

# ロジウム(II)錯体を用いた不斉触媒反応を機軸とする 複素環化合物の合成に関する研究

## 学位論文内容の要旨

二核ロジウム錯体は  $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物を速やかにジアゾ分解し、ロジウム(II)カルベン中間体を与える。ロジウム(II)カルベン中間体に基づく反応は多岐にわたり、シクロプロパン化反応、X-H 挿入反応 (X = C, Si, O, S, N)をはじめ、イリド形成を引き金とする転位あるいは付加環化反応等が知られている。当研究室では、光学活性 *N*-フタロイルあるいはベンゾフタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだ二核ロジウム錯体の創製を基盤とする不斉カルベン反応の開発を行ってきた。筆者は、当研究室で開発したキラルなロジウム(II)錯体を用いた不斉触媒反応を機軸とする複素環化合物の合成について検討した。

### 1. 分子内C-H挿入反応を機軸とする(-)-*epi*-コノカルパンおよび(+)-コノカルパンの触媒的不斉合成

当研究室では、2-ベンジルオキシフェニルジアゾアセタートを基質とする分子内 C-H 挿入反応において、*N*-フタロイル *tert*-ロイシンを架橋配位子として組み込んだロジウム(II)カルボキシレート錯体  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を触媒として反応を行うと、完璧なジアステレオ選択性かつ、最高 94% の不斉収率で 2 位にアリール基、3 位にメトキシカルボニル基が置換したシス配置の 2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体を得られることを報告している。筆者はこの反応の応用研究として、2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格を持つネオリグナン類の合成が可能と考え、2,3-シス配置の(-)-*epi*-コノカルパンと 2,3-トランス配置の(+)-コノカルパンの触媒的不斉合成を行うこととした。なお、(+)-コノカルパンは殺虫作用、抗真菌作用等の生物活性を持つ化合物である。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  存在下、5 位の酸素原子等の標的化合物の合成に必要な置換基を組み込んだアリールジアゾアセタートの分子内 C-H 挿入反応を行うと、立体選択性の低下が見られ、特に低温で反応を行った際にジアステレオ選択性が大幅に低下した。そこで反応条件を検討した結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  よりもかさ高い *N*-フタロイルトリエチルアラニン(NEt<sub>3</sub>)を架橋配位子とした  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTEA})_4$  を触媒として用いることで、ジアステレオ選択性が向上し、97:3 のジアステレオ選択性、84% の不斉収率で目的とする 2,3-シス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体を得ることができた。なお、環化生成物の X 線結晶構造解析により優先絶対配置は(2*R*,3*S*)であると決定した。得られた環化生成物から鈴木-宮浦カップリングを含む 7 工程を経て(-)-*epi*-コノカルパンの初の触媒的不斉合成を達成し、その絶対配置を(2*R*,3*S*)と決定した。さらに塩基性条件下にて(-)-*epi*-コノカルパンの C2 位を異性化することで(+)-コノカルパンに変換することも可能であった。この合成経路では C-H 挿入反応後の鈴木-宮浦カップリングが可能であること、シス配置とトランス配置の両異性体の合成が可能であることから、様々なジヒドロベンゾフラン誘導体合成への展開が期待できる。

