

論文の内容の要旨

論文題目 炭素 炭素結合生成反応による不斉四置換炭素の新規触媒的構築法の開発

氏名 船橋 憲

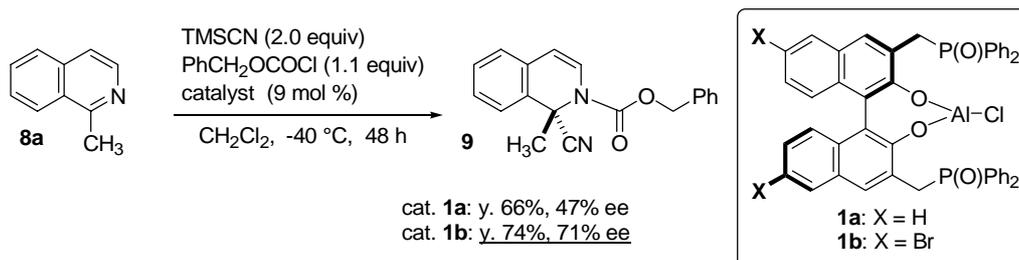
1 位置換イソキノリン類の触媒的不斉 Reissert 型反応の開発と応用

(1) 触媒的不斉 Reissert 型反応の開発

Reissert 型反応は、キノリンやイソキノリンといった含窒素芳香族複素環と、酸クロライド、及びシアニド等の求核剤との三成分反応であり、複素環と求核剤の組み合わせに由来する多種多様な生成物は、天然物や医薬活性化合物合成に広く応用することができる。私は、イソキノリンを基質とした触媒的不斉 Reissert 型反応の開発を試みた。

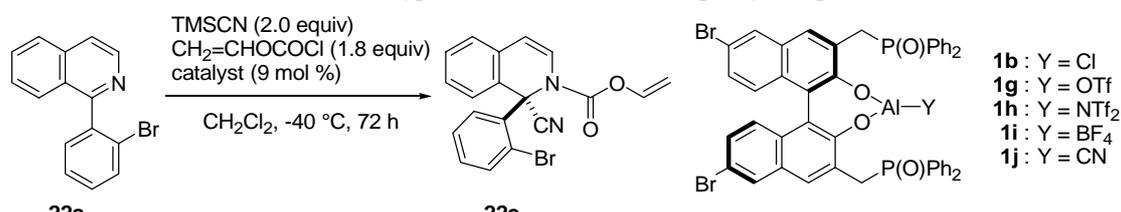
報告されていた Shibasaki らの研究を踏まえ、触媒 **1a** を用いた反応系を基礎として、まず、触媒のルイス酸性を高め、反応性を高める戦略を立てた。ルイス酸性を高めることで、反応性を向上させるとともに、ルイス酸と基質の配位距離を短くすることで、基質をより強い不斉場に引き込み、不斉選択性も同時に向上させることができると考えた。ピナフチルの 6,6' 位に臭素を導入してアルミニウムのルイス酸性を高めた触媒 **1b** を合成し、反応に付したところ、収率 74%、71% ee を得た。

Scheme 1. Reissert-Type Reaction of 1-Methylisoquinoline with Catalyst **1b**



続いて、よりかさ高い置換基を有する 1-(2-bromophenyl)isoquinoline(**22a**)への応用を検討した。触媒 **1b** (9 mol %)存在下、phenyl chloroformate (1.1 equiv)及び TMSCN (2.0 equiv)を用いて Reissert 型反応に付したが、反応性、選択性ともに低くとどまった(y. 49%, 33% ee.)。phenyl chloroformate に代えて、vinyl chloroformate を用いると、選択性は改善されたものの、依然 70% ee であった。そこで、触媒のルイス酸性を高める戦略を再度検討し、強酸の共役塩基をカウンターイオンとすることとした。触媒のルイス酸性をさらに高めると同時に遷移状態での立体障害を緩和することで、基質の中心金属への配位が強化されて、反応性、選択性とも向上すると期待される。触媒 **1g** – **i** を調製し反応に付したところ、**1g**、**1h** で反応性・選択性とも高くなり、特に(CH₃)₃Al と TfOH から調製した触媒 **1g** では 98% ee を得ることに成功した(Table 1, entry 2)。なお、シアニドをカウンターイオンとする触媒 **1j** では低い選択性を与えたことから、本反応はアルミニウムシアニドを反応活性種とはしないと考えられる。

