

ロジウム(II)錯体触媒を用いたカルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応に関する研究

学位論文内容の要旨

分子内の適当な位置にカルボニル基をもつ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体によるジアゾ分解を経て環状カルボニルイリドを生成し、続く求双極子剤との1,3-双極付加環化反応により含酸素多環式化合物を与える。当研究室では、これまでに α -ジアゾケトン由来の環状ケトおよびエステルカルボニルイリドとアセチレンジカルボン酸ジメチル(DMAD)との分子間反応において、*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子としたロジウム(II)錯体を触媒として用いると90%以上の高い不斉収率が得られることを見出している。この結果は、イリド形成時にロジウム錯体は解離するため付加環化反応には関与しないという通説に反し、付加環化段階でイリドとロジウム錯体との結合が保持されていることを強く示唆するものであった。しかし、本反応の成否は求双極子剤の性質に大きく依存し、良好な収率および不斉収率が得られる反応系は極めて限定されていた。筆者は、本反応の適用系拡張を目指し、 α -ジアゾ- β -ケトエステルをカルボニルイリド前駆体とする不斉1,3-双極付加環化反応を検討した。

1. 環状ケトカルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応

α -ジアゾ- β -ケトエステルをカルボニルイリド前駆体として用いる分子間不斉1,3-双極付加環化反応についてはHodgsonらによる先駆的研究が知られているが、良好な収率を得るためには大過剰の求双極子剤が必要であり、不斉収率も改善の余地を残している。 α -ジアゾケトンとDMADとの不斉1,3-双極付加環化反応で良好な結果を与えた $\text{Rh}_2(\text{S-BPTV})_4$ (1 mol %)存在下、3当量のフェニルアセチレンを求双極子剤として用い、 α -ジアゾ- β -ケトエステルの付加環化反応を行った。反応は室温で円滑に進行し、目的とする付加環化生成物が収率60%、不斉収率82%で得られることがわかった。ロジウム(II)錯体のスクリーニングを行ったところ、架橋配位子のフタルイミド基の水素原子をハロゲン原子で置換した錯体を用いると収率・不斉収率ともに向上し、特に塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いると82%の収率および97%の不斉収率が得られた。意外にも、反応温度を100℃に設定した場合にも82%の不斉収率が得られた。この結果は、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ が付加環化段階でカルボニルイリドとより安定な複合体を形成していることを示唆している。フェニルアセチレンのベンゼン環上パラ位に電子供与基、電子求引基いずれを組み込んだ場合にも高い不斉収率が得られた。さらに

スチレン誘導体も求双極子剤として適用可能であり、この場合完璧なエキソ選択性および最高 99%の不斉収率が得られることが分かった。また分子軌道計算の結果、本反応はカルボニリドの LUMO と求双極子剤の HOMO の相互作用が支配的であることを明らかにした。さらに得られた付加環化生成物の優先絶対配置に基づき立体反応経路を提示することができた。

2. アルデヒド由来の環状カルボニリドの不斉 1,3-双極付加環化反応と天然物合成への応用

α -ジアゾ- β -ケトエステルの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応の応用研究の 1 つとして、セリ科植物 *Ligusticum chuanxing Hort* から単離されたエンド配置をもつ二環性化合物の触媒的不斉合成を検討した。天然物の基本骨格である 6-アリール-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン環は、分子内にホルミル基を組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル由来のカルボニリドとフェニルアセチレン誘導体との分子間不斉付加環化反応により構築可能と考えた。しかし、これまでに α -ジアゾカルボニル化合物のジアゾ分解により生じるカルベン中間体が分子内のアルデヒドと反応して生成する環状カルボニリドの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応の報告は知られていなかった。 γ -ブチロラクトンから 3 工程で調製した環状カルボニリド前駆体と 4-ヒドロキシ-3-メチルフェニルアセチレンを用いて分子間不斉 1,3-双極付加環化反応を行ったところ、95%の高い不斉収率が得られることを見出し、アルデヒド由来のカルボニリドの 1,3-双極付加環化反応においても高いエナンチオ制御が実現可能であることを明らかにした。得られた付加環化生成物のフェノール性水酸基を TBDPS 基で保護し、二重結合の立体選択的水素化を行いエンド配置の二環性化合物を単一のジアステレオマーとして得た。ケトンを経由するエノールトリフラート経由でオレフィンとした後、エステル基の還元、生じた 1 級水酸基の保護を行った。アリル位の酸化、アリルアルコールの酸化、脱保護を経ての天然物の触媒的不斉合成を達成した。

