

ロジウム(II)錯体を用いる不斉触媒反応に関する研究

—イリド形成を引き金とする付加環化反応および
転位反応と新規ロジウム(II)錯体の合成—

学位論文内容の要旨

ロジウム(II)カルベン中間体が、ヘテロ原子上の孤立電子対と反応して生成するイリド中間体は付加環化反応や転位反応を起こすことが知られているが、ロジウム(II)錯体はイリド形成時に解離し続く反応には関与しないと考えられていたため不斉反応への展開は殆ど進展していなかった。しかし、当研究室ではカルボニルイリドの付加環化反応において、*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)錯体を用いると高いエナンチオ選択性が得られることを見出し、付加環化段階でロジウムが結合したイリドの関与を明らかにした。今回筆者は、イリド形成を引き金とする反応の適用系拡張を目指し、アルデヒドを求双極子剤としたカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応およびプロパルギル環状オキソニウムイリド形成を経る不斉転位反応を検討した。さらに、研究過程で合成した新規ロジウム(II)錯体が芳香環 C-H 挿入反応において極めて有効であることを見出した。

1. 分子内カルボニルイリド形成を経る 1,3-双極付加環化反応

当研究室ではすでに、ケト及びエステルカルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応において 90%を超えるエナンチオ選択性が得られることを報告しているが、高いエナンチオ選択性が得られるのはアセチレンジカルボン酸ジメチルを求双極子剤とした場合に限られていた。一方、アルデヒドも求双極子剤として用いることが可能であるが、不斉ロジウム(II)錯体を用いたエナンチオ選択的なカルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応は 1 例が報告されているのみである。そこでアルデヒドとの反応を検討した。まず、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTV})_4$ 存在下 5-ジアゾ-1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを基質として用いベンズアルデヒドとの反応を行ったところ、不斉収率 78%で *exo*-付加環化体のみを得られ、アルデヒドを求双極子剤としても高エナンチオ選択的反応が可能であることを見出した。より反応性の高い 4-ニトロベンズアルデヒドを用いたところ化学収率は向上し、不斉収率は 92%に達した。次に各種アルデヒドおよびジアゾ基質の検討を行ったところ、本反応において高い不斉収率を獲得するには電子求引基が置換した芳香族アルデヒドと 6 員環および 7 員環カルボニルイリドを形成する芳香族ケトンを持つジアゾ基質の組み合わせが必須であることがわかった。また、付加環化体の優先絶対配置を決定し立体反応経路を提示することができた。

2. 分子内オキソニウムイリド形成を経る[2,3]-シグマトロピー転位反応

当研究室ではアリルエーテルを組み込んだ α -ジアゾ β -ケトエステルを基質とした環状オキソニウムイリドの[2,3]-シグマトロピー転位反応が良好な化学収率およびエナンチオ選択性で進行することを見出している。本反応は *E*-クロチルエーテル、およびプレニルエーテル持つ基質を用いた場合に[2,3]-転位の他に[1,2]-転位が競争することが問題であった。今回、*Z*-クロチルエーテルを組み込んだ基質で再検討し、本[1,2]-転位がラジカル機構で進行している可能性が高いことを示した。また、プロパルギルエーテルを組み込んだ基質での反応を検討したところ、[2,3]-シグマトロピー転位によって生成するアレン体が化学収率70%、不斉収率78%で得られ、[1,2]-転位体の副生は全く認められなかった。アルキン末端に種々置換基を組み込んだ基質の反応では、嵩高い TBDMS 基を組み込んだ基質の反応において少量の[1,2]-転位体が副生したが、末端置換基がメチル、エチル、メトキシメチル、シリルオキシメチルの基質ではいずれの場合も良好な収率で[2,3]-転位体のみが得られた。各反応で得られた[2,3]-転位体は同程度の不斉収率を示しており、本反応のエナンチオ選択性はアルキン末端の置換基の種類に影響されないことがわかった。このように転位基をアリル基からプロパルギル基とすることで[2,3]-転位選択的な反応となることを見出した。さらに、生成物の優先絶対配置の決定を行い、アリル、およびプロパルギルオキソニウムイリドの転位反応の立体反応経路を提示することができた。