Table 1. Counterion Effect in the Reissert-Type Reaction of 1-(2-Bromophenyl)isoquinoline



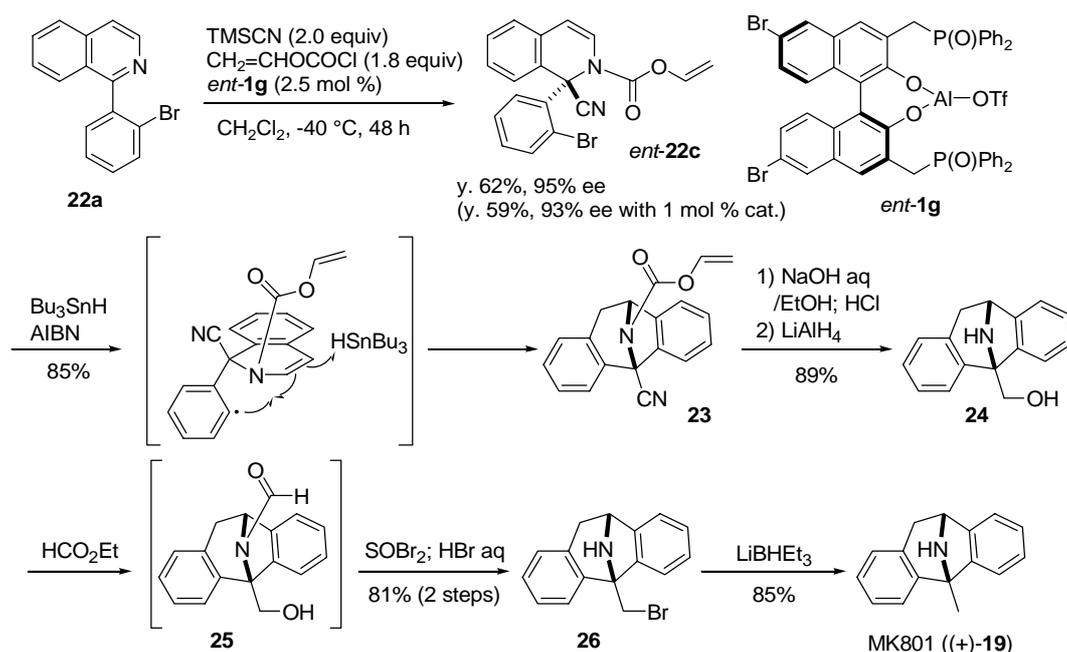
entry	catalyst	Y	yield (%)	ee (%)
1	1a	Cl	53	73
2	1g	OTf	63	98
3	1h	NTf ₂	55	88
4	1i	BF ₄	58	31
5	1j	CN	73	65

(2) MK801 の触媒的不斉合成への応用

MK801 ((+)-**19**)は、Merck 社によって開発された NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型受容体の非競合型アンタゴニストである。本化合物の合成については、これまでは、ラセミ体の合成後に光学分割により光学活性体を得るルートが数例あるのみで、筆者の知る限りでは不斉合成は報告されていない。MK801 はテトラヒドロイソキノリン骨格を有しており、その骨格上にある不斉四置換炭素は、1 位置換イソキノリンを基質とする触媒的不斉 Reissert 型反応によって構築することが可能である。

