

学位論文題名

分子内 C-H 挿入反応を機軸とする複素環化合物
の触媒的不斉合成に関する研究

学位論文内容の要旨

ロジウム(II)錯体は α -ジアゾカルボニル化合物を触媒的に分解し、ロジウム(II)カルベン錯体(構造証明には至っていない仮想的中間体)を形成する。ロジウムカルベン錯体に基づく反応はシクロプロパン化、挿入反応あるいはイリド形成を経る反応など多岐にわたり、いずれも合成化学上有用な反応であることから、不斉触媒反応への展開を目指したキラルなロジウム(II)錯体の設計、合成がこれまでに多数報告されている。筆者の所属する研究室ではロジウム(II)*N*-フタロイル-(*S*)-フェニルアラニナート錯体[Rh₂(*S*-PTPA)₄]に代表される光学活性*N*-フタロイルアミノ酸を組み込んだロジウム(II)錯体を開発し、3位置換シクロペンタノン及び1-アルキル-1-フェニルインダン-2-オン等の炭素五員環化合物を標的分子とする分子内C-H挿入反応においてそれぞれ最高不斉収率80%、98%を実現している。筆者は、本不斉錯体の適用系拡張研究の一環として α -ジアゾアミドの分子内不斉C-H挿入反応による複素環化合物の触媒的不斉合成について検討した。

1. α -ジアゾアミドのC-H挿入反応における挿入位置制御

ロジウム(II)錯体触媒を用いる α -ジアゾアミドのC-H挿入反応の課題は、挿入位置を制御して β -ラクタムおよび γ -ラクタムのいずれか一方を選択的に合成することにある。本反応の挿入位置選択性はジアゾ α 位ならびに窒素原子上の置換基効果、および錯体架橋配位子の影響を受けることが知られていることから、筆者は不斉反応の検討に先立ち β -ラクタムおよび γ -ラクタムをそれぞれ選択的に与える反応系の探索を行なうこととした。まず最初に窒素原子上の置換基を*tert*-ブチル基に設定し、ジアゾ α 位の置換基および錯体のスクリーニングを行なったところ、ジアゾ α 位にエステル基を組み込み、かさ高い架橋配位子を組み込んだRh₂(TPA)₄を用いることにより β -ラクタムを完璧な挿入位置選択性で得ることができた。Rh₂(*S*-PTPA)₄を用いた場合も完璧な挿入位置選択性のもとにシスの β -ラクタムが生成し、その鏡像異性体過剰率は72%を示した。次にジアゾ α 位の置換基をエステル基に固定し、選択的に γ -ラクタムを与える窒素原子上の置換基の探索を行なったところ、窒素原子上に*p*-ニトロフェニル基を組み込むことにより高収率かつ完璧な挿入位置選択性で γ -ラクタムを得ることができた。

2. β -ラクタムの触媒的不斉合成

先の結果を基に、Rh₂(*S*-PTPA)₄を触媒とする β -ラクタムの触媒的不斉合成についてさらに条件検討することとした。窒素原子上の*tert*-ブチル基は環化後除去するこ

とができないことから、*tert*-ブチル基に替わる除去可能な置換基の探索を行なったが、*tert*-ブチル基の結果を凌駕する置換基を見いだすことはできなかった。特に窒素原子上の第三級アルキル置換基をベンジル基あるいはジフェニルメチル基とした場合、環化成績体の収率、不斉収率はともに大きく低下した。そこで窒素原子上の置換基をこれまで同様*tert*-ブチル基に固定し、挿入位置の置換基の影響について検討した。その結果、挿入位置の置換基の種類によらず3,4-シス- β -ラクタムが高収率で得られ、不斉収率は最高84%に達することが判明した。以上の結果を説明しうる本反応の立体反応経路をDoyle-Taberの作業仮説および $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の結晶構造を基に考察し、窒素原子上の*tert*-ブチル基の重要性を示した。

