

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2006～2008
課題番号：18790013
研究課題名（和文） ， -ジアルコキシアリルジルコニウム種とその類縁体を用いた 合成反応の開発と応用
研究課題名（英文） Development and application of -dialkoxyallylic zirconium species
研究代表者 佐藤 梓（SATO AZUSA） 東京女子医科大学・医学部・助教 研究者番号：10338965

研究成果の概要：本研究では簡便に発生可能な新規な有機ジルコニウム活性種を用いる効率的な炭素-炭素結合形成反応の開発を目的とする。その結果、， -ジアルコキシアリルジルコニウム種を用いた系において従来明らかでなかった反応性を見出し、効率的な反応の開発に成功した。またフルオロアルケニウムクロム種について、その新規な反応性を明らかとした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,100,000	0	1,100,000
2007 年度	700,000	0	700,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	210,000	2,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

アリル金属種は金属および置換基を選択する事により特徴的な反応性を発揮し、有機合成上重要な活性種である。なかでも、アリル基の位が2つのヘテロ原子で置換された， -ジ置換アリル金属種は合成化学上興味ある活性種として期待されるものの、その不安定性のため実用的に利用された例は無い状況であった。

申請者とそのグループは、ジルコノセン等価体（ジルコノセンジクロリドと2当量のn-ブチルリチウムより発生）とオルトアクリル酸トリエチルとの反応により、， -ジアルコキシアリルジルコニウム種が定量的に生成することを見出した。

さらに、本活性種の反応性について詳細な検討を行った結果、このジルコニウム種が内包するアリルジルコニウム種およびケテンジエチルアセタール種の2つの活性種として多様な反応性を示すことが明らかとなった。すなわち基質や添加物を選択することにより、このジルコニウム種がその位や位でアルデヒド類や不飽和カルボン酸誘導体とそれぞれ選択的に反応し、保護された， -不飽和ケトン類やジアルコキシシクロプロパン誘導体などの構造的に特徴ある生成物が高収率かつ高選択的に得られることを見いだした。また、このジルコニウム種の α 位における選択的反応もまた、銅(I)塩共

存下選択的に進行することを明らかとした。

新規な α -ジアルコキシアリルジルコニウム種の反応性については研究代表者らにより一定の知見を得られている。しかしながら未だ解明できていない一部の反応機構および反応が困難な基質への適用、トランスメタル化を経た反応への応用、不斉反応への展開が残されていた。

2. 研究の目的

α -ジアルコキシアリルジルコニウム種を用いた反応の適用基質の拡大や反応の不斉化を指向し、本活性種について引き続き検討を行う事により、従来困難であった化合物合成に新たな手法を提供できると考えた。このことから従来本活性種との反応が知られていない基質について反応を検討することとした。

研究代表者のこれまでの研究成果の概念を、酸素原子以外のヘテロ原子を有するヘテロジ置換アリルジルコニウム種へと展開し、その発生法の開発・反応性の検討を行い、ヘテロ元素を分子中に含む化合物の簡便な合成法として確立する事は学術的にも意義が高いため、この検討を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) α -ジアルコキシアリルジルコニウム種 1 のトランスメタル化を経た反応の検討

銅(I)塩共存下、ジルコニウム種 1 はアリルホスフェート類と 1 の β 位においてホモエノレートアニオン等価体として反応することを見出している。そこで 1 の β 位における選択的反応の一般性の拡大を意図して、アルケニルハライド、エポキシド、アジリジンとの反応によるカップリング体や付加体の合成を検討する。また、ロジウムやパラジウム、ニッケルへのトランスメタル化を経た反応についても検討を行ない、基質の適用範囲の拡大や異なる反応形式の探索を指向する。この反応では金属やその有する配位子によって反応性が全く異なることが予想されるため、基質と用いる金属試薬のスクリーニングを広くかつ効率的に行なう。

この際、基質としてはアルケニルハライド、アリールハライド、カーボネート、エポキシド、酸クロリド、イミンなどについて検討を行い、種々の遷移金属共存下での 1 の詳細な性質を明らかにする。

(2) α -ジアルコキシアリルジルコニウム種を用いた不斉反応の開発

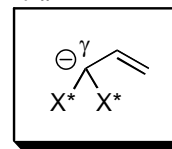
アルコキシル部位に不斉中心を有するアリルジルコニウム種がその β 位で反応する場合、反応点の近傍に複数の不斉源が存在することになる。また、ジアルコキシル部位を

架橋させたジルコニウム種が合成できれば、さらに配座が固定化され有効な不斉環境が構築できるものと考えた。そこで種々の光学活性なジルコニウム種を合成し、その反応について検討を行う。

また(1)で述べたロジウムやニッケル、パラジウムを触媒として 1 と基質の炭素-炭素結合形成反応が進行した場合、キラルな配位子を選択する事により不斉反応が進行し得る。触媒の中心金属の選択および配位子の選択によりエナンチオ選択的反応の開発を行なう。また、この反応を利用して光学活性生理活性化合物の合成に応用する。

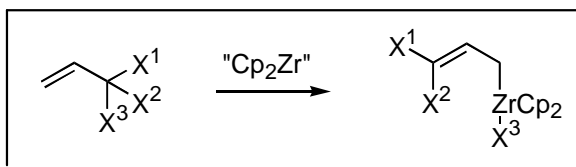
(3) β 位に二つのヘテロ原子を有するジ置換アリルジルコニウム種の発生と確認

β 位にアルコキシル基以外のヘテロ官能基を持つアリルジルコニウム種は、内包するオレフィン部位の電子密度や反応点の



立体的嵩高さの相違、Zr 原子上の電子状態の変化により、1 と異なる反応性を有することが期待される。さらにアルデヒドなどの親電子試薬との反応では、ヘテロ元素を含有した特徴ある構造の生成物が得られると予想できることから、その発生法及び反応性について詳細に検討する。X としては、窒素、フッ素、硫黄について基質の合成を試み、ジルコノセン等価体を作用させ活性種の発生を確認する。