1g を触媒として 1-(2-bromophenyl)isoquinoline を不斉 Reissert 型反応に付すと、収率 62%、95% ee で成績体 **22c** を得た。MK801 の合成は、続いて 環化反応、シアノ基からメチル基への変換で完結する。Reissert 成績体から 6 段階、収率 52% で合成することに成功した(Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of (+)-MK801



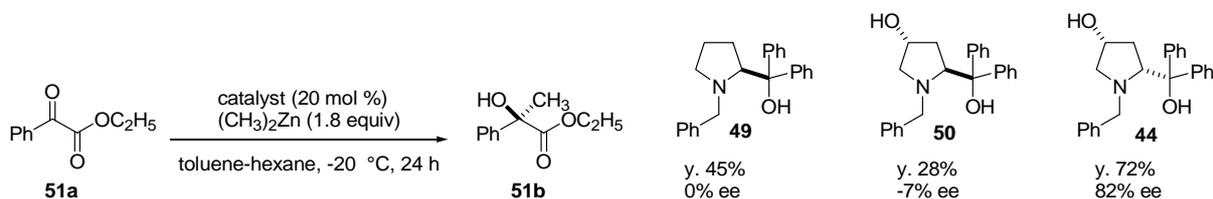
・ α -ケトエステルに対する $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ の触媒的不斉付加反応の開発

(1) 多中心戦略に基づく新規不斉触媒の開発

アルデヒドへのジアルキル亜鉛の不斉付加反応としては、野依らのグループが開発したDAIBが著名であり、MITのFuらのグループにより、DAIBは、ケトンに対する $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$ の不斉付加反応にも適用できることが報告されている。しかし、 α -ケトエステルを基質とすると、不斉選択性はほとんど得られないことが知られている。

44の他、立体配置等が異なる類縁体49及び50を用いて、触媒の基本構造の検討を行った(Scheme 3)。49や50では反応性も低く、ほぼラセミ体の成績体を得られたが、44を用いたときは、期待通り高い選択性が得られた(82% ee)。触媒量を20mol%から10mol%に落とすと選択性が低下したが(53% ee)、 $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ を緩除に加えることで83% eeを保つことができた。

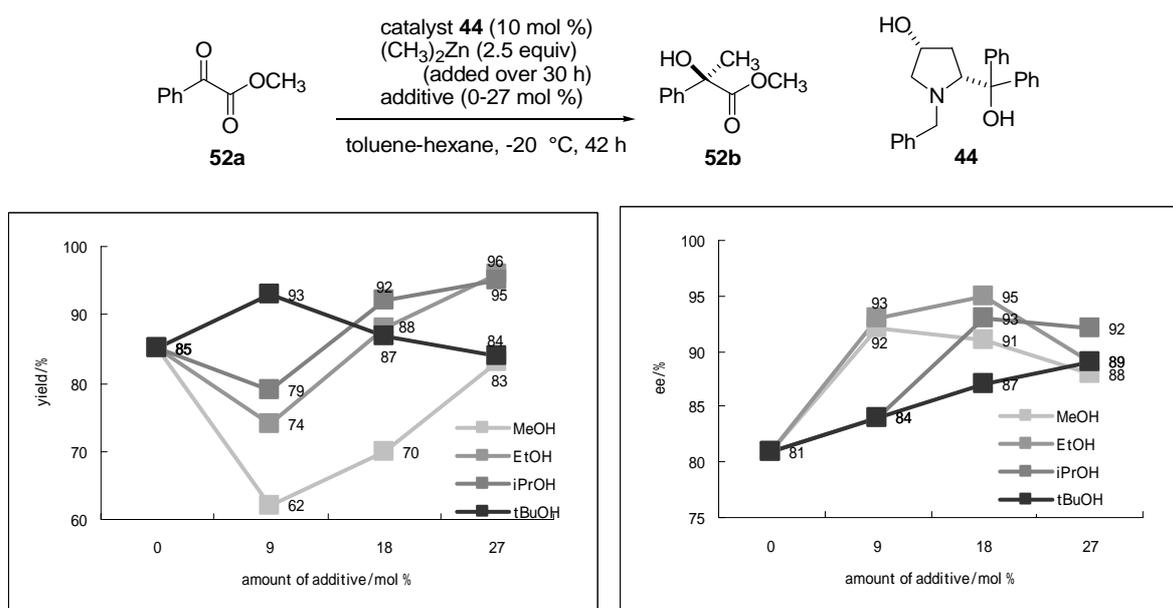
Scheme 3. Catalyst Screening for Enantioselective Addition of $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$ to α -Ketoesters