3. カルバペネム鍵中間体の触媒的不斉合成

筆者は除去可能な窒素原子上の置換基として環状*N,O*-アセタールに着目し、Southgateらの行なった α -ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応への $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の適用を試みた。本反応で生成する二環性ラクタムはカルバペネム合成の鍵中間体となる。ジアゾ α 位がアセチル基の場合はほとんど不斉誘起は認められなかったが、ジアゾ α 位にエステル基を組み込むことによりエナンチオ選択性は90%に向上した。本反応はトランス選択的な反応であるが、このトランス選択性はDoyle-Taberらの作業仮説に基づき説明可能である。また、各種*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)錯体を用いた場合いずれも90%以上のエナンチオ選択性を示し、特に $\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$ を用いた場合に96%のエナンチオ選択性を実現した。環化成績体はエステル基の還元の後再結晶することにより光学純度100%にすることができ、続く数工程を経てPS-5およびチエナマイシンの合成中間体へ変換できた。また、エキソメチレンを組み込んだ α -ジアゾアミドの反応においても88%のエナンチオ選択性を示すことを見出した。環化成績体は、エキソメチレンの立体選択的還元を含む数工程の変換を経て1 β -メチルカルバペネムの合成中間体へ導くことができた。さらに本法はトリネム抗生物質合成中間体の触媒的不斉合成にも適用可能である。すなわち、ベンゼン環が縮環した α -ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応を種々検討した結果、トルエン溶媒中 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒に用いることにより84%の不斉収率で望みとする配置の環化成績体を得ることができた。一方、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$ を触媒に用いた場合は84%の不斉収率でエナンチオマーとなる環化成績体を与えた。環化成績体は再結晶により光学純度を100%とした後、ベンゼン環のジアステレオ選択的水素化等を経てトリネム合成鍵中間体へ変換することができた。

4. 4位置置換 γ -ラクタムの触媒的不斉合成

ジアゾ α 位にエステル基、窒素原子上に

-ニトロフェニル基を組み込んだ α -ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応による γ -ラクタムの不斉合成について条件の最適化を行なったところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ が最適な触媒であることが判明した。次いで挿入位置の置換基の影響について種々検討した結果、挿入位置に芳香環あるいは共役エステルの様な電子求引性基が置換した場合に最高82%のエナンチオ選択性を獲得することができた。なお、窒素原子上の

-ニトロフェニル基は、ニトロ基をアセトアミド基へ変換した後CANで処理することにより除去可能である。

以上の結果を踏まえ、本法の応用研究としてホスホジエステラーゼ阻害剤(R)-ロリプラムの触媒的不斉合成を行った。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いて前駆体ジアゾアミドのC-H挿入反応を行なったところ、目的とする γ -ラクタムを不斉収率78%で得ることができた。その後、エステル基および

-ニトロフェニル基の除去、再結晶を経て(R)-ロリプラムへの変換を完了した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 森 美和子
副 査 助教授 濱 田 辰 夫
副 査 助教授 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

分子内 C-H 挿入反応を機軸とする複素環化合物 の触媒的不斉合成に関する研究

本論文はキラルなロジウム(II)錯体を用いた α -ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応による複素環化合物の触媒的不斉合成に関するものである。ロジウム(II)錯体は α -ジアゾカルボニル化合物を触媒的に分解し、ロジウム(II)カルベン錯体を形成する。ロジウムカルベン錯体に基づく反応はシクロプロパン化、挿入反応あるいはイリド形成を経る反応など多岐にわたり、いずれも有用な反応であることから、近年不斉反応への展開を目指したキラルなロジウム(II)錯体の設計、合成が多数報告されている。著者の所属する研究室ではロジウム(II)*N*-フタロイル-(*S*)-フェニルアラニナート[Rh₂(*S*-PTPA)₄]等の光学活性*N*-フタロイルアミノ酸を組み込んだロジウム(II)錯体を開発し、シクロペンタノン及び2-インダノン等の炭素五員環化合物を標的分子とする分子内C-H挿入反応においてそれぞれ最高不斉収率80%、98%を実現している。

今回著者は、本不斉錯体の適用系拡張研究の一環として α -ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応による複素環化合物の触媒的不斉合成について検討した。

