

氏名・(本籍)	し　だ　な　お　み 信　田　直　美
学位の種類	博　士(理　学)
学位記番号	理博第1322号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程)化学第二専攻
学位論文題目	Novel Synthetic Methods for N-Containing Compounds with Organometallic Reagents. (有機金属反応剤を用いた含窒素化合物の新合成法)
論文審査委員	(主査) 教　授　山　本　嘉　則 教　授　宮　仕　勉 教　授　吉　藤　正　明

## 論　文　目　次

緒　言

第一章 窒素求核剤リチウム *N*-ベンジルトリメチルシリルアミド (LSA) を用いた環化反応

第二章 金属アミド反応剤の連続共役付加による不斉環化反応

第三章 2つの不飽和エステル部を有する基質の配座解析

第四章 共役付加における非環状  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルの配座

第五章 遷移金属触媒を用いたイミンアルドール反応

総　括

## 論文内容要旨

$\beta$ -アミノエステルは、 $\alpha$ -アミノ酸と並んで、各種生物活性化合物の基本骨格をなす。私は、有機金属反応剤を用いた $\beta$ -アミノエステルの新合成法を二種開発した。1つはC-N結合生成を用い、もう1つはC-C結合生成を用いた方法である。前者は、Nを含んでいる化合物を求核剤として用い、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルへの共役付加を利用した合成法であり(式1)、後者は、Nを含んでいる化合物を求電子剤として用い、遷移金属触媒を用いた、カルボニル化合物とのカップリングを利用した合成法(式2)である。

第一章では、窒素求核剤としてLSA(チャート1)を用いた環化反応、即ち、メタルアミドの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルへの共役付加-分子内アルキル化を用いた環化反応(式3)と、2つの $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル部を有する基質への連続共役付加を用いた環化反応(式4)である。一般に、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルとメタルアミドとの反応では、 $\gamma$ -位のプロトン引き抜き、共役付加、1,2-付加が競合しあう。しかし、当研究室で見いだしたLSAは共役付加を優先的に進行。共役付加におけるオレフィンのジオメトリーの影響を調べたところ、E体との反応では収率良く共役付加が進行したが、Z体との反応では共役付加は進行せず $\beta$ 、 $\gamma$ -不飽和エステルしか得られなかった(スキーム1)。これより、LSAによる共役付加が進行するためには、Eのジオメトリーが必要とわかった。これを踏まえ、LSAの共役付加-分子内アルキル化を用いた環化反応を行った。5,6,7員環を高収率で構築することができた。次に、LSAの連続共役付加環化反応、即ち、LSAの共役付加と、得られたエノラートによる分子内共役付加を用いた閉環反応を開発した。5,6員環は高収率で合成することができたが、7員環の構築はできず、LSAの共役付加のみ進行した。また、非対称のジエステルとLSAとの反応では、最初のLSAの共役付加について高い位置選択性を得ることができた。この、連続共役付加を天然物合成へ応用した。合成した天然物はネコ科動物を誘引する生理活性をもつジヒドロネペタラクトン1とイソジヒドロネペタラクトン2である。ここでは、3,4の中間体合成が重要になり、特に重要なのは4-位のメチル基の立体化学制御である。そこで、最初から4-位にメチル基の入った5を出発原料とする経路と環形成と同時に4-位にメチル基を入れるステレオダイバージェントな合成経路を考えた(スキーム2)。アミノ基の脱離については、メタノール中、ヨウ化メチル、炭酸カリウムで攪拌すれば達成可能であった(式5)。1の出発原料の $\alpha$ -位にメチル基の入った5にLSAを連続共役付加させると、立体、選択性共にはっきりしない5員環の混合物が得られた。これらを脱アミノ化させ3を5から43%の収率で合成することができた。この後は、3をLAHで還元し、ジオールとした後、二酸化マンガンのラクトン7とし、 $\text{Me}_2\text{CuLi}$ を共役付加させて1を合成できた。2は、環化と共にメチル基を入れる方法で行った。上述とは逆の立体の4が主生成物となった。4からは、ジヒドロネペタラクトンの合成法を踏襲した(スキーム3)。