3. インドールとの不斉 1,3-双極付加環化反応

カルボニリドの 1,3-双極付加環化反応における求双極子剤としてのインドールの利用は Padwa ら、Muthusamy らにより精力的に検討されており、特に Padwa らの分子内 1,3-双極付加環化反応はアスピドスペルマアルカロイドの骨格構築法として有用であることが示されている。そこで、これまでに報告例が知られていないインドールを求双極子剤とするカルボニリドの不斉 1,3-双極付加環化反応の報告例を検討した。これまでの最適条件下、*N*-メチルインドールを求双極子剤として付加環化反応を行ったところ、完璧なエキソ選択性かつ 99%の不斉収率で付加環化生成物が得られることを見出した。次に 5 員環カルボニリド形成を経る付加環化反応を検討した。2-ジアゾ-4,4-ジメチル-3,5-ジオキソヘキサン酸 *tert*-ブチルをカルボニリド前駆体として反応を行った場合、完璧なエキソ選択性で付加環化生成物が得られたが、満足のいく不斉収率は得られなかった。不斉収率の向上を目指し、2つのメチル基の代わりにシクロプロパンを組み込んだ 2-ジアゾ-3-(1-アセチルシクロプロピル)-3-オキソプロパン酸 *tert*-ブチルを適用したところ、エキソ選択性は低下するものの最高 92%の不斉収率が得られた。以上の結果を踏まえ、分子内インドールを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステルの分子内 1,3-双極付加環化反応を機軸とするアスピドスペルマアルカロイドの基本骨

格の不斉合成を検討した。Padwa らの方法に従い合成した環化前駆体を用い、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ 存在下、60 °C で分子内付加環化反応を検討したところ、収率 48%、完璧なエンド選択性および、37%の不斉収率で望みとする付加環化生成物が得られることがわかった。収率・不斉収率に改善の余地を残すものの、この結果はイミドカルボニルイリドの分子内不斉 1,3-双極付加環化反応としては初めての例である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 本 俊 一

副 査 教 授 佐 藤 美 洋

副 査 助 教 授 中 村 精 一

副 査 助 教 授 齋 藤 望

学 位 論 文 題 名

ロジウム (II) 錯体触媒を用いたカルボニルイリドの 不斉1, 3-双極付加環化反応に関する研究

本論文は、不斉ロジウム(II)錯体を用いた、カルボニルイリド形成を引き金とする1,3-双極付加環化反応に関するものである。分子内の適当な位置にカルボニル基をもつ α -ジアゾカルボニル化合物は、ロジウム(II)錯体によるジアゾ分解を経て環状カルボニルイリドを生成し、続く求双極子剤との1,3-双極付加環化反応により含酸素多環式化合物を与える。著者の所属する研究室では、これまでに α -ジアゾケトン由来の環状ケトおよびエステルカルボニルイリドとアセチレンジカルボン酸ジメチル(DMAD)との分子間反応において、N-フタロイルアミノ酸を架橋配位子としたロジウム(II)錯体を触媒として用いると90%以上の不斉収率が得られることを見出している。この結果は、イリド形成時にロジウム錯体は解離するため付加環化反応には関与しないという通説に反し、付加環化段階でイリドとロジウム錯体との結合が保持されていることを強く示唆するものであった。しかし、本反応の成否は求双極子剤の性質に大きく依存し、良好な収率および不斉収率が得られる反応系は極めて限定されていた。著者は、本反応の適用系拡張を目指し、 α -ジアゾ- β -ケトエステルをカルボニルイリド前駆体とする不斉1,3-双極付加環化反応を検討した。

