

学位論文題名

ロジウム(II)錯体触媒を用いる不斉炭素

—窒素結合形成反応

学位論文内容の要旨

含窒素光学活性化合物は医薬品などの合成中間体として重要なものが多く、その効率的合成法の開発は有機合成化学における重要課題の一つである。カルベンに類似した1価の窒素活性種であるナイトレンは、カルベン同様多様な反応性を示す。アジリジン化、C-H結合への挿入など、含窒素化合物の有力な合成手法を提供することから、近年、遷移金属錯体を触媒とする、[N-(アリールスルホニル)イミノ]フェニルヨーディナンをナイトレン前駆体とする不斉反応の開発が精力的に行われている。筆者の研究室ではこれまでにN-フタロイル-(S)-アミノ酸誘導体を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)錯体を創製し、ロジウムカルベン中間体を機軸とする不斉触媒反応、および不斉ルイス酸触媒反応の開発を行ってきた。筆者はこれらロジウム(II)錯体が金属ナイトレン中間体を経る不斉触媒反応にも適用可能と考え、ロジウム(II)錯体を用いる不斉炭素

1. ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いた分子間不斉C-Hアミノ化反応

ナイトレン中間体のC-H結合への挿入反応を経る不斉C-Hアミノ化反応は最近まで未開拓の分野であったことから、筆者はまずインダンを経る分子間不斉C-Hアミノ化反応について検討を行なった。まず種々のイミノヨーディナンを用い反応を行なったところ、[N-(4-ニトロフェニルスルホニル)イミノ]フェニルヨーディナン($p\text{NsN=IPh}$)をナイトレン前駆体とする場合に良好な収率で生成物が得られることが分かった。次にロジウム(II)錯体のスクリーニングを行った。既存のロジウム(II)錯体を用いた場合の不斉収率は劣悪であったが、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ 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、母型錯体よりも収率および不斉収率が向上することが分かった。特に塩素原子を組み込んだ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用い、 -23°C で反応を行なうと、不斉収率は70%まで向上することが判明した。これまでに報告された分子間不斉C-Hアミノ化反応では、高収率で生成物を得るためにイミノヨーディナンに対し過剰量の基質が必要であったが、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いることにより、収率、不斉収率を損なうことなく用いる基質の当量数を低減させることができた。 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合には当量数を低減させると収率が大きく低下したことから、フタルイミド基の水素原子をハロゲン原子で置換することにより触媒活性も向上することが分かった。

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いる触媒的不斉C-Hアミノ化反応は、環状の芳香族炭化水素を基質とした場合に良好な収率および不斉収率が得られることが分かった。特に1,1-ジ

メチルテトラリンを基質とした場合には、不斉収率はロジウム(II)錯体触媒を用いる不斉 C-H アミノ化反応としては文献上知られる最高の 88% ee に達することが分かった。エチルベンゼン誘導体を基質とした場合、ベンゼン環にメトキシ基を組み込むことにより中程度の不斉収率が得られた。

2. 環状シリルエノールエーテルを基質とする不斉 C-H アミノ化反応

シリルエノールエーテルおよびシリルケテンアセタールとナイトレンの反応では、重結合へのアジリジン化を経由して α -アミノケトンまたは α -アミノエステルが得られる。当研究室ではごく最近、ロジウム(II)錯体触媒を用いた鎖状ケトン由来のシリルエノールエーテルおよびフェニル酢酸由来のシリルケテンアセタールの不斉アミノ化反応により α -アミノケトンおよびフェニルグリシン誘導体が高収率かつ非常に高い不斉収率で得られることを見出している。そこで、ロジウム(II)錯体を用いたシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応の適用系拡張を目指し、環状ケトン由来のシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応を検討した。シクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテルを基質に用いて不斉アミノ化反応を行ったところ、意外にも二重結合へのアジリジン化は全く進行せず、アリル位 C-H 結合への挿入反応というシリルエノールエーテルとナイトレンの反応としては前例のない反応が位置およびエナンチオ選択的に進行することを見出した。この結果を踏まえ、不斉 C-H アミノ化反応を機軸とするヒガンバナアルカロイドパンクラシンの触媒的不斉合成を行った。天然物の絶対配置を考慮して $\text{Rh}_2(\text{R-TCPTTL})_4$ を用いて C-H アミノ化反応を行った後、*N*-アルキル化、分子内向山アルドール反応を経てエノンを合成した。再結晶により光学純品とした後、トシルヒドラゾンを経由する立体選択的還元、*p*Ns 基の除去、Pictet-Spengler 反応を行い Overman らのパンクラシン合成中間体への変換を達成した。

3. ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いた分子内不斉 C-H アミノ化反応

最近 Du Bois らはロジウム(II)錯体を触媒に使い、スルファマートエステルやカルバマートと $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いる C-H アミノ化反応を開発した。そこで、分子間不斉 C-H アミノ化反応の結果を踏まえ、スルファマートを基質とする分子内不斉 C-H アミノ化反応について検討を行った。反応の進行に伴い生じる酢酸の補足剤として酸化マグネシウムを用い、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を触媒とする 2 インダノールから誘導したスルファマートの分子内 C-H アミノ化反応を行うと、収率 81%、不斉収率 22% で環状スルファミダートが得られた。反応条件の最適化を行ったところ、ベンゼン中、 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いると高収率かつ不斉収率 48% で生成物が得られることが分かった。また、芳香環を持たないスルファマート、および鎖状のスルファマートを用いて反応を行った結果、いずれの場合にも収率・不斉収率共に大きく低下することが分かった。

4. ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いたアルケンの不斉アジリジン化反応

次にロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いた不斉アジリジン化反応を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を触媒とするスチレンに対するアジリジン化反応を行ったところ、 $p\text{NsN=IPh}$ をナイトレン前駆体として用いた場合に、高収率かつ不斉収率 35% で生成物が得られた。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた場合にも同程度の収率で生成物が得られたが、不斉収率は低下することが分かった。銅錯体を用いて反応を行うと立体異性体が副生するトランス-およびシス- β -メチルスチレンのアジリジン化反応では、トランスおよびシスのアジリジンがそれぞれ単一の立体異性体として得られたが、

不斉収率は非常に低いものであった。また、1,2-ジヒドロナフタレンのアジリジン化反応においても高い不斉収率を得ることはできなかったが、2,2-ジメチルクロメンを基質とした場合のみ 94%の不斉収率で生成物を得ることができた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	高橋保
副査	准教授	小笠原正道
副査	准教授	中村精一

学位論文題名

ロジウム(II)錯体触媒を用いる不斉炭素 —窒素結合形成反応

本論文は、不斉ロジウム(II)錯体を用いた、不斉炭素-窒素結合形成反応に関するものである。含窒素光学活性化合物は医薬品などの合成中間体として重要なものが多く、その効率的合成法の開発は有機合成化学における重要課題の一つである。カルベンに類似した1価の窒素活性種であるナイトレンは、カルベン同様多様な反応性を示す。アジリジン化、C-H結合への挿入など含窒素化合物の有力な合成手法を提供することから、近年、遷移金属錯体を触媒とし、[N-(アリールスルホニル)イミノ]フェニルヨーディナンをナイトレン前駆体とする不斉反応の開発が精力的に行われている。著者の研究室ではこれまでキラルなロジウム(II)錯体を創製し、ロジウム(II)カルベン中間体を機軸とする不斉触媒反応、および不斉ルイス酸触媒反応の開発を行ってきた。著者はこれらロジウム(II)錯体が金属ナイトレン中間体を経る不斉触媒反応にも適用可能と考え、ロジウム(II)錯体を用いる不斉炭素-窒素結合形成反応を検討した。

まず著者は、インダンを経る基質とし、[N-(4-ニトロフェニルスルホニル)イミノ]フェニルヨーディナン ($p\text{NsN=IPh}$) をナイトレン前駆体とする分子間不斉 C-H アミノ化反応について検討した。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87%の収率および66%の不斉収率が得られた。また、これまでに報告された分子間不斉 C-H アミノ化反応では、高収率で生成物を得るためにイミノヨーディナンに対し過剰量の基質が必要であったが、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いることにより、収率、不斉収率を損なうことなく用いる基質の当量数を低減させることができた。分子間不斉 C-H アミノ化反応は

環状の芳香族炭化水素を基質とした場合に良好な収率および不斉収率が得られることが分かり、特に 1,1-ジメチルテトラリンを基質とした場合には、不斉収率はロジウム(II)錯体触媒を用いる分子間不斉 C-H アミノ化反応としては文献上知られる最高不斉収率 88% が得られた。

また、本反応を環状のシリルエノールエーテルに適用したところ、意外にも二重結合へのアジリジン化反応は全く進行せず、アリル位での C-H アミノ化反応というシリルエノールエーテルとナイトレンの反応としては前例のない反応が、位置およびエナンチオ選択的に進行することを見出した。また、ロジウム(II)錯体を用いる 1,4-ヒドロシリル化反応と、それに続く C-H アミノ化反応がワンポットで行えることを示し、この結果を踏まえてヒガンバナアルカロイド(-)-Pancracine の形式合成を達成した。

次に著者は、スルファマートを基質とする分子内不斉 C-H アミノ化反応について検討した。スルファマートと $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ をナイトレン前駆体とする分子内 C-H アミノ化反応はイミノヨーディナンを単離できないと考えられる基質をナイトレン前駆体とすることができ、C-H アミノ化反応の適用範囲を大きく広げるものである。2-インダニルスルファマートを基質とし、架橋配位子のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いた場合に、不斉収率は 48% にとどまるものの、極めて高い収率で生成物が得られることが分かった。

さらに著者はロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いた分子間不斉アジリジン化反応を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を触媒とし、スチレンの不斉アジリジン化反応を行い、 $p\text{NsN=IPh}$ をナイトレン前駆体として用いた場合に、高収率かつ不斉収率 35% で生成物が得られた。ニトロ基の置換様式が異なるイミノヨーディナンをナイトレン前駆体として用いた場合にも高収率で生成物が得られるが、不斉誘起はほとんど観察されないことが分かった。しかし、2,2-ジメチルクロメンを基質に用いた場合には、不斉収率 94% で生成物が得られた。この結果は、基質の構造様式をデザインすることで高い不斉収率を実現できる可能性を示すものである。

以上のように著者はロジウム(II)錯体触媒を用いる不斉炭素-窒素結合形成反応の検討を行った。本研究により得られた結果は、いまだ揺籃期にあり基礎研究が必須である遷移金属錯体を用いるナイトレンの反応に、新たな知見を与えたものと考えられる。

従って、審査委員会は山脇実氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値すると認めた。