第二章では、メタルアミドの連続共役付加を用いた不斉環化反応を開発した。従来、メンチル基を不斉補助基として用いた共役付加反応では、低いd.e.しか得られていなかったが、私は、

この基をもつジエステルにメタルアミドを反応させ、高い d. e. を得ることに成功した。メタルアミドとしては、銅アミド 9、亜鉛アミド 10 を用いたときにまずまずの結果が得られた。6 員環生成物は、カラムクロマトグラフィーで分離できた (式 6)。また、ルイス酸の効果を検討した。一座配位の  $\text{BF}_3$  を用いた反応では、ルイス酸のないときと殆ど変わらない結果となったが、二座配位の臭化マグネシウムは良い d. e. を与え、最高 95 : 5 となった。亜鉛アミド、LSA を用いたときも、二座配位のルイス酸の添加により、d. e. が向上した (表 1)。一般にメタルアミドとルイス酸の共存下では、単なる酸塩基反応が起こることも考えられるが、この系ではルイス酸が使用でき、d. e. の向上に効果があった。今度は、基質を変化させたところ、モノエステルを用いたときはそれほど良い d. e. は得られなかった。これより、両末端に不飽和エステルをもつ基質が重要とわかった。環化生成物の絶対配置は、主生成物の X 線結晶解析により、3 つの不斉点がすべて S と決定できた。連続共役付加の高い d. e. はスキーム 4 のように説明できる。ジエステルが折れ曲がった配座の 11A とストレートに伸びた 11B が考えられる。11B の場合、モノエステルよりも d. e. が上がった結果を説明できないが、11A の場合、もう一方の不飽和エステル部が一方のジアステレオ面を遮蔽でき、d. e. が向上した結果を説明できる。ジエステルの NOE を重 THF 中で測定したところ、観測されたので折れ曲がった配座をとるものが存在していることになる。ジエステルの MM3 計算を行ったところ、折れ曲がったもののうち、一番安定なものが  $133 \text{ kJmol}^{-1}$ 、ストレートのもののうち一番安定なものが  $147 \text{ kJmol}^{-1}$  のように計算でき、折れ曲がったものが安定ということがわかった。スキーム 5 では、11D の場合、求核剤が手前から近づくと ( $1S'$ ,  $2S'$ ,  $3S'$ ) を与え、向こうから近づくと ( $1R'$ ,  $2R'$ ,  $3R'$ ) を与えるというように選択性が向上しないと思われる。ところが、11C の配座では、求核剤が手前から近づいても、向こうから近づいても、共に ( $1S'$ ,  $2S'$ ,  $3S'$ ) の生成物となった。このように、ジエステルに対する高いジアステレオ選択性は近くのメンチル基の低い不斉誘起能力と折れ曲がった配座 11C をとることとの相乗効果の結果と考えると説明できる。

第三章では、両末端に不飽和エステルをもつ基質が折れ曲がった配座、ストレートの配座のどちらをとりやすいかを詳細に調べた (式 7)。MM3 計算、X 線結晶解析、NOE 測定を行い、実験結果との相関を調べた。14 の X 線の結果は、ストレートの配座を与えた。しかし、これは分子内、及び、分子間でカルボニル基のダイポールを打ち消しているパッキングのためであり、これより結晶中でストレートのものが安定となったと思われる。次に、2 つのジエステル 14、11 の MM3 計算を行った。14 の計算結果は、折れ曲がった配座の方がストレートのものより安定な結果となった。ここで、着目すべき点は、メンチル基のイソプロピル基の向きである。2 つのイソプロピル基が外側を向いた 14ex と、内側を向いた 14in が得られ、14ex の方が安定となった。11 の計算結果は先程とは逆転し、2 つのイソプロピル基が内側を向いた 11in が安定な結果となり、外側を向いた 11ex は、ストレートの 11s と同じような安定性となった。実験結果との対応は次のようになる。表 2 の entry 1, 2 は第二章の 11 を用いた 6 員環合成の実験結果である。entry 3-6 は、1 つメチレンの少ないジエステル 14 を用いた実験結果で、収率が低かった。これは、前の計

