



Title	ロジウム(II)アミダート錯体をルイス酸触媒として用いた含窒素ジエンとアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels-Alder 反応に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渡邊, 雄大
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第11423号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/55810
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yudai_Watanabe_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (薬科学) 氏名 渡邊 雄大

学位論文題名

ロジウム(II)アミダート錯体をルイス酸触媒として用いた
含窒素ジエンとアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels-Alder 反応に関する研究

二核 Rh(II)錯体は通常アキシアル位に軸配位子が占有しており、ルイス酸としての性質を示すことが知られている。Doyle らはこの性質に着目し、Rh(II)錯体を初めて不斉ルイス酸触媒として用いた Danishefsky ジエンとアルデヒドとのヘテロ Diels-Alder (HDA)反応を報告した。当研究室でも、アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ が Danishefsky 型ジエンや酸素官能基一つで活性化されたジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応において不斉ルイス酸触媒として機能し、完璧なエンド選択性かつ高いエナンチオ選択性 (最高 99% ee) で全てシス配置の付加環化生成物が得られることを報告している。筆者は、本法の適用範囲拡張を目指し、含窒素ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応の検討を行った。

1. Rawal ジエンを用いた不斉 HDA 反応

Rawal ジエン (1-ジメチルアミノ-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1,3-ブタジエン)は、付加環化反応において Danishefsky ジエンよりも格段に高い反応性を示すことが知られている。Rawal らは、キラルなジオールを有機触媒として用いた Rawal ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応を初めて報告した。この報告を契機として、水素結合によるアルデヒドの活性化を特徴とする有機触媒を用いた不斉 HDA 反応の開発が精力的に展開されてきた。しかし、高い不斉収率を実現するためには 20 mol % 程度の触媒量を用い、低温下長時間反応を行う必要があった。この問題の解決のためにはルイス酸触媒の適用が期待されるが、本反応にルイス酸が適用された例はこれまで報告されていなかった。これは Rawal ジエンがルイス酸存在下、空気中の湿気に対し極めて不安定であることに加え、ジエンおよび付加環化反応の生成物にルイス塩基性のアミノ基が存在し、触媒が失活することが考えられる。

筆者は 1 mol % の $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用い、ジクロロメタン中 0 °C で Rawal ジエンとベンズアルデヒドとの不斉 HDA 反応を行った。反応は速やかに完結し、Rawal の条件に従い塩化アセチルを用いて後処理を行うと、収率 70%、不斉収率 95% でジヒドロピラノンが得られた。後処理前の反応溶液中にはジメチルアミノ基とフェニル基がシスの付加環化体のみが中間体として観測された。これは、本反応が $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用いた Danishefsky 型ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応と同様にエンド型の協奏的な付加環化機構により進行していることを示唆している。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ の母型錯体である $\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ を本反応に適用した場合、同程度の収率・不斉収率が得られた。しかし、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{4S-MPPIM})_4$ 、Danishefsky ジエンとアルデヒドとの HDA 反応に用いられてきたアキラルなルイス酸 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 ZnCl_2 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_2$) は触媒としてほとんど機能せず、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ がこれらのルイス酸と比べ特異な性質を示すことが分かった。

$\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用いた Rawal ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応は、種々の芳香族アルデヒドや共役アルデヒド、脂肪族アルデヒドがジエノフィルとして適用可能であった。特に、Danishefsky 型ジエンとの不斉 HDA 反応では高い不斉収率の獲得が困難であった α 位や β 位が枝分かれした脂肪族アルデヒドを用いた場合にも、Rawal ジエンを用いることで 70% 以上の収率かつ高い不斉収率で付加環化体を得られた。また、Rawal ジエンと (S)-シトロネラルとの不斉 HDA 反応において、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用いた場合には (2S,2'S)-配置の、 $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ を用いた場