3. 新規ロジウム(II)錯体の合成と反応

$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の構造を基準に立体的および電子的に修飾した 3 つの新規ロジウム(II)錯体を合成した。これらの錯体の性能を検証したところ、配位子のフタライミド基の水素原子を塩素原子に換えた $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ がプロパルギルオキソニウムイリドの転位反応において $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ に比較して高い不斉収率を与えることがわかった。次にフッ素原子および塩素原子を組み込んだ錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ 、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ の芳香環 C-H 挿入反応への適用を検討した。まず、2.0 mol %の触媒を用い α -ジアゾ β -ケトエステルを基質とした反応を行ったところ、新規錯体は $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ に比べ格段に高い反応性を示した。特にフッ素原子を組み込んだ $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いた場合には不斉収率は97%まで向上した。第四級炭素上および芳香環パラ位に各種置換基を有するジアゾ基質に適用したところ、いずれの場合においても高い触媒活性を示し、97%の高い不斉収率が得られた。

ロジウム(II)カルベン中間体に基づく不斉反応において、0.1 mol %以下の触媒量で高エナンチオ選択的な反応を行っている例は少ない。そこで $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を触媒とし、芳香環 C-H 挿入反応において触媒量の検討を行った。その結果、反応完結までに6日を要するが、わずか0.0002 mol %の触媒量で化学収率および不斉収率を損なうことなく反応が進行することがわかった。このときの触媒回転数は490,000に達する。

不斉配位子としての利用が期待される光学活性スピロジオールは、芳香環 C-H 挿入反応を鍵工程とするルートにより合成されていた。しかし、これまでの合成ルートは工程数が長く、不安定な中間体を経由するなど操作が煩雑であったことからその供給には問題があった。そこで、合成法の改良を行った。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いた反応で得られる環化体は光学純度が高いことから一度

の再結晶で光学純品とすることができた。これを脱メトキシカルボニル化，末端の二重結合を開裂しカルボン酸へと高収率で導いた。スピロ環化はフルオロ硫酸を用いることで収率良く進行し，続いてケトンの還元，脱水によりビインデンとした後，エポキシ化，開環を経てスピロジオールへと導き，効率的な合成法を確立できた。

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	佐藤美洋
副査	助教授	中島誠

学位論文題名

ロジウム(II)錯体を用いる不斉触媒反応に関する研究

—イリド形成を引き金とする付加環化反応および
転位反応と新規ロジウム(II)錯体の合成—

本論文は、不斉ロジウム(II)錯体を用いたイリド形成を引き金とする反応および新規ロジウム(II)錯体の合成に関するものである。ロジウム(II)カルベン中間体がヘテロ原子上の孤立電子対と反応して生成するイリド中間体は付加環化反応や転位反応を起こすが、ロジウム(II)錯体はイリド形成時に解離し続く反応には関与しないとされてきたため不斉反応への展開は殆ど進展していなかった。著者の所属する研究室では *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)錯体がイリド形成を引き金とする幾つかの反応において、高いエナンチオ選択性を与えることを見出し、ロジウムが結合したイリド中間体の存在を明らかにした。今回著者は、イリド形成を引き金とする反応の適用系拡張を目指し、アルデヒドを求双極子剤としたカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応およびプロパルギルオキシニウムイリド形成を経る不斉転位反応を検討した。また新規ロジウム(II)錯体の合成を行い芳香環 C-H 挿入反応への適用を検討した。