算結果を反映している。即ち、2つのイソプロピル基が外側を向くため、立体的な影響により共役付加が進行しにくいであろうということである。

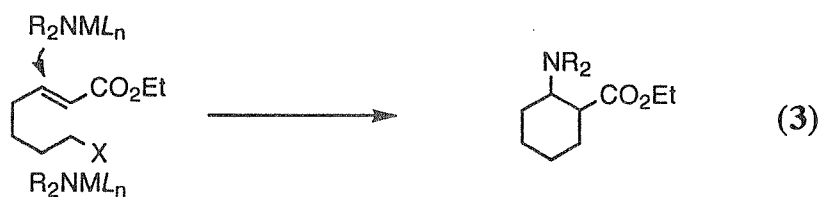
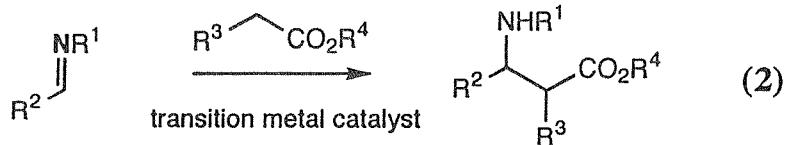
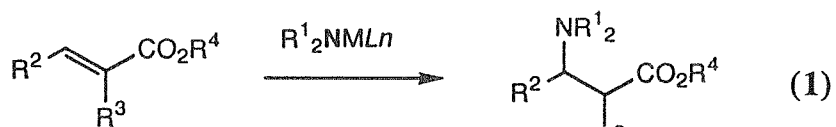
第四章では、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルのカルボニル基とオレフィンが、*s-cis*をとっているのか、*s-trans*をとっているのかを調べた(式8)。このことはRがキラルなときに共役付加のジアステレオ面選択性と密接な関係があり、高いd. e.を得るには明確にする必要がある。アプローチとして、X線結晶解析、MM3, MNDO計算を行い、実験結果との相関を調べた。OppolzerのX線の結果は、一置換オレフィンのスルホンアミド15, 16共に*s-trans*となっている。一方、OlssonはX線から、Houkは計算から、*s-cis*と報告している。このように、*s-cis*か、*s-trans*かという点に関してはまとまりのない情報がこれまで報告されており、私は、これらを系統的にまとめる必要があると考えた。これが、第四章の目的である。表3のentry 1, 2のMM3計算の結果、entry 3-5のオレフィンの置換基の影響を見るためのOppolzerの化合物15, 16と類似した化合物のMM3計算を行った結果は、共に*s-cis*の方が安定となった。entry 6, 7もやはり、オレフィンの置換基の影響を調べるためのX線の結果で、共に*s-cis*となった。以上のように、オレフィンのE, Zのジオメトリーや置換基の数、また、エステルのアルコール部分の大きさなどに関係なく、常に*s-cis*という結果が得られた。次に、メチルシンナメートの蛍光励起スペクトルを超音速ジェット中で測定した。33319  $\text{cm}^{-1}$ , 33763  $\text{cm}^{-1}$ がそれぞれ、*s-cis*, *s-trans*のゼロゼロバンドであることは、分散蛍光スペクトルにより確認した。一般に、経験則から分子内振動が出やすいほうが*s-cis*なので、分散蛍光スペクトルより33319  $\text{cm}^{-1}$ の方が、*s-cis*と言える。このように超音速ジェット中で、2つの回転異性体*s-cis*, *s-trans*が存在する証拠を得て、*s-cis*が多く存在するという知見を得ることに成功した。

さて、以上、エステル単独での配座を調べてきた。つぎに今度はルイス酸存在下における $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルの配座を調べた。LewisのX線、Houkの非経験的計算、共に、ルイス酸存在下では*s-trans*と報告している。ルイス酸存在下におけるMNDO計算を行ったところ、*s-trans*の方が安定となった。実験結果との対応を次に示す。式9のOppolzerによる17へのBuCuの共役付加の時は、ルイス酸として $\text{BF}_3$ が存在しており、re面から求核剤が攻撃したものが主生成物19として得られているので、エステルは*s-trans*をとっていると思われる。式10は、本研究の18への銅アミドの共役付加で、この時はルイス酸は存在していなく、si面から求核剤が攻撃したものが主生成物20として得られたので、エステルは*s-cis*をとっていると思われる。これらの実験結果は、以上のX線や、計算の結果と良く対応している。

