

氏名(本籍・生年月日) 橋本 雄太 (長野県 昭和62年2月16日)
学位の種類 博士(工学)
学位記番号 甲第608号
学位授与の日付 平成26年3月20日
学位授与の要件 信州大学学位規程 第5条第1項該当
学位論文題目 ジアゾカルボニル化合物から発生させたカルボニルイ
リドのルイス酸触媒不斉付加環化反応とその合成化学的応用
論文審査委員 主査 教授 菅 博幸 教授 樽田 誠一
教授 奥村 幸久 准教授 清野 竜太郎
助教 伊藤 謙之介
教授 和田 英治 (島根大学)

論文内容の要旨

分子内にカルボニル基を有するジアゾカルボニル化合物を、遷移金属触媒を用いて分解すると、分子内カルベノイド-カルボニル環化を経て環状カルボニルイリドが生成し、続く種々の親双極子剤との付加環化により8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を形成する。この骨格は医薬品や農薬、生理活性天然物中に数多く見出されており、これら化合物の効率的な不斉合成法という観点から、当研究室ではキラルルイス酸を触媒とする本反応の不斉化法の開発を行っており、これまでに*o*-メトキシカルボニル- α -ジアゾアセトフェノン等のジアゾ化合物をカルボニルイリド前駆体とする反応に、希土類金属やNi(II)を含むキラル金属錯体を触媒として添加すると、高レベルの不斉誘起が可能であることを見出している。一方、5員環ラクタムを有するジアゾイミドをカルボニルイリド前駆体とする反応の場合、電子不足アルケンとの反応によりインドリジジン型付加環化体を与えるため、付加環化の段階で触媒的にキラリティーを導入することができれば、光学活性インドリジジンアルカロイド誘導体の新規かつ有用な合成法が開発できると考えられる。そこで筆者は、*N*-ジアゾアセチルラクタムをカルボニルイリド前駆体とする電子不足アルケンとのキラルルイス酸触媒不斉付加環化反応の開発およびインドリジジンアルカロイド合成へ向けた応用について研究し、その結果を本論文にまとめた。

N-ジアゾアセチル-2-ピロリジノンに酢酸ロジウムを作用させて発生させた環状カルボニルイリドと3-アクリロイル-2-オキサゾリジノンとの反応を(4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂-Sm(OTf)₃錯体(10 mol%)存在下に行うと、極めて高い収率と良好な立体選択性(Yield; quant. *exo:endo* = 93:7, 87% ee)で付加環化反応が進行することを見出した。付加環化反応のオレフィン基質一般性について検討すると、末端にアルキル基やAcO基を有する3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンを用いる場合、(4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂-La(OTf)₃錯体(10 mol%)を添加することにより極めて高いエナンチオ選択性を示すことを明らかにした (*exo:endo* = up to 99 : 1, up to 95% ee)。不斉付加環化

の適用範囲拡張を目的として、6および7員環ジアゾラクタムを用いる反応を行うと、この場合も(4*S*,5*S*)-Pybox-Ph₂配位子と適当な希土類金属トリフラートから調製した錯体を触媒として用いると良好な不斉誘起を伴って付加環化反応が進行することがわかった(*exo: endo* = up to 93 : 7, up to 88% ee up to)。

次に、インドリジジンアルカロイド合成を目指した応用として、インドリジジン付加環化体の変換反応を種々行った。Et₃SiH/BF₃·OEt₂を用いる付加環化体のエポキシ架橋開環反応を行うと、対応する開環体が単一ジアステレオマーとして得られた。この開環体を用いて光学活性インドリジジンアルカロイド、(+)-Tashiromineを極めて高い光学純度で合成することに成功した。また、高度に酸素官能基化されたアルカロイド合成を目指し、インドリジジン骨格への酸素官能基導入について検討し、開環体からインドリジジン環8位に酸素官能基やアシル基を有するインドリジジン誘導体を合成することができた。

一方、前述の環状カルボニルイリド形成と異なり、ジアゾ化合物とカルボニル化合物とを別々に用い、分子間でカルボニルイリド形成を行うと非環状カルボニルイリドが生成し、アルケンとの反応によりテトラヒドロフラン誘導体を与える。しかし、イリド形成に用いたカルボニル化合物を親双極子剤とする副反応が競争するため、アルケンとの三成分反応を選択的に進行させるためには、カルボニル化合物よりも迅速に付加環化が進行するような反応性の高いアルケンを用いなければならない。そこで、使用可能なアルケンの拡張、特に非末端型2-アルケン酸誘導体を用いることができる非環状カルボニルイリドの三成分付加環化の開発を目的として、ルイス酸触媒による親双極子剤の活性化およびジアステレオ選択性の制御を利用した付加環化反応を検討し、その結果も本論文にまとめた。

-78 °CでRh₂Piv₄を触媒として用い、2-ジアゾ-3-フェニルプロピオン酸エチル、ベンズアルデヒド、および3-クロトノイル-2-オキサゾリジンの三成分反応をルイス酸触媒非存在下あるいは存在下、検討すると、Ni(BF₄)₂·6H₂O (10 mol%)を添加した場合、副反応の1,3-ジオキサラン形成が抑制され、ルイス酸触媒非存在下の場合と比べ収率および大幅なジアステレオ選択性の向上が認められ、ほぼ単一ジアステレオマーとしてテトラヒドロフラン誘導体が生成することを見出した。イリド形成に用いる芳香族アルデヒドや親双極子剤の一般性についても検討し、いずれの場合もルイス酸触媒の添加により、収率の向上および大きなジアステレオ選択性の改善が認められた。さらに、オキサゾリジノン型キラル補助基を導入したアルケンを用いる三成分連結型不斉付加環化について検討し、種々なジアゾエステル、芳香族アルデヒド、キラル補助基を導入した3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンを組み合わせた三成分反応をNi(BF₄)₂·6H₂O (10 - 30 mol%)存在下に行うと、副反応を抑制しつつ、ルイス酸非存在下に比べ収率の改善が認められ、ジアステレオ選択性の向上により、4連続不斉中心を有するほぼ単一のキラルテトラヒドロフラン誘導体が得られることが明らかとなった(62-27% yield, dr = 86:14-37:37→82-53% yield, dr = >99:1-99:1)。