

ロジウム(II)錯体触媒を用いる 不斉ヘテロ Diels-Alder 反応に関する研究

学位論文内容の要旨

不斉ルイス酸触媒を用いる 1,3-ジエンとカルボニル化合物とのヘテロ Diels-Alder (HDA) 反応は、多くの天然物中に見られる光学活性含酸素六員環を構築する最も有力な方法の一つである。1-メトキシ-3-トリメチルシロキシ-1,3-ブタジエン (Danishefsky ジエン) とアルデヒドとの反応では多くの不斉ルイス酸触媒の適用が試みられており、すでに 90% を超える高い不斉収率が実現しているものの、これらの錯体は空気や湿気に敏感であるため、触媒量の低減化に問題を残している。近年、Doyle らはロジウム(II) アミダート錯体 $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ を用いる不斉 HDA 反応を報告した。非常に高い不斉収率 (最高 95% ee) および触媒回転数 (最高 6,200) が実現しているが、適用可能な基質は電子求引基を組み込んだアルデヒドに限られている。今回筆者は、当研究室で開発したロジウム(II)錯体の不斉ルイス酸触媒としての可能性に着目し、不斉 HDA 反応への適用を検討した。

1. Danishefsky 型ジエンとアルデヒドを基質とするヘテロ Diels-Alder 反応

Danishefsky 型ジエンと *p*-ニトロベンズアルデヒドとの HDA 反応にロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ を適用したところ、ジヒドロピラノンが収率 91%、不斉収率 94% で得られることが分かった。本錯体は、Doyle の $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ よりも格段に高い触媒活性を示し、種々の芳香族アルデヒドを基質とする不斉 HDA 反応において非常に高い不斉収率を得ることができる。しかし、立体障害の小さなフェニルプロパルギルアルデヒドを基質とした場合には、不斉収率は大幅に低下することが分かった。そこで、フタルイミド基にベンゼン環を一つ伸張した錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を開発し、本反応に適用したところ、期待通り不斉収率は 90% に向上することを見出した。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ は、芳香族アルデヒドのみならず、種々の共役アルデヒドや脂肪族アルデヒドも基質として適用可能であり、いずれの場合も 90% 以上の不斉収率が得られることが判明した。本反応はエンド型の遷移状態を経る協奏的な付加環化機構で進行する。さらに、反応性の高いアルデヒドを用いた反応では反応完結に長時間を要するものの、触媒量を 0.002–0.0075 mol % に低減しても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分かった。特に、フェニルプロパルギルアルデヒドを基質とした場合には、触媒回転数はこれまで報告されているルイス酸触媒を用いる不斉反応としては異例の 48,000 に達することが分かった。ま

た、本反応の応用研究として、抗骨粗鬆症作用を持つ天然物 diospongin B の触媒的不斉合成を行った。

2. 酸素官能基一つで活性化されたジエンと α,β -アセチレンアルデヒドとのヘテロ Diels-Alder 反応

Danishefsky 型ジエンよりも反応性の低い酸素官能基一つで活性化されたジエンを用いる不斉 HDA 反応のジエノフィルはグリオキシル酸エステルなど電子求引基が置換したものに限定されており、それ以外のアルデヒドを基質とする不斉 HDA 反応は、光学活性イミン-Cr(III)錯体を用いた Jacobsen の報告のみが知られている。筆者は $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用い、酸素官能基一つで活性化されたジエンとフェニルプロパルギルアルデヒドとの不斉 HDA 反応を行ったところ、反応は期待通り円滑に進行し、完璧なシス選択性かつ高いエナンチオ選択性でテトラヒドロピラノンが得られることが分かった。

この結果を踏まえ、シス-2,6-二置換テトラヒドロピラン構造を持つ生物活性ジアリールヘプタノイドの触媒的不斉合成を行った。本合成は4位に芳香環が置換したジエンとフェニルプロパルギルアルデヒド誘導体との不斉 HDA 反応が鍵工程となるが、これまで4位に芳香環が置換したジエンを用いる HDA 反応は報告例がなかった。 $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ を用いて HDA 反応を検討したところ、フェニルプロパルギルアルデヒドのベンゼン環上にスルホニルオキシ基を組み込んだ場合に反応が円滑に進行し、高収率かつ 90%を超える不斉収率でシス-2,6-二置換テトラヒドロピラノンが得られることが判明した。得られた環化生成物から抗原虫活性を示す天然物(-)-centrolobine および抗リーシュマニア活性を持つ天然物(-)-de-O-methylcentrolobine の合成を行った。細胞増殖抑制作用を示す calyxin L の触媒的不斉合成も行った。HDA 反応で得られた不斉収率 91% の環化体からエノールトリフラートを調製し、トリアルコキシフェニル硼酸と鈴木-宮浦カップリングを行うと 2,4,6-三置換ジヒドロピランが良好な収率で得られた。続いて二重結合の水素化を完璧な立体選択性で行い、Rychnovsky の報告した calyxin L の合成中間体に変換した。

3. 2-アザ-3-シロキシジエンとアルデヒドを基質とするヘテロ Diels-Alder 反応

2-アザ-3-シロキシジエンとカルボニル化合物との HDA 反応は、テトラヒドロ-1,3-オキサジン-4-オン誘導体を与えるが、これまで報告された合成例は加熱条件または化学量論量の三フッ化ホウ素を反応剤として用いるものであった。これは、窒素原子を持つ 2-アザ-3-シロキシジエンがルイス酸存在下不安定であるためと考えられる。筆者はロジウム(II)錯体の穏和なルイス酸性を積極的に活用した反応開発の一つとして、2-アザ-3-シロキシジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応を検討した。2-アザ-3-シロキシジエンとフェニルプロパルギルアルデヒドとの反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、95%の不斉収率でシス配置のテトラヒドロ-1,3-オキサジン-4-オンが得られ、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ が窒素原子を持つジエンを基質とした場合にも適用可能であることが判明した。本反応は、種々の共役アルデヒド、飽和脂肪族アルデヒドおよび芳香族アルデヒドにも適用可能である。4 位にメチル基が置換したジエンを用いて反応を行うと、すべての置換基がシス配置の付加環化生成物が 91%の不斉収率で得られた。また、塩素原子が置換したジエンを用いた場合も高収率かつ 81%の不斉収率でシス配置のオキサジノンが得られることが分かった。