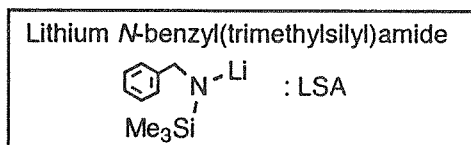
第五章では、遷移金属触媒によるイミンアルドール反応によるC-C結合生成を用いた $\beta$ -アミノエステル合成を説明する(式11)。従来、化学量論量の金属を用いた反応、例えば、金属エノラートを用いたイミンとのC-C結合生成反応は、多くの報告がある。しかし、触媒量の金属を用いたイミンアルドール反応による $\beta$ -アミノエステル合成は、本研究が初めてである。イミン21とジメチルマロネートのイミンアルドール反応で数々の触媒を検討したところ、ニッケル触媒が良いとわかった。また、アセトン、アセトフェノンのようなメチルケトン型の化合物は、良

い結果を与えたが、カルボニル基の  $\alpha$ -位がメチレンになると低い収率となった。 $\alpha, \beta$ -不飽和イミン<sup>23</sup>の反応を行ったところ、いずれも1,4-付加は進行せず、1,2-付加のみ進行した。

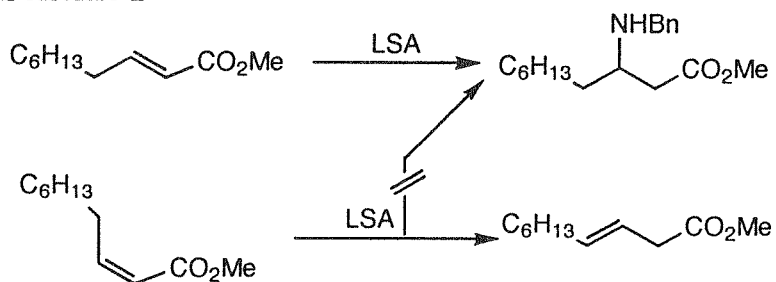
以上、 $\beta$ -アミノエステル合成として、C-N結合生成による方法と、C-C結合生成による方法を開発した。即ち、1つめはリチウムアミドを用いた共役付加-分子内アルキル化を用いた5,6,7員環合成を行った。2つめは、リチウムアミドによる連続共役付加環化反応を行い、これを天然物合成に応用した。3つめは、基質であるエステルに不斉補助基を導入し、銅アミド、亜鉛アミドによる不斉合成を行った。4つめは、遷移金属を触媒量用いたイミンアルドール反応の開発に成功した。

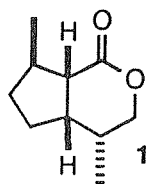


### Chart I

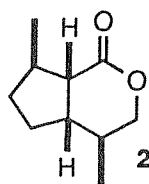


### Scheme I



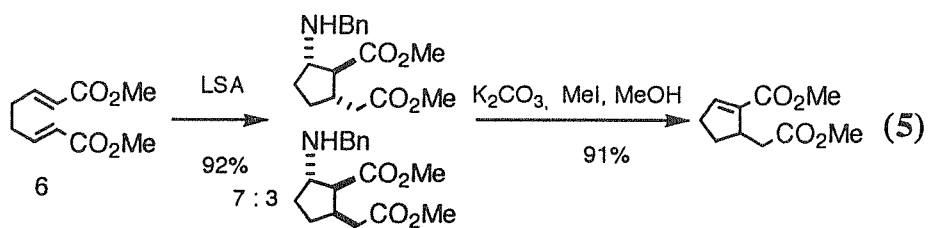
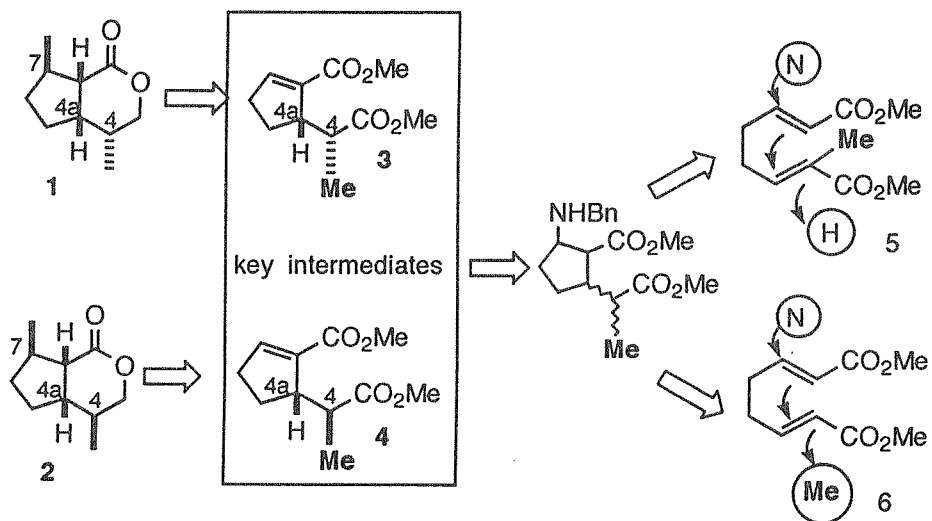


