

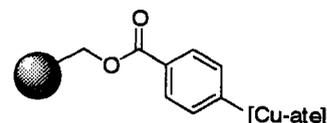
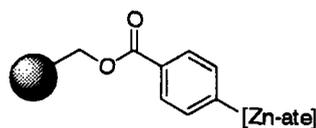
高分子固定化有機金属の調製と選択的変換反応

著者	小峰 隆史
号	305
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/15546

論文内容要旨

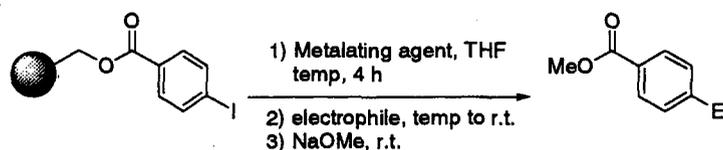
固相合成反応は、有機合成の有力な手法として、古くから研究されてきたが、主としてペプチドや核酸の合成に利用され、最近まで一般の小分子の合成には、あまり用いられていなかった。固相合成は液相反応と異なり、反応のスケールが限られており、また反応のモニターが容易ではないなどの制約があるものの、液相反応では見られない次のような優れた特性をもっている。1) 過剰の試薬、副生成物の容易な除去、2) “Pseudo-dilution phenomena”を示す反応環境、3) 基質を固定化することによる化学選択性の向上、4) 毒性、有害反応剤の固定、5) “Micro-reactor”としての機能。特に最近、メディシナルケミストリーを支援する技術として、マイクロリアクターとしての特性を活用するライブラリーの構築が注目されており、ペプチド以外のヘテロ環化合物などの一般の小分子の固相合成に対する興味が高まっている。しかし、固相上における有機合成反応は、液相反応に比べ、その例がまだ極めて少なく、その特性を十分に発揮できる段階には至っていない。特に、有機金属を用いる反応においては、その基礎的なメタル化反応の検討から始める必要がある。そこで

で、私は、ポリマー担体上に固定された化合物の新しい選択的なメタル反応



を検討するとともに、そのメタル化合物の反応性を明らかにすることにした。

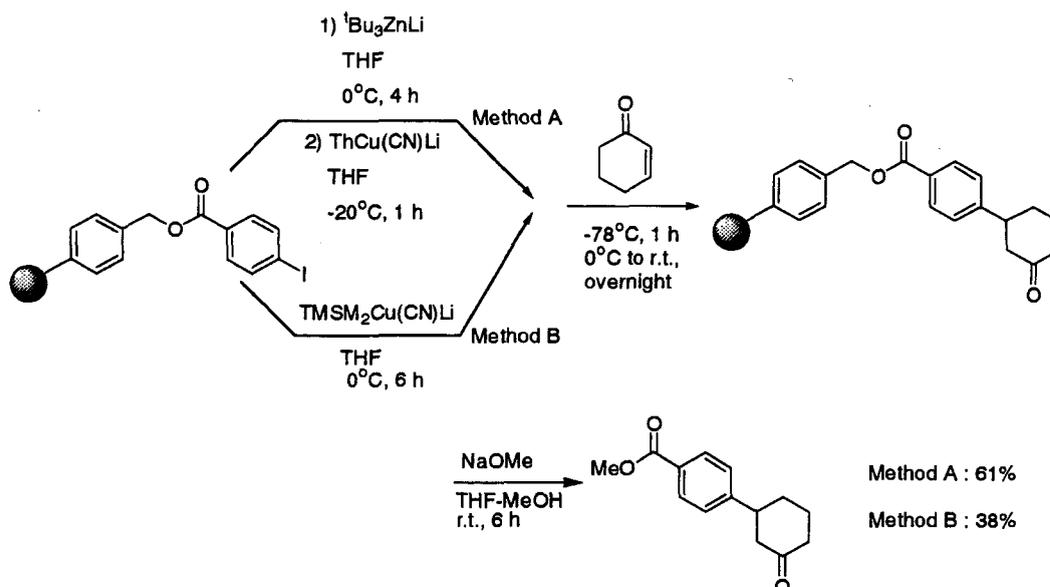
Merrifield resin とヨード安息香酸から容易に調製できる固相化ヨードエステル体を用いて、メタル化反応を検討した。まず、低温下でのリチオ化反応について種々検討したが、液相の反応とは異なり、ハロゲン—リチウム交換反応は円滑に進行せず、過剰の試薬を用いても切り出しにより、ヨードエステル体を回収するにとどまった。そこで、亜鉛アート錯体を用いて反応を行ったところ、ハロゲン—亜鉛交換反応が円滑に進行した。試薬としては、 Bu_3ZnLi を用いたが、過剰の試薬を使わずに反応は完結した。このメタル化の反応条件を検討したところ、 -78°C でもメタル化は進行するが、 0°C 、4時間が最も良い結果を与えた。親電子剤としては、ベンズアルデヒド以外にも、アルキルハライドを用いてアルキル化を行ったところ、液相反応の場合とほぼ同様の反応性を示すことが明らかとなった。固相からの基質の切り出しには、THF-MeOH 中の NaOMe で処理する方法が有効であった。