(4) α -ジアルコキシアレニルジルコニウム種の発生と確認

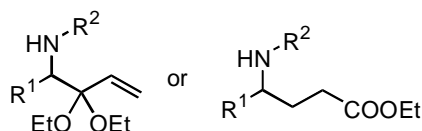


1 の発生法と同様の概念であるプロピン酸オルトエステルとジルコノセン等価体との反応により、あるいはアレン誘導体へのヒドロジルコネーション反応により、 α -ジアルコキシアレニルジルコニウム種の発生法の開発を指向し、その発生の確認をアルゴン雰囲気下での NMR 実験を用いて行う。本活性種はその β 位に二つのアルコキシ置換基を有することから、通常のアレニルジルコニウム種と異なる反応性を有すると推察され、反応の性質や種々の基質との反応、添加物効果についても検討する。

(5) ジ置換アリルジルコニウム種を利用した生理活性化合物の合成

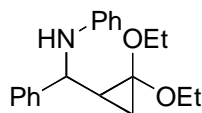
1 とイミンの反応が進行すると、含窒素化合物の簡便な合成法として利用できることからアミノ酸誘導体を含む生理活性化合物の合成に応用する。ここでは芳香族イミンのみならず、脂肪族イミンについても反応を適用

し、合成を行なう。



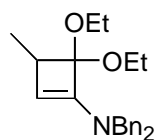
4. 研究成果

研究代表者はジルコノセンジクロリドと *n*-ブチルリチウムより発生したジルコノセンブテン錯体とオルトアクリル酸トリエチルエステルとを作用させることで、ジルコニウムの配位子交換ならびにアルコキシ基の脱離を経て、*gem*-ジアルコキシアリルジルコニウム種 1 が生成することを既に報告している。この *gem*-ジアルコキシアリルジルコニウム種 1 との反応における基質について、その一般性を拡大すべく検討を行なった。まずイミン類との反応について引き続き基質や条件検討を行なった。添加剤として 1 価の銅塩を用いて反応を行なうと、1 の位でイミンに付加した *gem*-ジアルコキシホモアリルアミンが生成することを見出し既に報告している。そこで、種々のルイス酸共存下におけるジルコニウム種 1 とイミンとの反応について検討を行なった。イミンとしてベンジリデンアニリンを用いた場合には *gem*-ジアルコキシシクロプロピルアミン誘導体¹が得られる事が明らかとなった。これは、*gem*-ジアルコキシシクロプロピルアミン²に含まれるケテンアセタール部位が付加をし、その後分子内環化した生成物と考えられた。すなわちジルコニウム種 1 の位でまずイミンへの付加が起こり、それに引き続き系内に存在するアルキルジルコニウム部位が分子内のオキソカルベニウムイオンへ求核付加し得られたと考えた。



gem-dialkoxy cyclopropylamine

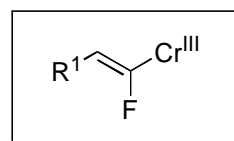
また、ルイス酸存在下、この有機ジルコニウム錯体とアクリル酸アミド類との反応では *gem*-ジアルコキシシクロブタン誘導体¹が得られるが、プロピン酸アミド類との反応について検討した。TMSOTf 存在下、*gem*-ジアルコキシアリルジルコニウム種とプロピン酸ジベンジルアミドとの反応は進行し、ジルコニウム種のケテンアセタール部位がマイケル付加した後、中間体に生成する *N*,*O*-アセタール部位が反応し、*gem*-ジアルコキシシクロブテン誘導体²が得られる事を明らかとした。



dialkoxy cyclobutene

次に基質として、*trans*-不飽和ケトン誘導体を用いた付加反応について検討を行った。種々の基質を検討したところ、多くの基質で反応が進行せず、本基質に対する低い反応性が示された。シクロヘキセノンと反応を行った場合、20%の収率でジルコニウム種の位における 1,4-付加反応が観察された。カルコンを用いた場合には 89%の収率でジルコニウム種の位が反応点となる 1,2-付加体が得られ、今回の活性種が一般的な銅試薬とは異なる性質を有することが明らかとなった。

フルオロアルケニルクロム種の合成とそのアルデヒド類との反応についても検討を行なった。



alkenyl chromium species

フルオロアルケニルクロム種の発生とアルデヒド類への付加によるフルオロアリルアルコール誘導体の生成を明らかとした。また、フルオロアルケニルクロム種の合成とそのアルデヒド類との反応についても検討を行なった。プロモフルオロアルケンに塩化クロム(II)存在下アルデヒドをフルオロアルケニルクロム種の発生とアルデヒド類への付加によるフルオロアリルアルコール誘導体の生成を既に報告している。この反応に用いるアルデヒド類としてキラルな分子鎖を有するアルデヒドを用いて反応を行ない、含フッ素ベスタチンアナログ合成を指向し検討を行なったところ、良好な収率で対応する含フッ素ベスタチンアナログ前駆体の合成に成功した。

また、フルオロアルケニルクロム種とアミノアルデヒド類との反応についても検討を行なった。反応に用いるアルデヒド類として含窒素体であるキラルなアミノアルデヒドを用いて反応を行ない、含フッ素ベスタチンアナログ合成を指向し検討を行なったところ、良好な収率で対応するベスタチン前駆体の合成に成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

佐藤 梓、環拡大反応：多様な四環性骨格構築への直接的アプローチ、ファルマシア誌、