(±) - Dihydronepetalactone

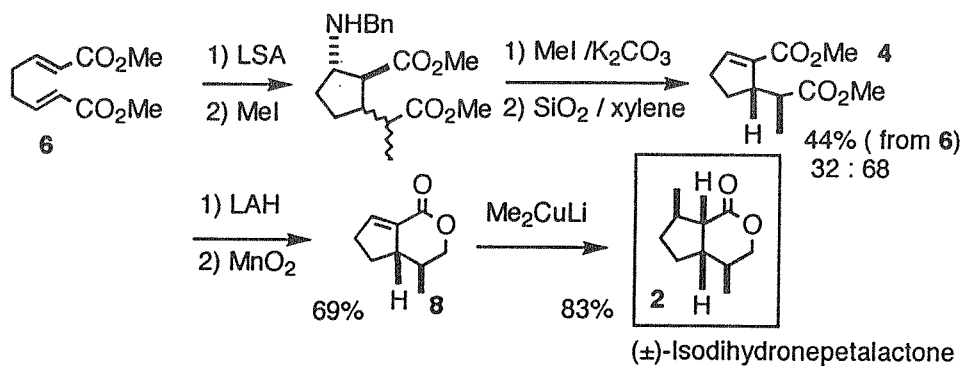
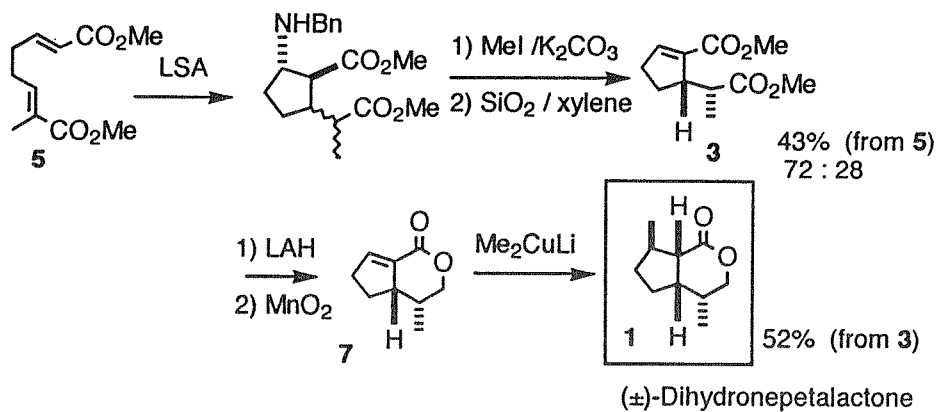


