエンの場合に良好な結果が得られたが、不斉源の溶解度が低いという欠点があった(Entry 6)。そこで、エーテル系溶媒を少量添加して反応を行うと、不斉源の溶解度が増大し、特に配位力の弱い *t*BuOMe を用いた場合、65% ee でイソオキサゾリン **7** を得ることができた(Entry 7)。溶媒としてトルエン以外の種々の芳香族炭化水素を検討した結果、エチルベンゼンを用いた場合 73% ee までエナンチオ選択性が向上した(Entry 8)。本反応は、反応スケールを大きくするとエナンチオ選択性が低下し、再現性に問題があったが、モレキュラーシーブ 3A の添加や、ヒドロキシルモイルクロリドの溶液を予め 0 °C に冷却してから加えることにより、湿気や冷却効率の違いによる影響を軽減し、小さいスケールの場合とほぼ遜色ない結果を得ることができるようになった。



Entry	Solvent	Yield of <b>7</b> /%	ee/%
1	CHCl <sub>3</sub>	67	50
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56	45
3	THF	24	1
4	Et <sub>2</sub> O	31	28
5	<i>t</i> BuOMe	67	33
6	Toluene	49	52
7	Toluene/ <i>t</i> BuOMe = 13/1	63	65
8	Ethylbenzene/ <i>t</i> BuOMe = 13/1	73	73

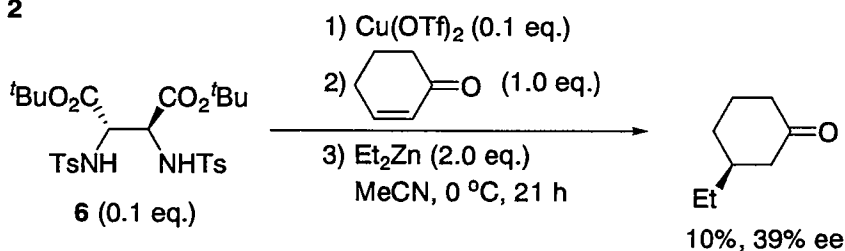
大変興味深いことに、不斉源と生成物の立体化学的關係は、酒石酸エステルを不斉源に用いた場合と逆の關係になることが明らかとなった。分子模型を用いて本不斉 1,3-双極子付加環化反応の遷移状態について考察し、本反応の遷移状態は酒石酸エステルの場合と類似した複核キラル反応場を構築すると推測した(Figure 2)。立体選択性の逆転については、酒石酸エステルには存在しない窒素上の置換基の影響により、キラル錯体中に存在する 2 つの亜鉛の環境が酒石酸エステルの場合とは異なるためと考えた。

Figure 2



一方、酒石酸エステルの水酸基をルイス塩基としてよりソフトな窒素官能基に変換した不斉源の特長を活かし、その有用性をより高めるために、当初の目的である、よりソフトな遷移金属を用いた触媒的不斉反応への適用を目指し、遷移金属を用いた触媒的不斉 Michael 付加への適用を試みた。その結果、遷移金属の塩としてトリフルオロメタンスルホン酸銅(II)を用いたジエチル亜鉛の 2-シクロヘキセン-1-オンへの不斉 Michael 付加反応において 39% ee と比較的良い結果が得られた(Scheme 2)。収率が低いなどの問題が残されているが、種々検討を重ねることにより、光学収率の改善が図れるものと考えられる。

Scheme 2



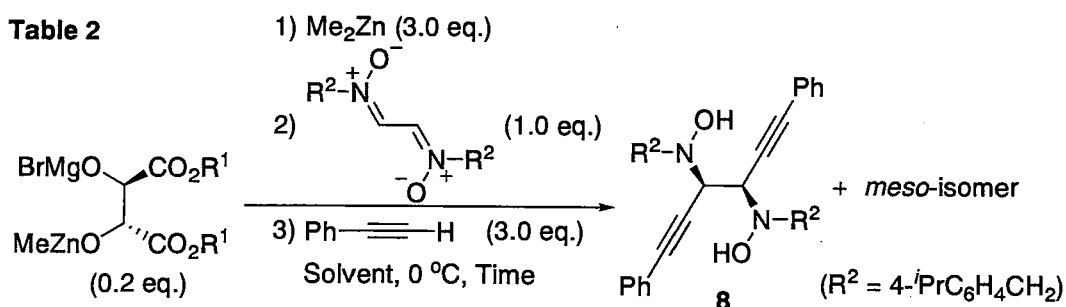
第 3 章では、2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格の合成について、より効率的で、種々の光学活性 1,2-ジアミン骨格の構築にも柔軟に応用可能な新手法の開発を目指した。基質として  $\alpha$ -ジニトロンを用い、当研究室で見出された酒石酸エステルを不斉源として活用する鎖状ニトロンへの不斉アルキニル化反応を適用し、触媒的不斉ジアルキニル化反応による光学活性  $C_2$  対称 1,2-ビス(ヒドロキシルアミン)の合成を検討した。生成物のアルキン部位は、酸化的に開裂することによりカルボン酸に変換可能であり、2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格をはじめ様々なキラルジアミン骨格の前駆体として有用である。