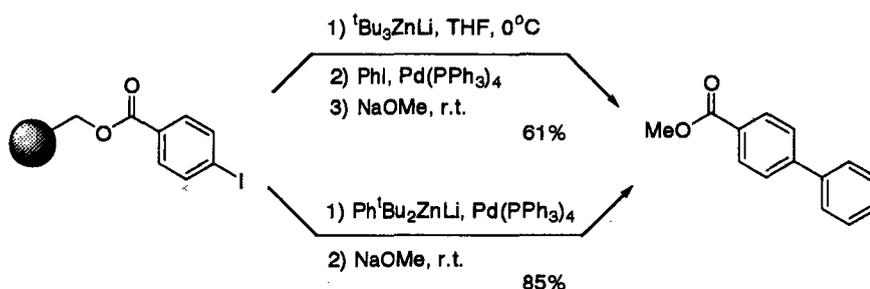
Entry	Metalating agent	Temp ($^\circ\text{C}$)	Electrophile	E	Yield (%)
1	$^n\text{BuLi}$ or $^t\text{BuLi}$	-78	PhCHO	CH(OH)Ph	0
2	$^t\text{Bu}_3\text{ZnLi}$	0	PhCHO	CH(OH)Ph	89
3	$^t\text{Bu}_3\text{ZnLi}$	0	MeI	Me	87
4	$^t\text{Bu}_3\text{ZnLi}$	0	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	45

また、この固相ハロゲン—亜鉛交換反応は、脂肪族ハライドであるヨード酢酸エステル体を用いても進行し、ヒドロキシエステル体を43%の収率で得ることが出来た。

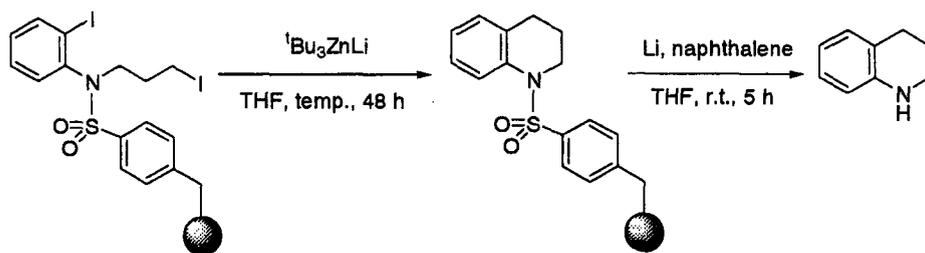
この $t\text{-Bu}_3\text{ZnLi}$ を利用したハロゲン—亜鉛交換反応により得られる固相担体上の亜鉛アート錯体は、銅アート錯体に変換することで、2-シクロヘキセノンへの1,4-付加反応が、61%の収率で進行した。一方、 $\text{TMSM}_2\text{Cu(CN)Li}$ を用いて固相上に直接、銅アート錯体を調製した場合には38%と低収率に留まったことから固相合成反応におけるハロゲン—金属交換反応の試薬としては亜鉛アート錯体のほうが優れていることが明らかとなった。



また、この固相上の亜鉛アート錯体はパラジウム触媒存在下、芳香族ヨード体とのカップリング反応が円滑に進行することがわかった。



また、もう一つのアプローチとして固相担体上での閉環反応を検討した。まず4-トルエンシルホニルクロライドが担持されたビーズに2-ヨードアニリンを作用させ、ついで1,3-ジヨードプロパンを作用させて閉環反応の基質を調製した。この固定化されたジヨード体に $t\text{-Bu}_3\text{ZnLi}$ を用いてハロゲン—金属交換反応を行い、固相上に亜鉛アート錯体を調製しアルキル側鎖への分子内環化反応を行ったところ、亜鉛アート錯体を5当量用いて、 0°C で48時間反応を行い、次いでトシル基の脱保護を行った時に53%と最も良い収率で1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを得ることが出来た。しかしながら、同条件下、7員環、8員環における環化反応は進行しなかった。また、固相担体との結合にエステル結合を利用した場合には閉環反応は進行するものの低収率に留まった。



Entry	Zincate (eq.)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	2.2	0	17
2	5	0	53
3	5	-20	50
4	10	0	43

(overall yields)