不斉ロジウム(II)錯体を用いたカルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応においてアルデヒドを求双極子剤として用いた反応は 1 例が報告されているのみである。そこで著者は $\text{Rh}_2(\text{S-BPTV})_4$ 存在下 5-ジアゾ-1-フェニルペンタン-1,4-ジオンを基質として用いベンズアルデヒドとの反応を行ったところ、不斉収率 78% で *exo*-付加環化体のみが得られ、アルデヒドを求双極子剤としても高エナンチオ選択的反応が可能であることを見出した。より反応性の高い 4-ニトロベンズアルデヒドを用いたところ不斉収率は 92% に達した。次に各種アルデヒドおよびジアゾ基質の検討を行った結果、高い不斉収率を獲得するには電子求引基が

置換した芳香族アルデヒドと 6 員環または 7 員環カルボニルイリドを形成する芳香族ケトンを持つジアゾ基質の組み合わせが必須であることを明らかにした。さらに、付加環化体の優先絶対配置を決定し立体化学反応経路を提示した。

著者の所属する研究室では、アリルオキシニウムイリドの[2,3]-シグマトロピー転位反応が $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒として用いると、良好な化学収率およびエナンチオ選択性で進行することを見出している。しかし、本反応は *E*-クロチルエーテルおよびプレニルエーテル持つ基質を用いた場合に[2,3]-転位の他に[1,2]-転位が競争することが問題であった。著者は *Z*-クロチルエーテルを組み込んだ基質で再検討し、本[1,2]-転位がラジカル機構で進行している可能性が高いことを示した。さらに、プロパルギルエーテルを組み込んだ基質での反応を検討し、[2,3]-転位によって生成するアレン体が化学収率 70%、不斉収率 78%で得られ、[1,2]-転位体が副生しないことを見出した。アルキン末端に種々置換基を組み込んだ基質においても、ほぼ同様な結果を得ており、本反応のエナンチオ選択性およびペリ選択性はアルキン末端の置換基の種類に影響されないことがわかった。さらに、生成物の優先絶対配置の決定を行い、アリルおよびプロパルギルオキシニウムイリドの転位反応の立体化学反応経路を提示した。

次に著者は、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の構造を基準に立体的および電子的に修飾した 3 つの新規ロジウム(II)錯体を合成し、それぞれの性能を検証した。配位子のフタルイミド基の水素原子を塩素原子で置き換えた $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ はプロパルギルオキシニウムイリドの転位反応において $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ にくらべ高い不斉収率を与えることを明らかにした。さらに、芳香環 C-H 挿入反応へ適用したところ、フッ素原子を組み込んだ $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ が非常に高い触媒活性およびエナンチオ選択性を示すことを見出した。第四級炭素上および芳香環パラ位に各種置換基を有する基質に適用したところ、いずれの場合においても高い触媒活性を示し、97%の高い不斉収率が得られた。次に、触媒量の検討を行ったところ、反応完結までに 6 日を要するが、わずか 0.0002 mol %まで触媒量を低減できることを明らかにした。このときの触媒回転数は 490,000 に達する。さらに著者は、これまで合成法に問題を残していた光学活性スピロジオールの合成に本反応を適用した。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いた反応で得られる環化体は光学純度が高いことから一度の再結晶で光学純品とすることができた。これを脱メトキシカルボニル化、末端の二重結合を開裂しカルボン酸へと高収率で導いた。スピロ環化はフルオロ硫酸を用いることで収率良く進行し、続いてケトンの還元、脱水によりビインデンとした後、エポキシ化、開環を経てスピロジオールへと導き効率的な合成法を確立した。

以上、著者は不斉ロジウム(II)錯体を用いたイリド形成を引き金する反応の適用系拡張が可能であることを示した。また、研究過程で合成した新規ロジウム(II)錯体が芳香環 C-H 挿入反応において極めて有効であることを見出した。本結

果は不斉ロジウム(II)錯体を用いた新たな反応系探索，および新規ロジウム(II)錯体を開発する上で重要な知見を含んでいると認められる．従って，審査委員会は筒井英之氏の論文が博士（薬学）の学位を受けるのに値するものと認めた．