

博士(生命科学) 田中正彦

学位論文題名

ロジウム(II)錯体を用いるシリルエノールエーテルの
不斉アミノ化反応の開発と
生物活性含窒素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

1価の窒素活性種ナイトレンは、多重結合への付加反応やC-H結合への插入反応等多岐にわたる反応性を示す。いずれの反応も含窒素化合物を構築する上で、有力な方法論を与える。近年、遷移金属錯体触媒存在下、(N-アリールスルホニルイミノ)フェニルヨージナンをナイトレン前駆体に用いる不斉反応の開発が精力的に展開されている。当研究室ではこれまでに、(4-ニトロフェニルスルホニルイミノ)フェニルヨージナン[*p*NsN=IPh]をナイトレン前駆体とするベンジル位不斉アミノ化反応において、 $Rh_2(S\text{-TCPPTL})_4$ を触媒に用いると分子間不斉C-Hアミノ化反応としては文献上知られる最高値に匹敵する不斉収率(88% ee)が得られることを見出している。筆者は当研究室で開発したロジウム(II)錯体触媒を用いた不斉アミノ化反応開発研究の一環として、シリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応について検討した。

1. シリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応

$Rh_2(S\text{-TCPPTL})_4$ 存在下、フェニルアセトンから調製したZ配置のシリルエノールエーテルと

NsN=IPhとの反応を行った。反応は0°Cで速やかに進行し、収率94%、不斉収率57%でα-アミノケトンが得られることがわかった。本反応では[(2-ニトロフェニル)スルホニルイミノ]フェニルヨージナン[NsN=IPh]をナイトレン前駆体として用いると、不斉収率が86%まで向上することが判明した。さらに、ロジウム(II)錯体の検討を行ったところ、架橋配位子のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置換した錯体 $Rh_2(S\text{-TFPTL})_4$ を用い-40°Cで反応を行うことにより、不斉収率は95%に達することを見出した。また、本反応ではE配置のシリルエノールエーテルは反応しないことがわかった。最適化した条件下、種々の鎖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行った。ベンゼン環上に種々の置換基を組み込んだ4-フェニル-2-ブタノンプロピオフェノン由来のシリルエノールエーテルを基質とした場合、90%以上の不斉収率で対応するα-アミノケトンを得ることができたがベンゼン環を持たないシリルエノールエーテルのアミノ化反応では不斉収率が大きく低下することがわかった。

本反応で得られる2-ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体は、N-アルキル化の後、チオラートを用いた福山法により2-Ns基を容易に除去することができる。そこで、本法の応用研究として切迫早産治療薬(-)-リトドリン塩酸塩の触媒的不斉合成を行

った。 -60°C にて芳香環上パラ位にベンジルオキシ基が置換したプロピオフェノンから調製したシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応を行い、収率 94%、不斉収率 91% で α -アミノケトンを得た。この α -アミノケトンは $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 還元により完璧な立体選択性でアンチのアミノアルコールとした後、水酸基をアセチル基で保護し再結晶で光学純品とした。光延反応による N -アルキル化、福山法による Ns 基およびアセチル基の除去、ベンジル基の除去を経て、($-$)-リトドリン塩酸塩の触媒的不斉合成を達成した。

一方、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とした場合、アジリジン化反応ではなく、アリル位 C-H 結合への挿入反応が位置およびエナンチオ選択性に進行することがわかった。さらに、シクロヘキシルメチルケトンや α 位にメチル基を持つケトン由来のシリルエノールエーテル、 β -ケトエステル由来のシリルエノールエーテルの場合にも、 β -アミノケトンが得られることが判明した。

2. ワンポット 1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応を鍵反応とする($-$)-メタゾシンの触媒的不斉合成

筆者は以前、ロジウム(II)錯体が α, β -不飽和ケトンおよびアルデヒドの 1,4-ヒドロシリル化反応の触媒として機能することを見出した。さらに、 $\text{Rh}_2(S\text{-TFPTTL})_4$ を用いた α, β -エノンのワンポット 1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応を行ったところ、対応するシリルエノールエーテルを出発原料とした場合と同等の不斉収率で α -アミノケトンが得られることがわかった。筆者はこの結果を踏まえ、本反応の応用研究として鎮痛活性物質($-$)-メタゾシンの触媒的不斉合成を行った。 $4'$ -メトキシベンザルアセトンのワンポット 1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応を行い、目的とする α -アミノケトンを不斉収率 90% で得た後、一回の再結晶により光学純品とした。 N -アルキル化、Wittig 反応によるケトンのメチレン化により得たジエンに対し、第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスを行い、四置換アルケンを合成した。 Ns 基の除去を行い、Meyers のメタゾシン合成中間体へ導き、還元的メチル化およびGrewe の環化条件に付すことにより($-$)-メタゾシンの不斉合成を達成した。また、ペントゾシンなど他のベンゾモルファン系化合物に変換可能な中間体の合成も行うことができた。

3. シリルケテニアセタールの不斉アミノ化反応

不斉ロジウム(II)錯体を用いた不斉アミノ化反応のさらなる適用系拡張を目指し、これまでに報告例のないシリルケテニアセタールの触媒的不斉アミノ化反応を検討した。本反応では $\text{Rh}_2(S\text{-TCPPTL})_4$ を触媒に用いると高い不斉収率が得られることがわかった。ベンゼンを溶媒に用いると、反応は室温にて円滑に進行し、高収率かつ 99% の不斉収率でフェニルグリシン誘導体が得られることがわかった。本法はベンゼン環上のパラ位およびメタ位に電子求引基やメチル基を組み込んだ基質にも適用可能であり、対応するフェニルグリシン誘導体が 95% 以上の不斉収率で得られた。パラ位にメトキシ基が置換したシリルケテニアセタールを用いると高収率でフェニルグリシン誘導体が得られるものの、不斉収率は 80% に低下した。また、メタ位にメトキシ基が置換したシリルケテニアセタールの場合には高い不斉収率が得られたが、芳香族 C-H アミノ化反応が競争するため収率は大幅に低下した。一方、芳香環上オルト位に置換基を持つシリルケテニアセタールを基質とした場合には、ベンゼ