ロジウム(II)錯体触媒を用いる α -ジアゾアミドのC-H挿入反応の課題は、 β -ラクタム及び γ -ラクタムをそれぞれ選択的に与える反応系の設定にある。著者は基質置換基及びロジウム(II)錯体の組み合わせについて種々検討した結果、窒素原子上に*tert*-ブチル基、ジアゾ α 位にエステル基を組み込み、かさ高い架橋配位子を組み込んだロジウム(II)トリフェニルアセタート[Rh₂(TPA)₄]を用いることにより3,4-シス- β -ラクタムを完璧な挿入位置選択性で得ることができた。Rh₂(*S*-PTPA)₄を用いた場合も完璧な挿入位置選択性でシス- β -ラクタムが生成し、72%のエナンチオ選択性を示した。一方、 γ -ラクタムの挿入位置選択的構築は、基質ジアゾ α 位にエステル基、窒素原子上に*p*-ニトロフェニル基を組み込むことにより実現した。

上記の結果を基に、著者はRh₂(*S*-PTPA)₄を用いた β -ラクタムの触媒的不斉合成についてさらに条件検討を行なった。除去不可能な*tert*-ブチル基に替わる窒素原子上の置換基の探索について満足のいく結果を得ることはできなかった。

たが、本反応は挿入位置の置換基の種類によらず3,4-シス-β-ラクタムが高収率で得られ、最高不斉収率は84%に達した。熱力学的に不安定である3,4-シス体が選択的に生成した結果は興味深く、著者は本反応の立体反応経路をDoyle-Taberの作業仮説及び $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の結晶構造を基に考察し、窒素原子上の*tert*-ブチル基の重要性を示した。

著者は除去可能な窒素原子上の置換基として環状*N,O*-アセタールに着目し、Southgateが報告したα-ジアゾアミドの分子内C-H挿入反応への $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ の適用を試みた。本反応で生成する二環性ラクタムはカルバペネムの合成中間体となる。ジアゾα位がアセチル基の場合は全く不斉は誘起されなかったが、ジアゾα位にエステル基を組み込むことによりエナンチオ選択性は90%に向上した。本反応はトランス選択的な反応であるが、この結果は先述の作業モデルを基に説明可能である。さらなる高エナンチオ選択性の獲得を目指し不斉ロジウム(II)錯体のスクリーニングを行なった結果、ロジウム(II)*N*-フタロイル-(*S*)-アラニナート $[\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4]$ を用いた場合に96%のエナンチオ選択性が実現した。得られた環化成績体のエステル基を還元した後再結晶を行ない光学純度を100%とし、数工程の化学変換を経てPS-5及びチエナマイシンの合成中間体へ変換することができた。また、1β-メチルカルバペネムの合成中間体に変換可能なエキソメチレンを組み込んだ二環性ラクタムの不斉合成においても88%のエナンチオ選択性を得ることができた。さらに本法はトリネム抗生物質合成中間体の触媒的不斉合成にも適用可能である。環状*N,O*-アセタール部分にベンゼン環が縮環したα-ジアゾアミドのC-H挿入反応を種々検討した結果、トルエン溶媒中ロジウム(II)*N*-フタロイル-(*S*)-*tert*-ロイシナート $[\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4]$ を用いることにより84%の不斉収率が得られた。再結晶により環化成績体の光学純度を100%とした後、ベンゼン環のジアステレオ選択的水素化等を経てトリネム合成中間体を得ることができた。

続いて著者はジアゾα位にエステル基、窒素原子上に*p*-ニトロフェニル基を組み込んだα-ジアゾアミドを基質とするγ-ラクタムの不斉合成について検討を行なった。その結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒に用い、挿入位置に電子求引性基が置換した場合最高82%のエナンチオ選択性が得られることが判明した。また窒素原子上の*p*-ニトロフェニル基は、ニトロ基をアセトアミド基へ変換後CANで処理することにより除去することができた。これらの結果を踏まえた応用研究としてホスホジエステラーゼ阻害物質(*R*)-ロリプラムの触媒的不斉合成を行った。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用い前駆体α-ジアゾアミドのC-H挿入反応を行なったところ、目的とするγ-ラクタムを不斉収率78%で得ることができた。その後、エステル基及び*p*-ニトロフェニル基の除去、再結晶を経て(*R*)-ロリプラムへの変換を完了した。

以上、著者の研究は分子内C-H挿入反応の潜在的有用性を引き出したばかりではなく、β-ラクタム及びγ-ラクタムの不斉合成の新たな方法論を提供するものと考えられる。

従って、審査委員会は穴田仁洋氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。