(±) - Isodihydronepetalactone

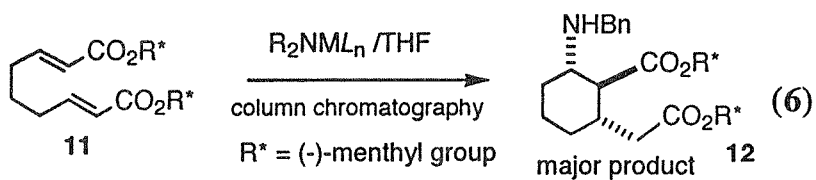
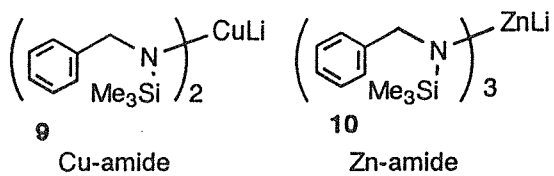
### Scheme II



### Scheme III

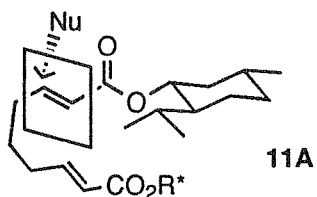




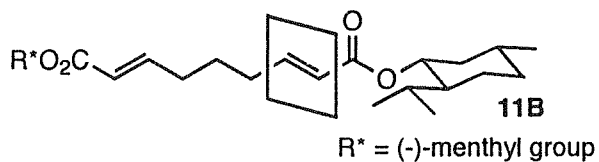


## Scheme IV

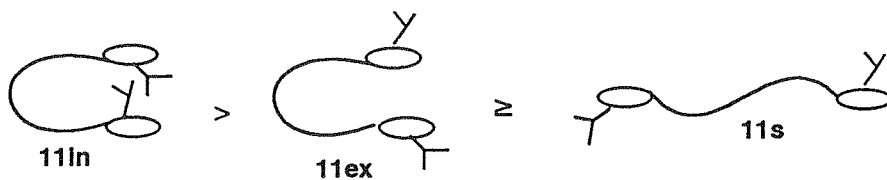
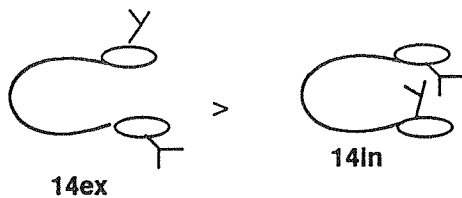
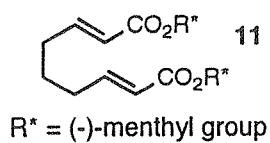
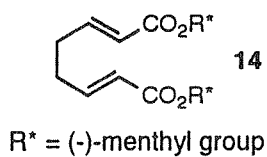
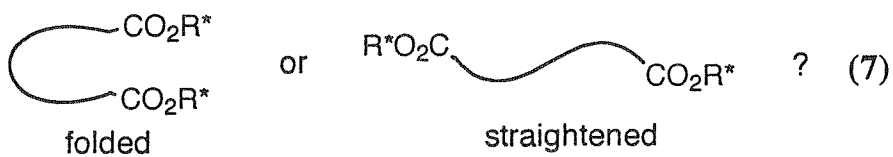
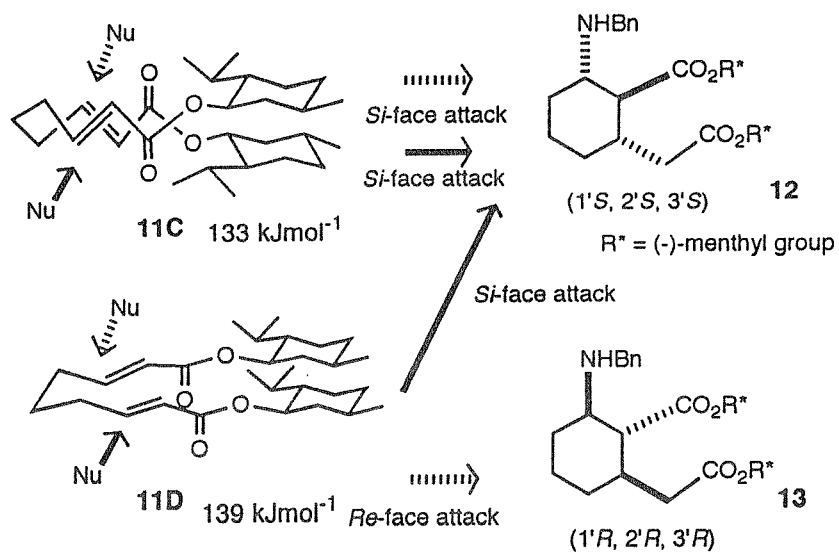
Folded Conformation