まず著者は、 α -ジアゾケトンとDMADとの不斉1,3-双極付加環化反応で良好な結果を与えた $\text{Rh}_2(\text{S-BPTV})_4$ (1 mol %)存在下、3当量のフェニルアセチレンを求双極子剤として用い、 α -ジアゾ- β -ケトエステルの付加環化反応を行った。反応は室温で円滑に進行し、目的とする付加環化生成物が収率60%、不斉収率82%で得られることがわかった。ロジウム(II)錯体のスクリーニングを行ったところ、架橋配位子のフタルイミド基の水素原子をハロゲン原子で置換した錯体を用いると収率・不斉収率ともに向上し、特に塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いると82%の収率および97%の不斉収率が得られた。意外にも、

反応温度を 100 °C に設定した場合にも 82%の不斉収率が得られた。この結果は、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ が付加環化段階でカルボニルイリドとより安定な複合体を形成していることを示唆している。フェニルアセチレンのベンゼン環上パラ位に電子供与基、電子求引基いずれを組み込んだ場合にも高い不斉収率が得られた。さらにスチレン誘導体も求双極子剤として適用可能であり、この場合完璧なエキソ選択性および最高 99%の不斉収率が得られることが分かった。また得られた付加環化生成物の優先絶対配置に基づき立体反応経路を提示した。

次に著者は、 α -ジアゾ- β -ケトエステルの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応の応用研究の1つとして、セリ科植物 *Ligusticum chuanxing* Hort から単離されたエンド配置をもつ二環性化合物の触媒的不斉合成を検討した。天然物の基本骨格である 6-アリール-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン環は、分子内にアルデヒドを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステル由来のカルボニルイリドとフェニルアセチレン誘導体との分子間不斉付加環化反応により構築可能と考えた。しかし、これまでに α -ジアゾカルボニル化合物のジアゾ分解により生じるカルベン中間体が分子内のアルデヒドと反応して生成する環状カルボニルイリドの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応の報告は知られていなかった。アルデヒド由来の環状カルボニルイリドと 4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルアセチレンを用いて分子間不斉 1,3-双極付加環化反応を行ったところ、95%の不斉収率が得られることを見出した。得られた付加環化生成物から 9 工程を経て天然物の触媒的不斉合成を達成した。

さらに著者は、これまでに報告例が知られていないインドールを求双極子剤とするカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応を検討した。これまでの最適条件下、*N*-メチルインドールを求双極子剤として付加環化反応を行ったところ、完璧なエキソ選択性かつ 99%の不斉収率で付加環化生成物が得られることを見出した。また、5員環カルボニルイリド形成を経る付加環化反応においても最高 92%の不斉収率が得られた。以上の結果を踏まえ、分子内にインドールを組み込んだ α -ジアゾ- β -ケトエステルの分子内 1,3-双極付加環化反応を機軸とするアスピドスベルマアルカロイド骨格の不斉合成を検討した。Padwa らの方法に従い合成した環化前駆体を用い、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ 存在下、60 °C で分子内付加環化反応を検討したところ、収率 48%、完璧なエンド選択性および、37%の不斉収率で望みとする付加環化生成物が得られることがわかった。収率・不斉収率に改善の余地を残すものの、イミドカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応において、不斉誘起が実現可能であることを初めて明らかにした。

以上、著者の研究はカルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応の有用性を引き出したばかりでなく、多環式複素環化合物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、審査委員会は嶋田修之氏の論文が博士（薬学）の学位を受けるのに十分値するものと認めた。