合には(2*R*,2'*S*)-配置の付加環化生成物がそれぞれ 95:5 以上のジアステレオ選択性で得られることが分かった。

2. 4 位にメチル基が置換した Rawal 型ジエンを用いる不斉 HDA 反応の検討

4 位にメチル基が置換した Danishefsky 型ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応に $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用いると 2,3-シス配置のジヒドロピラノンが完璧なジアステレオ選択性かつ 90%以上の不斉収率で得られるが、適用可能なアルデヒドは電子求引基が置換した芳香族アルデヒドやアセチレンアルデヒドなど反応性の高いものに限られていた。筆者は、先の実験結果から 4 位にメチル基が置換した Rawal 型ジエンを用いればアルデヒドの適用範囲が拡張できると考え、1-ジメチルアミノ-3-*tert*-ブチルジメチルシロキシ-1,3-ペンタジエン ((1*E*,3*Z*)/(1*E*,3*E*)=74:26)を新たに調製し、ヒドロシナムアルデヒドとの不斉 HDA 反応を行った。反応は -20°C で円滑に進行し、完璧なジアステレオ選択性かつ 94%の不斉収率で 2,3-シス配置のジヒドロピラノンが得られた。しかし、もう 1 分子のジエンが付加した化合物が副生し収率は 37%と低い値となった。筆者は、塩化アセチルによる処理を行う前に未反応のジエンをより反応性の高いジエノフィルと反応させることで収率が改善できるものと考えた。そこで反応完結後、反応溶液にアセチレンジカルボン酸ジメチルを加えると期待通り未反応のジエンは速やかに消失し、目的とするジヒドロピラノンを立体選択性を損なうことなく 97%の収率で得ることができた。本法においても種々の脂肪族アルデヒドや共役アルデヒド、芳香族アルデヒドが適用可能で、高収率かつ高エナンチオ選択的に付加環化生成物が得られることが分かった。

また本法の応用研究として、ラン科の植物の芳香成分である(-)-*cis*-エランギスラクトンの不斉合成を行った。 $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ 存在下、Rawal 型ジエンとヘキサナールとの反応で得られる付加環化生成物を 4 工程の変換により(-)-*cis*-エランギスラクトンを得ることができた。

3. 2-アザ-3-シロキシジエンを用いた不斉 HDA 反応の検討

本錯体がルイス塩基性の窒素原子を含む基質を用いた反応においても優れた触媒活性を示すことから、さらなる適用系拡張研究の一環としてキラルなルイス酸の適用例がない 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。1 mol %の $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用い、ジエンとベンズアルデヒドとの不斉 HDA 反応を行ったところ、反応は室温で進行し、収率 95%、不斉収率 98%でシス配置のテトラヒドロオキサジノンが単一異性体として得られた。本法においても種々のアルデヒドが適用可能であった。また、4 位にメチル基が置換したジエンを用いた場合、全ての置換基がシス配置の付加環化生成物が得られた。

ベンズアルデヒドとの不斉 HDA 反応で得られるオキサジノンは、塩化水素のメタノール溶液で処理することで、文献既知の β -ヒドロキシエステルへ変換することができた。得られた生成物の旋光度を文献値と比較することにより、付加環化生成物の優先絶対配置を(2*S*,6*S*)と決定した。この結果は、これまでの反応と同様の立体反応経路により反応が進行することを示唆している。また、アミド窒素原子のメチル化とそれに続くアセタールの除去を行うことで抗うつ薬 (S)-フルオキセチンの合成中間体へ変換できた。さらに、 $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ 存在下、ジエンと 2-ブチナールとの不斉 HDA 反応より得られる付加環化生成物は、F-ATPase 阻害活性を示す天然物クルエンタレン A のアミド末端に変換することができた。

以上、筆者は Rawal ジエンとアルデヒドとの HDA 反応に $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ が適用可能であり、良好な収率かつ最高 99%の不斉収率で付加環化生成物が得られることを見出した。これは Rawal ジエンを用いた HDA 反応に不斉ルイス酸触媒を適用した初めての例となる。また、新規に 4 位にメチル基が置換した Rawal 型ジエンを調製し、Rh(II)錯体を用いたジヒドロピラノン構築法の基質適用範囲の拡張に成功した。さらに、本錯体が 2-アザ-3-シロキシジエンを用いた反応にも適用可能であることを見出した。本法は、光学活性なテトラヒドロオキサジノンを不斉触媒反応により構築した初めての例となる。