反応は、最初に不斉源となる酒石酸エステルの金属塩を反応系内で調製後、ジメチル亜鉛、 $\alpha$ -ジニトロン、フェニルアセチレンの順で試薬を加え、0 °C で攪拌して反応を行った。 $\alpha$ -ジニトロンの溶解性は非常に低いため、固体のまま反応系内に加え、ニトロンが懸濁した状態で反応を行い、反応の進行とともに徐々に溶解させて行った。

まず、不斉源となる酒石酸エステルの金属塩のアルコキシド金属、およびエステル部位の検討を行ったところ、アルコキシド金属としては臭化マグネシウム、メチル亜鉛塩とすると、良好な収率、エナンチオ選択性で目的とする光学活性なビス(ヒドロキシルアミン) **8** が得られることがわかった。不斉源のエステル部位は 2 級アルコール由来のエステルが

良い傾向にあり、シクロヘキシルエステルの場合に 70% ee と最も良い光学純度で生成物が得られた (Table 2, Entry 5)。反応条件の検討を行ったところ溶媒による影響が大きく、鎖状のエーテル系溶媒が良い傾向にあり、特に嵩高く配位力の弱い *t*-ブチルメチルエーテル中で反応を行った場合、84% ee で付加生成物 **8** が得られた (Entry 7)。本反応は、エナンチオ選択性の再現性に問題があることがわかったが、酒石酸エステルの金属塩を調製する際、酒石酸エステルに対して小過剰の Grignard 試薬を用いることにより、再現性良く高エナンチオ選択的に生成物 **8** を得ることができた (Entry 8)。小過剰の Grignard 試薬を用いると再現性が良くなる理由として、不斉金属触媒の金属交換を抑制し、反応に不都合なビス亜鉛塩の生成を抑えていることが考えられる。

**Table 2**



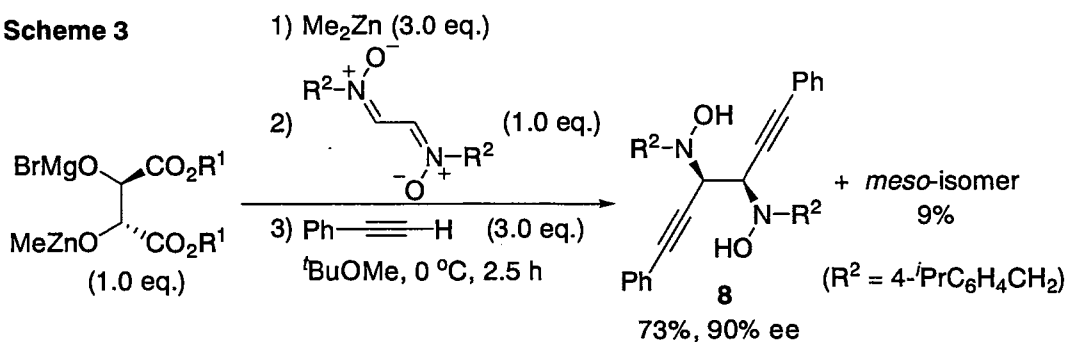
Entry	R <sup>1</sup>	Solvent	Time/h	Yield of <b>8</b> /%	ee/%	Yield of <i>meso</i> /%
1 <sup>a</sup> )	Et	Toluene	5	75	12	>3
2 <sup>a</sup> )	<sup>i</sup> Pr	Toluene	5	81	59	>3
3 <sup>a</sup> )	<sup>t</sup> Bu	Toluene	5	69	9	>4
4 <sup>a</sup> )		Toluene	5	74	51	>3
5 <sup>a</sup> )		Toluene	4	73	70	12
6 <sup>a</sup> )		Et <sub>2</sub> O	3	73	83	11
7 <sup>a</sup> )		<sup>t</sup> BuOMe	3	75	<b>84</b>	13
8 <sup>b</sup> )		<sup>t</sup> BuOMe	3	73	<b>81</b>	12

a) 0.20 Molar amount of <sup>n</sup>BuMgBr was used for the preparation of metal salt of dicyclohexyl (*R,R*)-tartrate.

b) 0.26 Molar amount of <sup>n</sup>BuMgBr was used for the preparation of metal salt of dicyclohexyl (*R,R*)-tartrate.

