

学位論文題名

ロジウム(II)錯体を用いる α -アルキル- α -ジアゾエステルの
分子間不斉触媒反応に関する研究

学位論文内容の要旨

ロジウム(II)錯体を用いた不斉カルベン反応において、ジアゾ炭素に隣接した C-H 結合をもつ α -アルキル- α -ジアゾエステルを基質とした場合、ロジウムカルベン中間体の 1,2-ヒドリドシフトを経る α,β -不飽和エステルの生成が競争することが知られている。従って、この副反応の抑制はエナンチオ制御と共に極めて重要な課題となる。筆者の所属する研究室では、 α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子内不斉 C-H 挿入反応にロジウム(II)カルボキシラート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると、不飽和エステルの副生を伴うことなく完璧なジアステレオ選択性かつ極めて高いエナンチオ選択性で 2 位置換シクロペンタンカルボン酸誘導体を得られることを報告している。今回筆者は、当研究室で開発したロジウム(II)錯体の適用系拡張研究の一環として、 α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子間不斉触媒反応を検討した。

1. 1-アルキンと α -アルキル- α -ジアゾエステルとの不斉シクロプロペン化反応

筆者はまず、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸 2,4-ジメチル-3-ペンチルとフェニルアセチレンとの不斉シクロプロペン化反応を行った。反応はジクロロメタン中室温で速やかに完結し、アルケンの副生を伴うことなく高収率かつ不斉収率 48% でシクロプロペン誘導体を得られた。次に不斉収率の向上を目指し、ロジウム錯体のスクリーニングを行ったところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の架橋配位子上のフタルイミド基の水素原子を塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合に不斉収率 72% が得られた。そこでフタルイミド基の水素原子を臭素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を新たに合成し、シクロプロペン化反応に適用した。その結果、期待通り不斉収率は 85% に向上することが分かった。さらに -60°C で反応を行うことにより、収率を損なうことなく不斉収率 95% でシクロプロペン誘導体を得られることを見出した。続いて種々の置換様式をもつ α -アルキル- α -ジアゾエステルを用いた不斉シクロプロペン化反応を検討したところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を触媒に使い、エステル部分をかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチルエステルとすることが高い不斉収率の獲得およびアルケン副生の抑制に必須であることが分かった。本反応はベンゼン環上に様々な置換基を持つフェニルアセチレン誘導体や 2-および 1-ナフチルアセチレンが基質として適用可能であり、いずれの場合もシクロプ

ロベン誘導体を極めて高い不斉収率で得ることが出来た。この結果は、 α -アルキル- α -ジアゾエステルとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応の最初の例となる。また著者は、X線結晶構造解析により明らかとなった $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ の C_4 対称型の不斉反応場と $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸メチルとフェニルアセチレンとのシクロプロペン化反応の DFT 計算の結果を基に本反応の立体反応経路について考察を行った。 α -ジアゾエステルは $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ との反応により窒素の放出を経て、カルボニル基の炭素原子がロジウム-酸素結合に対してエク립ス配座となり、エステルのカルボニル基がロジウム-カルベン炭素結合に対して垂直にねじれ、かつかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチル基がテトラプロモフタルイミド基との立体反発を避けるように空いた空間を占めるロジウム(II)カルベン中間体を形成する。アルキンはエステルのアルコキシ基方向(*Re* 面)からカルボニル基との静電反発を避けるように、フェニル基をアルキル基側に約 30°傾けながら end-on 型で接近することにより、実験結果に合致する *R* 配置のシクロプロペン誘導体が生成する。

2. $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を用いた α -アルキル- α -ジアゾエステルとの不斉シクロプロパン化反応

不斉シクロプロパン化反応の結果を踏まえ、筆者は次にアルケンと α -アルキル- α -ジアゾエステルのシクロプロパン化反応を検討した。ジクロロメタン中、-78 °C にて $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸 *tert*-ブチルとスチレンとの不斉シクロプロパン化反応を行うと、高収率かつ完璧なジアステレオ選択性でトランス配置のシクロプロパン誘導体が得られることを明らかにした。本反応はベンゼン環に種々の置換基を組み込んだスチレン、1-および 2-ビニルナフタレン、共役アルケンにも適用可能であり、極めて高いジアステレオ選択性かつ最高不斉収率 93% でシクロプロパン誘導体が得られることが分かった。

3. インドールの不斉 C-H 変換反応

さらに筆者は、 α -ジアゾプロピオン酸エステルを用いたインドールの不斉 C-H 変換反応を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用い、 α -ジアゾプロピオン酸 2,4-ジメチル-3-ペンチルと *N*-メチルインドールとの反応を行うと、3 位置換インドール誘導体が高収率かつ不斉収率 52% で得られた。不斉収率の向上を目指しロジウム(II)錯体のスクリーニングを行ったところ、架橋配位子としてかさ高い *N*-フタロイル-(*S*)-トリエチルアラニンを組み込んだ $\text{Rh}_2(\text{S-PTTEA})_4$ を用いると不斉収率は 67% に向上した。さらにインドール窒素原子の置換基を除去可能なメトキシメチル基とすることで、不斉収率は 82% まで向上することが分かった。本反応は種々の置換基を組み込んだ *N*-メトキシメチルインドールに適用可能であった。この結果を踏まえ、筆者は本反応を機軸とする植物成長阻害作用物質 *acremoauxin A* の構成成分である植物ホルモン(+)- α -メチル-3-インドール酢酸の触媒的不斉合成を行った。