ン環上パラ位への芳香族 C-H アミノ化反応のみが進行することがわかった。また、アルキル基で置換したシリルケテンアセタールを基質とした場合、不斉収率は大きく低下することがわかった。

以上、筆者はシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応において、フタルイミド基をハロゲン化したロジウム(II)錯体を用いると高い不斉収率で α -アミノカルボニル化合物が得られることを見出した。また、不斉アミノ化反応を機軸とする含窒素生物活性化合物の触媒的不斉合成を行い、本法が合成化学的有用性を示すことができた。

学位論文審査の要旨

主査 教授 橋本俊一
副査 教授 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)錯体を用いるシリルエノールエーテルの 不斉アミノ化反応の開発と 生物活性含窒素化合物の触媒的不斉合成に関する研究

本論文は不斉ロジウム(II)錯体を用いるシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応に関するものである。1価の窒素活性種ナイトレンの反応は、多重結合への付加反応やC-H結合への挿入反応等多岐に渡り、アジリジンやアミド等の含窒素化合物を与える。著者の所属する研究室ではこれまでに、(4-ニトロフェニルスルホニルイミノ)フェニルヨージナン [$p\text{NsN=IPh}$]をナイトレン前駆体とするベンジル位不斉C-Hアミノ化反応において、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基ベンゼン環の水素原子を塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を触媒に用いると分子間不斉C-Hアミノ化反応としては文献上知られる最高値に匹敵する不斉収率(88% ee)が得られることを見出している。今回著者は、ロジウム(II)錯体を用いるアミノ化反応の適用系拡張を目指し、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。シリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応はアジリジン化反応を経由し、生物活性含窒素化合物の重要な合成中間体である α -アミノケトンを与えることが知られている。しかし、キラルな金属錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応の成功例は未だ報告されていない。

まず著者は、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ 存在下、フェニルアセトンから調製したシリルエノールエーテルと $p\text{NsN=IPh}$ との反応を行った。反応は0°Cで速やかに進行し、収率94%、不斉収率57%で α -アミノケトンが得られることがわかった。反応条件を精査したところ、(2-ニトロフェニルスルホニルイミノ)フェニルヨージナン [NsN=IPh]をナイトレン前駆体、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錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を触媒に用い-40°Cで反応を行うことに

より、不斉収率は95%に達することを見出した。最適化した条件下、種々の鎖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行った。ベンゼン環上に種々の置換基を組み込んだ4-フェニル-2-ブタノンやプロピオフェノン由来のシリルエノールエーテルを基質とした場合、90%以上の不斉収率で対応する α -アミノケトンを得ることができた。この結果はシリルエノールエーテルのアジリジン化反応を経る不斉アミノ化反応としては初の成功例である。

著者は本法の応用研究として切迫早産治療薬(-)-リトドリン塩酸塩の触媒的不斉合成を行った。4'-ベンジルオキシプロピオフェノンから調製したシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応を-60 °Cで行い、収率94%、不斉収率91%で α -アミノケトンを得た。この α -アミノケトンをZn(BH₄)₂還元により完璧な立体選択性でアンチのアミノアルコールとした後、水酸基をアセチル基で保護し再結晶により光学純品とした。側鎖の導入、保護基の除去を経て、(-)-リトドリン塩酸塩の触媒的不斉合成を達成した。

また、著者はロジウム(II)錯体が α,β -不飽和ケトンおよびアルデヒドの1,4-ヒドロシリル化反応の触媒として機能することを見出している。さらに、著者はRh₂(S-TPTT)₄が α,β -エノンのワンポット1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応にも適用可能であり、対応するシリルエノールエーテルを出発原料とした場合と同等の不斉収率で α -アミノケトンが得られることを見出した。著者はこの結果を踏まえ、本反応を鍵工程とする鎮痛活性物質(-)-メタゾシンの触媒的不斉合成を行った。4'-メトキシベンザルアセトンのワンポット1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応を行い、目的とする α -アミノケトンを不斉収率90%で得た後、再結晶により光学純品とした。N-アルキル化、ケトンのメチレン化により得たジエンの閉環メタセシス、Ns基の除去を経てMeyersのメタゾシン合成中間体へ導き、(-)-メタゾシンの形式不斉合成を達成した。また、本法がペンタゾシンなど他のベンゾモルファン系化合物の有用合成中間体の合成にも利用可能であることを明らかにした。

さらに著者は不斉ロジウム(II)錯体を用いた不斉アミノ化反応のさらなる適用系拡張を目指し、これまでに報告例のないシリルケテニアセタールの不斉アミノ化反応を検討した。ベンゼン溶媒中、Rh₂(S-TCPTT)₄を触媒に用いると、反応は室温にて円滑に進行し、高収率かつ非常に高い不斉収率でフェニルグリシン誘導体が得られることがわかった。

以上、著者はシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応において、フタルイミド基をハロゲン化したロジウム(II)錯体を用いると高い不斉収率で α -アミノカルボニル化合物が得られることを見出した。また、本反応を機軸とする含窒素生物活性化合物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、生物活性含窒素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、審査委員会は田中正彦氏の論文が博士(生命科学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。