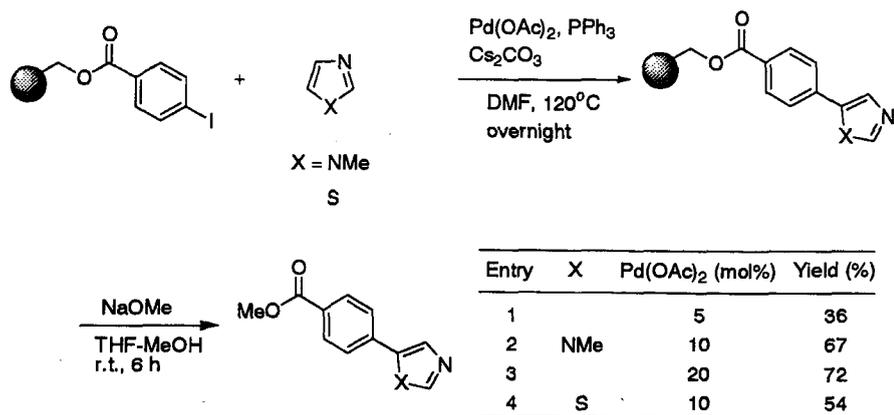
以上のように、アート錯体、特に亜鉛アート錯体は固相におけるハロゲン—メタル交換反応のためのメタル化剤として有効であることが判明した。生成する固相担体上の亜鉛アート錯体は、液相反応と比べ安定と考えられ、選択的な炭素—炭素結合生成反応に広く活用し得るものと考えられる。

固相合成の特性であるマイクロリアクターの概念は、近年急速に研究されているコンビナトリアルケミストリーの基盤技術となっている。一方で、擬似的な高度希釈効果は反応場としての有効性を示すものと考えられる。そこで、更なる固相担体を用いた選択的な炭素—炭素結合生成反応のアプローチとして、この固相合成の特性である擬似的な高度希釈効果を利用することにした。上述の擬似的な高度希釈効果は、基質が固相に担持してあるため、お互いが物理的な制約を受け、接近し難くなる特性である。この特性を利用することにより、従来の液相反応よりも選択性の向上や副反応の制御などが期待できる。

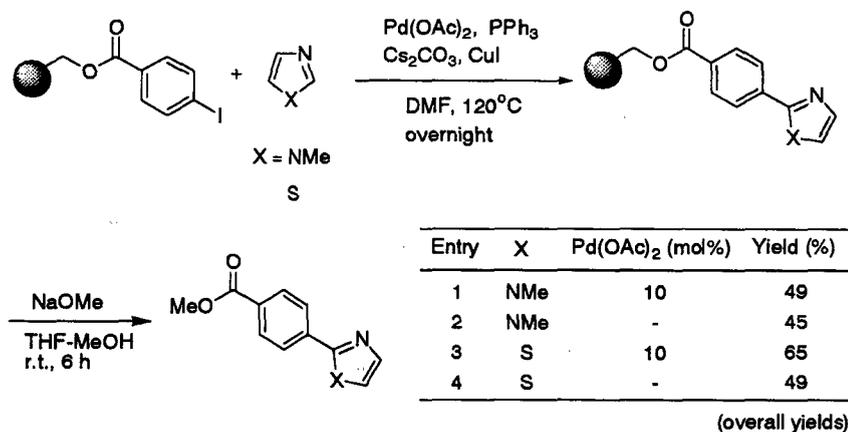
そこで私は、この特性に着目し、液相反応では選択性の低い1,3-アゾールの2位、5位の選択的なカップリング反応を検討することにした。液相反応における1,3-アゾール化合物のカップリング反応は三浦らによって報告されている。しかし、この反応においては2,5-ビスアリアル体が副生してくる問題点を残している。

しかしながら、この反応も上述のような固相合成の特性を利用すれば、条件により1,3-アゾール化合物の2位、5位にそれぞれ選択的にカップリング反応が進行し、ビスアリアル体の副生を抑制できるものと考え検討を行った。