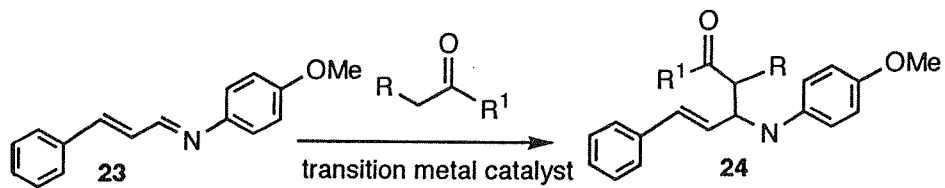
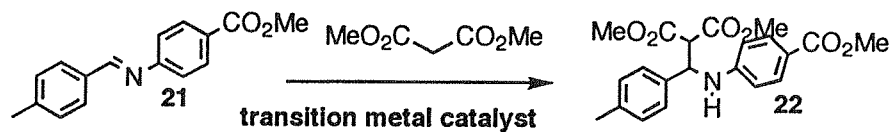
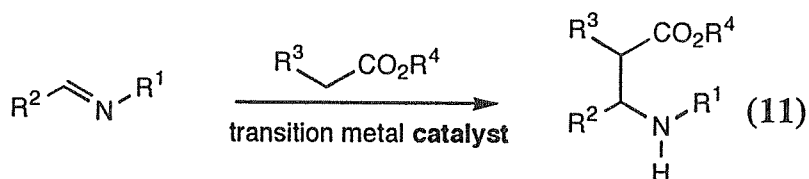
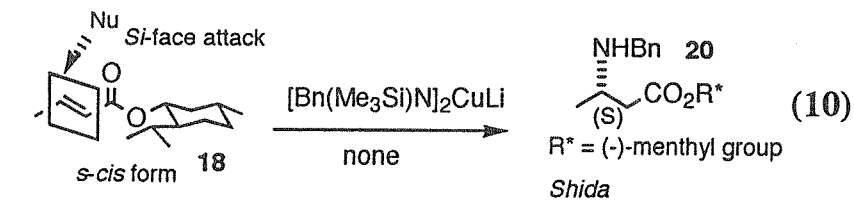
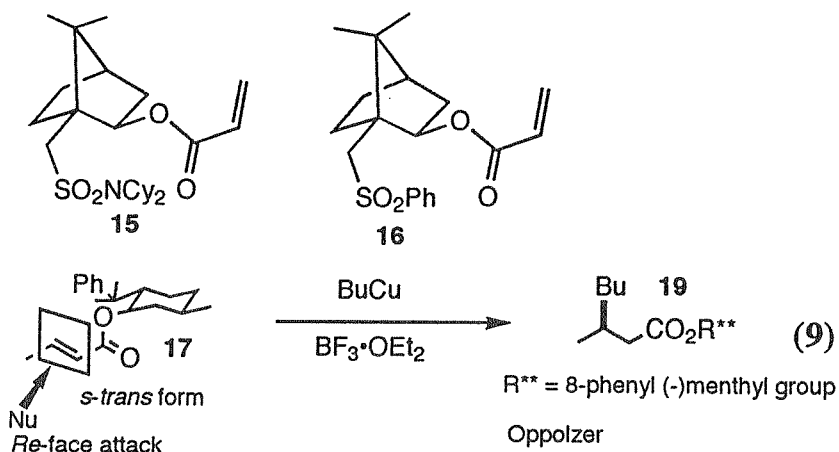


Straightened Conformation (low diastereoselectivity)