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 准教授 齋 藤 望
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 不斉ヘテロ Diels-Alder 反応に関する研究

本論文は不斉ロジウム(II)錯体をルイス酸触媒として用いたヘテロ Diels-Alder (HDA)反応に関するものである。不斉ルイス酸触媒を用いる 1,3-ジエンとカルボニル化合物との HDA 反応は、多くの天然物中に見られる光学活性含酸素六員環を構築する最も有力な方法の一つである。1-メトキシ-3-トリメチルシロキシ-1,3-ブタジエン (Danishefsky ジエン)とアルデヒドとの反応では多くの不斉ルイス酸触媒の適用が試みられており、すでに 90%を超える高い不斉収率が実現している。しかし、これらの錯体は空気や湿気に敏感であるため、触媒量の低減化に問題を残す。近年、Doyle らはロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ を用いる不斉 HDA 反応を報告した。非常に高い不斉収率 (最高 95% ee) および触媒回転数 (最高 6,200) が実現しているが、適用可能な基質は電子求引基を組み込んだアルデヒドに限られている。今回著者は、著者の所属する研究室で開発したロジウム(II)錯体の不斉ルイス酸触媒としての可能性に着目し、不斉 HDA 反応への適用を検討した。

まず著者は、Danishefsky 型ジエンと *p*-ニトロベンズアルデヒドとの HDA 反応にロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ を用いると、環化生成物が収率 91%、不斉収率 94%で得られることを見出した。本錯体は、Doyle の $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ よりも格段に高い触媒活性を示し、種々の芳香族アルデヒドを基質とする不斉 HDA 反応において非常に高い不斉収率を得ることができた。しかし、立体障害の小さなフェニルプロパルギルアルデヒドを基質とした場合には、不斉収率は 69%に低下した。そこで、フタルイミド基にベンゼン環を一つ伸張した錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を開発し、本反応に適用したところ、期待通り不斉収率は 90%に向上することが分かった。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ は、芳香族アルデヒドのみならず、種々の共役アルデヒドや脂肪族アルデヒドも基質として

適用可能であり、いずれの場合も極めて高い不斉収率が得られることが判明した。本反応はエンド型の遷移状態を経る協奏的な付加環化機構で進行する。さらに、反応性の高いアルデヒドを用いた反応では、触媒量を 0.002–0.0075 mol % に低減しても収率および不斉収率を損なうことなく反応が進行した。特に、フェニルプロパルギルアルデヒドを基質とした場合には、触媒回転数はこれまで報告されているルイス酸触媒を用いる不斉反応としては異例の 48,000 に達することが分かった。本反応の応用研究として、抗骨粗鬆症作用を持つ天然物 diospongin B の触媒的不斉合成を行った。

次に著者は、シス-2,6-二置換テトラヒドロピラン構造を持つ生物活性ジアリールヘプタノイドの触媒的不斉合成を行った。本合成では 4 位に芳香環が置換したジエンとフェニルプロパルギルアルデヒド誘導体との不斉 HDA 反応が鍵工程となるが、これまで 4 位に芳香環が置換したジエンを用いる不斉 HDA 反応の報告例はなかった。 $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ を用いて HDA 反応を検討したところ、フェニルプロパルギルアルデヒドのベンゼン環上にスルホニルオキシ基を組み込んだ場合に反応が円滑に進行し、高収率かつ 90% を超える不斉収率で環化生成物が得られることが判明した。得られた環化体から抗原虫活性を示す天然物 (–)-centrolobine および抗リーシュマニア活性を持つ天然物 (–)-de-O-methylcentrolobine の合成を行った。また、HDA 反応で得られた環化体からエノールトリフラートを調製し、トリアルコキシフェニルボロン酸と鈴木–宮浦カップリングを行うと 2,4,6-三置換ジヒドロピランが良好な収率で得られ、続いて二重結合の水素化を立体選択的に行うことで Rychnovsky の報告した calyxin L の合成中間体へ導くことが出来た。

さらに著者は、2-アザ-3-シロキシジエンとアルデヒドとの HDA 反応を検討した。本反応はテトラヒドロ-1,3-オキサジン-4-オン誘導体を与えるが、これまで報告された合成例は加熱条件または三フッ化ホウ素を反応剤として用いるものであった。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を触媒に用い、2-アザ-3-シロキシジエンとフェニルプロパルギルアルデヒドとの反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、95% の不斉収率でシス配置の環化生成物が得られた。本反応は、種々の共役アルデヒド、飽和脂肪族アルデヒドおよび芳香族アルデヒドにも適用可能である。また、4 位に置換基を持つジエンを用いて反応を行うと、すべての置換基がシス配置の付加環化生成物が高い不斉収率で得られた。

以上、著者は新たに合成したロジウム(II)錯体の不斉ルイス酸触媒としての有用性を示すとともに、HDA 反応を鍵工程とする生物活性ジアリールヘプタノイドの触媒的不斉合成を行った。本研究により得られた結果は、ロジウム(II)錯体のルイス酸触媒としての機能解明に大きく寄与するものと考えられる。

従って、審査委員会は鷲尾卓哉氏の論文が博士 (薬学) の学位を受けるのに十分値するものと認めた。