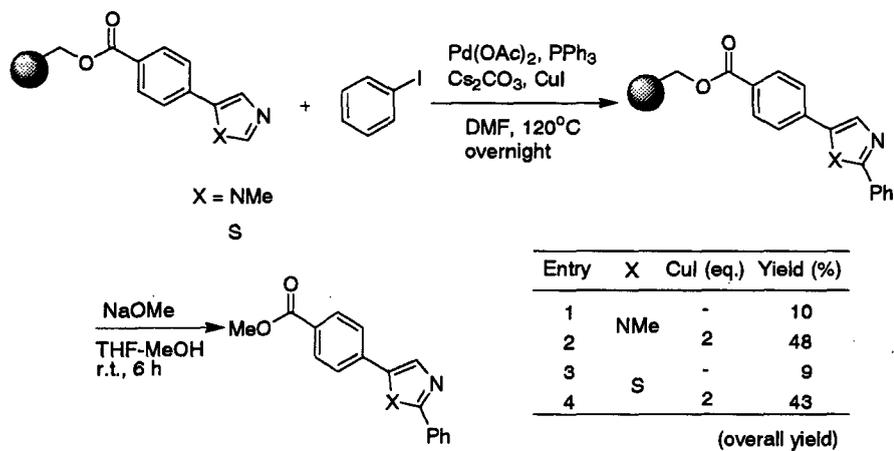
まず基質としては、先に用いた固相化ヨードエステル体を利用し、1,3-アゾール化合物として*N*-メチルイミダゾールを用いてカップリング反応を行った。その後 NaOMe を用いて切り出し反応を行ったところ、目的とする5位カップリング生成物を、Pd(OAc)₂を20 mmol%用いたときに72%と最も良い結果を得たが、10 mmol%用いた場合も、67%と同等の結果が得られた。そこで、Pd(OAc)₂を10 mmol%用いてチアゾールのカップリング反応を行ったところ、目的の5位カップリング生成物を54%の収率で得ることができた。また、Pd(OAc)₂の触媒量を増加させても2,5位ビスカップリング生成物の副生は確認できなかった。



続く、2位のカップリング反応については、5位のカップリング条件に CuI を加えて反応を行ったところ、*N*-メチルイミダゾール、チアゾールどちらの場合も目的の2位カップリング生成物を得ることができた。



アゾール化合物の5位ならびに2位の連続的な非対称アリール化反応は円滑に進行し良好な結果を得た。これは、固相反応の反応場としての有効性を示すものと考えられる。



今後、固相反応は有機合成において、コンベンショナルな手法の一つとして広く用いられることが予想され、本反応は其中で固相有機金属化学の有効性を示すものと考えられる。

審査結果の要旨

固相合成は、有機合成の有力な手法として、古くから研究されてきたが、主としてペプチドや核酸の合成に利用され、最近まで一般の小分子の合成には、あまり用いられていなかった。固相合成は液相と異なり、反応のスケールが限られており、また反応のモニターが容易ではないなどの制約があるものの、液相では見られない様々な優れた特性も有している。

特に最近、メディシナルケミストリーを支援する技術として、マイクロリアクターとしての特性を活用するライブラリーの構築が注目されており、ペプチド以外のヘテロ環化合物などの小分子の固相合成に対する興味が高まっている。しかし、固相上における有機合成は、液相に比べ、その例がまだ極めて少なく、その特性を十分に発揮できる段階には至っていない。特に著者は、有機金属を用いる反応においては、その基礎的なメタル化の検討から始める必要があるとの認識に立ち、ポリマー担体上に固定された化合物の新しい選択的なメタル化を発見し、そのメタル化合物の反応性を明らかにすることを目的として、研究を開始した。

著者はまず、Merrifield resin とヨード安息香酸から調製した固相化ヨードエステル体を低温下でのリチオ化が円滑に進行しないことを見出し、次いで Bu_3ZnLi を用いるハロゲン—亜鉛交換による亜鉛アート錯体の調製に成功し、これが親電子剤と反応することを明らかにした。固相からの基質の切り出しには、THF-MeOH 中の NaOMe で処理する方法が有効であることも見出した。この固相担体上の亜鉛アート錯体は、銅アート錯体に変換することで、2-シクロヘキセノンへの1,4-付加が進行することも明らかにした。

続いて著者は、4-トルエンスルホニルクロライドが担持されたビーズに2-ヨードアニリンを、次いで1,3-ジヨードプロパンを作用させて調製した基質に Bu_3ZnLi を用いてハロゲン—メタル交換を行い、アルキル側鎖への分子内環化を行い、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの固相合成に成功した。

更に固相担体を用いた選択的な炭素—炭素結合生成のアプローチとして、この固相合成の特性である擬似的な高度希釈効果の利用を図った。基質として固相化ヨードエステル体を、1,3-アゾール化合物として *N*-メチルイミダゾールを用いてパラジウム触媒カップリングを行い、NaOMe を用いて切り出して、目的とする5位カップリング生成物が得られることを見出した。引き続き2位へのカップリングは CuI を用いることで達成し、アゾールの5位及び2位への連続的非対称アリール化に成功した。

このように、本論文は、有機金属化学を固相合成に展開し、ヘテロ環化合物合成の有効な手法の発見と共に、今後の医薬品開発研究の基礎となる研究成果を詳細に論述しており、博士（薬学）の学位論文として合格と認められる。