また、不斉源を化学量論量用いて反応を行い触媒的反応と比較したところ、90% ee と非常に高い光学純度で生成物を得ることができ、高エナンチオ選択的にアルキニル化反応が進行する不斉反応場が構築されていることを確認できた (Scheme 3)。触媒的反応においても基質と生成物の交換をより効率的に行うことにより、エナンチオ選択性の更なる向上が期待できものと考えられる。

Scheme 3



反応の経時変化を観察したところ、反応の初期段階では反応が非常に遅く、本反応には誘導期が存在することが明らかとなった。またエナンチオ選択性は、反応の初期に比べ後期のほうが高く、有意な差が認められた。この結果は、生成物と不斉源が反応系内で新たな複合体を形成し、より高選択的な不斉反応場が構築されている可能性を示唆するものであり、生成物類似の添加剤を用いることによりエナンチオ選択性の向上が期待された。また反応を途中で停止した場合、モノ付加体が単離される可能性があったが、実際には検出されず、2回のアルキニル化反応が連続的に速やかに進行していることを示唆するものとなった。

そこで生成物類似化合物を添加して反応を行ったところ、エナンチオ選択性が僅かに向上したが、大きな変化はなかった。経時変化の観察から、エナンチオ選択性が反応の進行とともに向上する傾向が見られることから、添加剤についてより詳細な検討を行うことにより、エナンチオ選択性のさらなる向上が可能であると考えられる。

生成物の絶対立体配置の決定は、光学活性な付加生成物に(1*S*,3*R*)-カンファン酸クロリドを反応させ、ジアステレオマーに変換した後、主ジアステレオマーを再結晶により分離精製し、得られた単結晶のX線結晶構造解析により本反応の付加生成物の絶対立体配置は(*R,R*)であると決定した。これらの実験結果と分子模型を用い、本反応の遷移状態の考察を行い、本不斉ジアルキニル化反応は、酒石酸エステルの  $C_2$  対称の特長を活かし、連続的かつ効率的に進行しているものと推測した。今後、NMR測定、X線結晶構造解析等の様々な解析手段を用いて遷移状態を解明することにより、より高エナンチオ選択的な触媒的不斉求核付加反応の構築が可能になると期待できる。

以上述べたように、本研究で開発した2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新規不斉源は、各官能基を比較的自由に交換できる構造的な柔軟性を有し、新規な不斉反応場の構築に活用することが可能であることから、高効率的な不斉合成反応開発の飛躍的な発展への可能性を示すものと考えられる。

## 学位論文審査結果の要旨

本学位論文に対して、各審査委員が参考論文等の関連資料を含めた予備審査を行い、さらに平成20年2月6日の口頭発表における質疑応答（最終試験に代える）の結果を踏まえ、同日開催された審査委員会において以下の通り判定した。

本論文は、当該研究室において開発された酒石酸エステルを不斉源として用いる「複核キラル反応場の創生」という概念に基づいた不斉合成反応をさらに発展させることを目指して、酒石酸エステルの水酸基をルイス塩基としてよりソフトな窒素官能基に変換した2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格を有する新規不斉源の開発とその応用について述べたものである。即ち、L-アスパラギン酸を出発物質とする2,3-ジアミノコハク酸エステル型不斉源の合成法を開発し、ニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応に適用して、酒石酸エステルの場合とは逆の立体化学を有する光学活性2-イソオキサゾリンの合成に成功するなど注目すべき成果をあげた。また、より効率的な2,3-ジアミノコハク酸エステル骨格構築法の開発を目指して、 $\alpha$ -ジニトロンへの亜鉛アセチリドの不斉求核付加反応について検討し、対応する光学活性 $C_2$ 対称1,2-ビス(ヒドロキシルアミン)を90% eeで得ることに成功するなど、不斉合成反応開発の分野で注目すべき成果をあげた。これらの成果は、博士(理学)の学位を与えるに充分値するものと判定した。