## 2. ジアリーールジアゾメタンの分子内不斉 C-H 挿入反応

筆者は、高い反応性を示すジアゾ基質として、ジアゾ基に 2 つのベンゼン環が隣接したジアリーールジアゾメタンを用いた分子内 C-H 挿入反応を検討することとした。一方のベンゼン環の 2 位にベンジルオキシ基を導入したジアゾ基質を調製したが、カラムクロマトグラフィーにより分解したため、粗生成物を反応基質として用いることとした。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を触媒として反応を行うと、完璧なジアステレオ選択性かつ高い不斉収率でシス配置の 2,3-ジフェニル-2,3-ジヒドロベンゾフランが得られることを見出した。本反応は $-78^\circ\text{C}$ においても進行し、トランス体の生成を伴うことなく、98%の不斉収率で 2,3-シス配置の環化生成物を得ることができた。筆者は本反応がスチルベンダイマーの合成に適用可能と考え、2,3-ジアリーール-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体で、C2 位と C3 位がトランス配置のマキシモール A (トランス-レスベラトロールダイマー) とシス配置のマキシモール B の触媒的不斉合成を試みた。なお、マキシモール A は誘導性抗菌物質(ファイトアレキシン)の一種であり、抗菌作用、シクロオキシゲナーゼ I および II の阻害作用、5- $\alpha$  還元酵素阻害作用等の生物活性を持つことが報告されている。ベンゼン環上の置換基としてメチル基で保護したフェノール性水酸基をもつジアゾ基質の反応では、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  のフタルイミド基上の水素原子をフッ素原子で置換した  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$  を触媒として用いることで、96%の不斉収率で 2,3-シス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体を得ることが可能であった。本反応により得られた環化生成物から再結晶を含む 3 工程を経て、(-)-マキシモール A の初の触媒的不斉合成を達成した。なお、フェノール性水酸基の保護基がメチル基の場合、脱保護よりもジヒドロベンゾフラン誘導体のシス体からトランス体への異性化が優先することが分かった。そのため、マキシモール B の合成を目指して保護基を検討した結果、メトキシメチル基を保護基とした場合はシス配置を保持したまま脱保護可能であることが分かった。

## 3. ジアリーールジアゾメタンの環状オキソニウムイリド形成を経る不斉[2,3]-シグマトロピー転位反応

ジアリーールジアゾメタンを基質とする分子内不斉 C-H 挿入反応により、高い立体選択性を獲得することができたため、筆者は環状オキソニウムイリド形成を経る不斉[2,3]-シグマトロピー転位反応においても、ジアリーールジアゾメタンが適用可能か検討を行うこととした。一方のベンゼン環の 2 位にアリルオキシメチル基を導入した基質を用いてイリド形成を経る転位反応を試みた。ジアゾ基質に対応するヒドラゾンの調製において、アリルエーテル部位を持つベンゾフェノンとヒドラジンとの反応を行うと、ヒドラジン由来のジイミドにより炭素-炭素二重結合の還元が起こったため、目的とするヒドラゾンを収率良く得ることが困難であった。そこで、ジイミドスカベンジャーとしてノルボルネンを添加して反応を行うと、二重結合の還元を伴うことなく、良好な収率で目的のヒドラゾンを調製することが可能であった。このヒドラゾンを酸化した後に得られたジアゾ基質を用いて、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  存在下、イリド形成を経る転位反応を行うと、高収率かつ高い不斉収率でジヒドロイソベンゾフラン誘導体を得られた。反応は $-78^\circ\text{C}$ においても円滑に進行し、最高 98%の不斉収率で環化生成物を得ることに成功した。この結果は、環状オキソニウムイリド形成を経る転位反応におけるこれまでの報告の中で最も高い不斉収率である。また、本反応を鍵工程とする抗うつ薬(+)-エスシタロプラムの中間体合成を目指し、必要な置換基を組み込んだジアゾ基質を用いて反応を行った場合も、良好な収率かつ高エナンチオ選択性(96% ee)で環化生成物を得ることができた。

以上、筆者の研究はキラルなロジウム(II)錯体を用いた不斉触媒反応により、これまでは光学活性体の供給が困難であった複素環化合物の合成を可能とするものである。

# 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 | 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)錯体を用いた不斉触媒反応を機軸とする 複素環化合物の合成に関する研究