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	斉 藤 望
副 査	准教授	穴 田 仁 洋

学 位 論 文 題 名

ロジウム (II) 錯体を用いる α -アルキル- α -ジアゾエステルの 分子間不斉触媒反応に関する研究

ロジウム(II)錯体を用いた不斉カルベン反応において、ジアゾ炭素に隣接した C-H 結合が存在する α -アルキル- α -ジアゾエステルを基質とした場合、ロジウムカルベン中間体の 1,2-ヒドリドシフトを経る α,β -不飽和エステルの生成が競争することが知られている。従って、この副反応の抑制はエナンチオ制御と共に極めて重要な課題となる。筆者の所属する研究室では、 α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子内不斉 C-H 挿入反応にロジウム(II)カルボキシラート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると、不飽和エステルの副生を伴うことなく完璧なジアステレオ選択性かつ極めて高いエナンチオ選択性で 2 位置換シクロペンタンカルボン酸誘導体が得られることを報告している。今回筆者は、当研究室で開発したロジウム(II)錯体の適用系拡張研究の一環として、 α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子間不斉触媒反応を検討した。

筆者はまず、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸 2,4-ジメチル-3-ペンチルとフェニルアセチレンとの不斉シクロプロペン化反応を行った。反応は室温で速やかに完結し、アルケンの副生を伴うことなく、高収率かつ不斉収率 48% でシクロプロペン誘導体を得た。次に筆者は不斉収率の向上を目指し、ロジウム(II)錯体のスクリーニングを行った。その結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の架橋配位子上のフタルイミド基の水素原子を臭素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を適用すると、不斉収率は 85% に向上することを明らかにした。さらに -60°C で反応を行うと、収率を損なうことなく不斉収率は 95% に達することを見出した。続いて種々の置換様式をもつ α -アルキル- α -ジアゾエステルを用いた不斉シクロプロペン化反応を検討したところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を触媒に使い、エステル部分をかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチルエステルとすることが高い不斉収率の獲得およびアルケン副生の抑制に必須であることが明らかとなった。本反応はベンゼン環上に様々な置換基を

持つフェニルアセチレン誘導体や 2-および 1-ナフチルアセチレンが基質として適用可能であり、いずれの場合もシクロプロペン誘導体を極めて高い不斉収率で得ることができた。これらの結果は、 α -アルキル- α -ジアゾエステルとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応の最初の例となる。また著者は、X 線結晶構造解析により明らかとなった $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ の C_4 対称型の不斉反応場と $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CH})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸メチルとフェニルアセチレンとのシクロプロペン化反応の DFT 計算の結果を基に本反応の立体反応経路について考察を行った。すなわち、 α -ジアゾエステルは $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ との反応により窒素の放出を経て、カルボニル基の炭素原子がロジウム-酸素結合に対してエクリプス配座となり、エステルのカルボニル基がロジウム-カルベン炭素結合に対して垂直にねじれ、かつかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチル基がテトラプロモフタルイミド基との立体反発を避けるように空いた空間を占めたロジウム(II)カルベン中間体を形成する。アルキンはエステルのアルコキシ基方向(R_e 面)からカルボニル基との静電反発を避けるように、フェニル基をアルキル基側に約 30° 傾けながら end-on 型で接近することにより、実験結果に合致する R 配置のシクロプロペン誘導体が生成する。

不斉シクロプロペン化反応の結果を踏まえ、筆者は次にアルケンと α -アルキル- α -ジアゾエステルのシクロプロペン化反応を検討した。ジクロロメタン中、 -78°C にて $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を用いた α -ジアゾプロピオン酸 *tert*-ブチルとスチレンとの不斉シクロプロペン化反応を行うと、高収率かつ完璧なジアステレオ選択性でトランス配置のシクロプロペン誘導体が得られることを明らかにした。本反応はベンゼン環に種々の置換基を組み込んだスチレン、1-および 2-ビニルナフタレン、共役アルケンにも適用可能であり、極めて高いジアステレオ選択性かつ最高不斉収率 93% でシクロプロペン誘導体が得られることが分かった。

さらに筆者は、 α -ジアゾプロピオン酸エステルを用いたインドールの不斉 C-H 変換反応を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用い、 α -ジアゾプロピオン酸 2,4-ジメチル-3-ペンチルと *N*-メチルインドールとの反応を行うと、3 位置換インドール誘導体が高収率かつ不斉収率 52% で得られた。不斉収率の向上を目指しロジウム(II)錯体のスクリーニングを行ったところ、架橋配位子にかさ高い *N*-フタロイル-(*S*)-トリエチルアラニンを組み込んだ $\text{Rh}_2(\text{S-PTTEA})_4$ を用いると不斉収率は 67% に向上した。さらにインドール窒素原子の置換基を除去可能なメトキシメチル基とすることで、不斉収率は 82% まで向上することが分かった。本反応は種々の置換基を組み込んだ *N*-メトキシメチルインドールが適用可能であった。この結果を踏まえ、筆者は本反応を機軸とする植物成長阻害作用物質 *acremoauxin A* の構成成分である植物ホルモン(+)- α -メチル-3-インドール酢酸の触媒的不斉合成を行った。

以上、著者は α -アルキル- α -ジアゾエステルを用いた分子間不斉触媒反応の開発を行った。本研究により得られた結果は、ロジウム(II)錯体を用いた不斉カルベン反応に新たな知見を与えるものである。

従って、審査委員会は後藤崇之氏の論文が博士（生命科学）の学位を受けるのに十分値するものと認めた。