(2) 添加剤による改良

亜鉛を核とする触媒や反応剤は、非配位性溶媒中では複雑に会合していると考えられる。配位性の添加剤を加えることで会合状態を変化させ、不斉選択性を向上させられるものと考え、種々の添加剤の効果を検討したところ、アルコール類を加えたときに選択性が向上し、特にMeOH、*i*PrOHを加えたときに92% ee、EtOHを加えたときに93% eeを得た(Figure 1)。

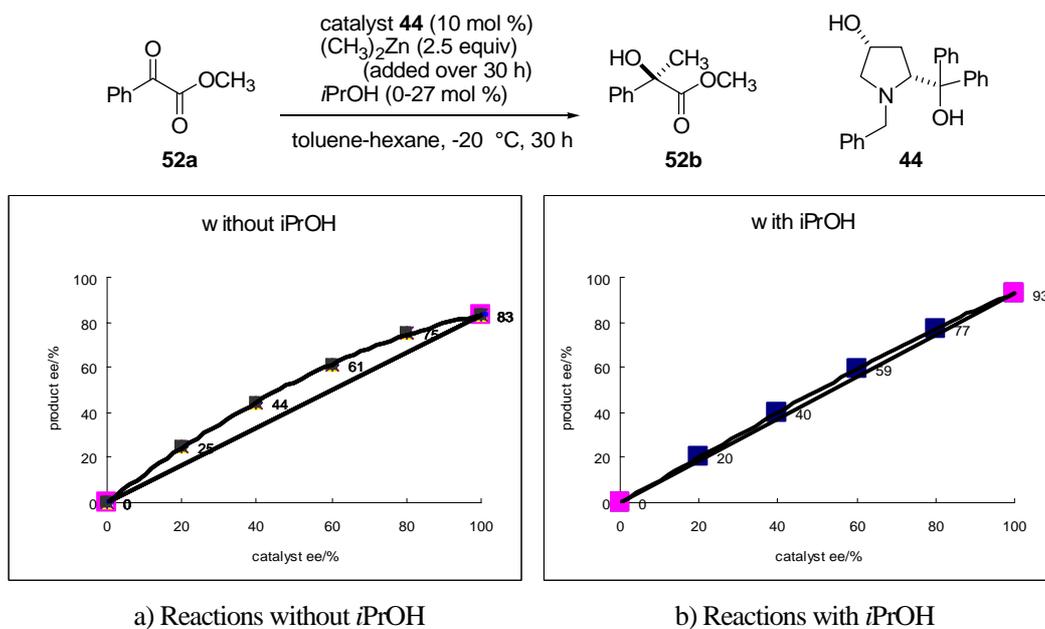
Figure 1. Additive effect.



(3) 非線型効果の観測を通じた反応機構の解析

アルコールの添加効果を分析するため、nonlinear effect の観測を行った(Figure 2)。iPrOH の非存在下では正の nonlinear effect が観測されたが、iPrOH が存在すると非線型性はほぼなくなった。この結果から活性種の構造について考察すると、反応系に加えられた iPrOH は系中で zinc isopropoxide になるが、これが非配位性の溶媒中で会合している触媒をモノマーに乖離させ、より選択性の高い活性種が生まれるものと考えられる。

Figure 2. Nonlinear effects a) in the absence of and b) in the presence of iPrOH.



以上