本論文はロジウム(II)錯体を用いた複素環化合物の触媒的不斉合成に関するものである。筆者の所属する研究室ではこれまで、2-ベンジルオキシフェニルジアゾアセタートの分子内 C-H 挿入反応において、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を用いると、完璧なジアステレオ選択性かつ最高 94% の不斉収率で 2 位にアリール基、3 位にメトキシカルボニル基が置換したシス配置の 2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体を得られることを報告している。筆者は本反応を鍵工程とする 2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格を持つネオリグナン類の合成が可能と考え、2,3-シス配置の(-)-*epi*-コノカルパンと 2,3-トランス配置の(+)-コノカルパンの触媒的不斉合成を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  存在下、標的化合物の合成に必要な置換基を組み込んだアリールジアゾアセタートの分子内 C-H 挿入反応を行うと、立体選択性の低下が見られ、特に低温で反応を行った際にジアステレオ選択性が大幅に低下した。そこで条件検討を進めた結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  よりもかさ高い架橋配位子を持つ  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTEA})_4$  を用いることで、97:3 のジアステレオ選択性、84% の不斉収率でシス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体が見出された。なお、環化生成物の優先絶対配置は X 線結晶構造解析により 2*R*,3*S* と決定した。得られた環化生成物から鈴木-宮浦カップリングを含む 7 工程の変換を経て(-)-*epi*-コノカルパンの初の触媒的不斉合成を達成し、その絶対配置を 2*R*,3*S* と決定した。さらに、塩基性条件下、(-)-*epi*-コノカルパンを異性化して(+)-コノカルパンに変換することも可能であった。この合成経路では、C-H 挿入反応後の鈴木-宮浦カップリングが可能であること、シスとトランスの両異性体の合成が可能であることから様々な誘導体合成への展開が期待できる。

また、筆者は高い反応性を示すジアゾ基質として、ジアリールジアゾメタンを用いた分子内 C-H 挿入反応を検討した。一方のベンゼン環の 2 位にベンジ

ルオキシ基を導入したジアゾ基質を調製したが、精製が困難であったため粗生成物を反応基質として用いた。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を触媒として  $-78^\circ\text{C}$  にて反応を行うと、完璧なジアステレオ選択性かつ 98% の不斉収率でシス配置の 2,3-ジフェニル-2,3-ジヒドロベンゾフランが得られることを見出した。筆者は本反応を鍵工程とするスチルベンダイマーの合成が可能と考え、2,3-ジアリール-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体で、2,3-トランス配置のマキシモール A と 2,3-シス配置のマキシモール B の合成を検討した。ベンゼン環上の置換基としてメチル基で保護したフェノール性水酸基をもつジアゾ基質の反応では、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  のフタルイミド基上の水素原子をフッ素原子で置換した  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$  を用いることで、96% の不斉収率で 2,3-シス配置のジヒドロベンゾフラン誘導体を得られることを見出した。得られた環化生成物から 3 工程を経て、(-)-マキシモール A の初の触媒的不斉合成を達成した。なお、フェノール性水酸基の保護基がメチル基の場合、脱保護よりもジヒドロベンゾフラン誘導体のシスからトランスへの異性化が優先することが分かった。さらに、マキシモール B の合成を目指して保護基を検討した結果、メトキシメチル基を用いることでシス配置を保持したまま脱保護可能であった。

さらに筆者は、一方のベンゼン環の 2 位にアリルオキシメチル基を導入したジアリールジアゾメタンを基質とし、環状オキソニウムイリド形成を経る不斉 [2,3]-シグマトロピー転位反応についても検討した。アリルエーテル部位を持つベンゾフェノンとヒドラジンとの反応を行うと、ヒドラジン由来のジイミドによる炭素-炭素二重結合の還元が起こることが分かった。そこで、ジイミドスカベンジャーとしてノルボルネンを添加して反応を行うと、二重結合の還元を伴わず、目的のヒドラゾンを調製することが可能であった。このヒドラゾンを酸化して得られたジアゾ基質を用いて  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  存在下、 $-78^\circ\text{C}$  にて反応を行うと、98% の不斉収率でジヒドロイソベンゾフラン誘導体を得られることを見出した。また、抗うつ薬エスシタロプラムの合成に必要な置換基を組み込んだジアゾ基質を用いると、96% の不斉収率で環化生成物を得ることが可能であった。

以上、筆者はキラルなロジウム(II)錯体を用い、これまで光学活性体の供給が困難であったベンゾフラン化合物の触媒的不斉合成を実現した。本研究の成果はさらに広範な不斉触媒反応の開発に貢献するものと考えられる。

従って、審査委員会は名取良浩氏の論文が博士 (生命科学) の学位を受けるのに十分値するものと認めた。