### Scheme V





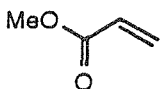
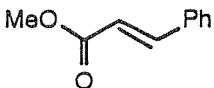
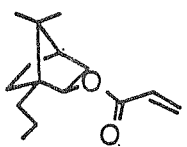
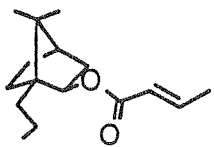
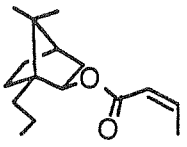
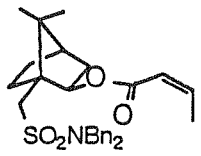
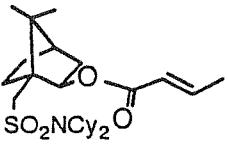
**Table I. Asymmetric Cyclization of 11**

entry	metal amide	additive	yield (%)	diastereomeric ratio
1	LSA	-	70	61:39
2	<b>9</b>	-	87	77:23
3	<b>10</b>	-	85	75:25
4	<b>9</b>	ZnCl <sub>2</sub>	60	87:13
5	<b>9</b>	MgBr <sub>2</sub>	40	95:5
6	<b>9</b>	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	84	77:23
7	<b>10</b>	MgBr <sub>2</sub>	77	83:17

**Table II. Experimental Results**

entry	substrate	metal amide	equivalent	yield (%)
1	<b>11</b>	<b>9</b>	3	87
2	<b>11</b>	LSA	1	70
3	<b>14</b>	<b>9</b>	3	35
4	<b>14</b>	LSA	1	8
5	<b>14</b>	LSA	3	30

**Table III.** Conformation of Enoates studied by X-Ray and MM3 Calculation

entry	$\alpha,\beta$ -unsaturated ester	<i>s-cis</i> or <i>s-trans</i>	evidence
1		<i>s-cis</i>	MM3
2		<i>s-cis</i>	MM3
3		<i>s-cis</i>	MM3
4		<i>s-cis</i>	MM3
5		<i>s-cis</i>	MM3
6		<i>s-cis</i>	X-ray
7		<i>s-cis</i>	X-ray

## 論文審査の結果の要旨

$\beta$ -アミノエステルは、 $\alpha$ -アミノ酸と並んで、各種生物活性化合物の基本骨格をなしている。この簡便な合成法として $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルに対するアミンの共役付加があるが、これは反応時間、温度の点で問題がある。信田直美は、この点に着目し、金属アミドを求核剤として用いたC-N結合生成により、高収率の $\beta$ -アミノエステル合成に成功した。一方で、遷移金属を触媒量用いたイミンアルドール反応を世界に先駆けて見出し、C-C結合生成による合成法も確立した。更に、不斉補助基を導入し、キラルな含窒素化合物合成に成功した。この不斉発現の理由は従来の概念では説明できず、分子の配座が不斉を誘起するという新しい提案をし、高ジアステレオ選択性を得ることを目的として研究を行った。

まず、窒素求核剤としてLSA（リチウムN-ベンジルトリメチルシリルアミド）を用いた新規環形成法を二種開発した。その一種である $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\chi$ 、 $\phi$ -不飽和ジエステルへの連続共役付加による環形成法を用いてステレオダイバージェントな天然物合成（ジヒドロネペタラクトン、イソジヒドロネペタラクトン）に成功した。

次に、銅、亜鉛アミドの連続共役付加を不斉補助基(-)-メンチル基を有するジエステルを用いて行い、高い不斉収率で合成を行った。従来、(-)-メンチル基をエステルのアルコール部分に用いた共役付加のd. e. は低いものであった。連続共役付加の高い不斉誘起に関して、不斉補助基と分子の折れ曲がった配座との相乗効果を提案し、これを分子力学計算、NOE測定により明確にした。

また、エステルのアルコール部分がキラルなとき、共役付加のジアステレオ面選択性と密接な関係がある $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルのカルボニル基とオレフィンが*s-cis*か*s-trans*という点について、系統性を明確にした。即ち、ルイス酸非存在下では*s-cis*、ルイス酸存在下では*s-trans*をとりやすいことを、X線結晶解析、分子力学計算、半経験的分子軌道計算、超音速ジェット中における電子スペクトルより明確にした。

最後に、触媒量の金属を用いたイミンアルドール反応を開発した。

このように、共役付加における分子の配座の系統性を明確にし、 $\beta$ -アミノエステルの新合成法を開発したことは、信田直美が自立して研究活動を行うに必要な高度な研究能力と学識を有することを示しており、信田直美提出の論文は博士（理学）の学位論文として合格と認める。