



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_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 渡邊 雄大

審査担当者	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	穴田 仁洋

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

二核 Rh(II)錯体は通常アキシアル位が軸配位子に占有されており、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。筆者の所属する研究室でも、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。

Rawal 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。これまでに、このジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応には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が用いられてきた。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。

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。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ 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が得られた。

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、高収率かつ高エンア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。また本法を鍵工程として、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。

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、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 2 工程で文献既知の β -ヒドロキシエステルへ変換でき、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。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)-フルオキシチンの合成中間体へ変換できた。さらに、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、筆者は含窒素ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 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)アミダート錯体が他のルイス酸とは異なる特徴をもち、既存の多くのルイス酸では困難な反応においても触媒として機能する可能性を示すものである。

従って、審査委員会は渡邊雄大氏の論文が博士(薬科学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。