

論文審査の結果の要旨

氏名：齋藤 弘明

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名： シンコナルカロイド触媒を利用するヘテロ原子-水素原子間への不斉カルベン挿入反応

審査委員：(主査) 教授 宮入 伸一

(副査) 教授 飯島 洋 教授 高島 亨

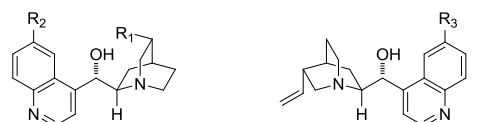
教授 本橋 重康

本論文は、窒素原子-水素原子間及び酸素原子-水素原子間へのカルベン挿入反応における不斉誘起に関するものである。医薬品や農薬に代表される生物活性物質には、不斉点にヘテロ原子をもつキラル化合物が多く含まれる。キラル化合物間での生物活性は異なっていることが多く、副作用が問題視される医薬品の場合にはとりわけ光学的に純粋な化合物の供給法の開発が重要となっている。炭素原子-ヘテロ原子結合の構築法の一つに金属カルベノイドあるいは遊離カルベンのヘテロ原子-水素原子結合への原子間挿入反応が知られている。本原子間挿入反応は、化学合成が困難とされたチエナマイシン合成の鍵反応となっているように、炭素原子-ヘテロ原子結合の構築法としての有用性が高く評価されている方法論である。一方、ヘテロ原子-水素原子結合への原子間挿入反応の立体制御は難しく、申請者が研究を始めた時点では、キラルな炭素原子-ヘテロ原子結合の構築法としての有用性を証明するような報告例は少なく、中でも酸素原子-水素原子間への挿入反応では見るべきものは皆無であった。そのような観点から、申請者は効率的なカルベンのヘテロ原子-水素原子結合への不斉原子間挿入反応の開発を行った。

第1章では、フェニルジアゾ酢酸エステルおよびジアゾカルボン酸エステルをカルベン発生源として窒素原子-水素原子結合への不斉カルベン挿入反応を検討した。申請者は、当初キラルな架橋配位子をもつ二価ロジウム錯体との間に金属カルベノイドを生成させ、配位子のキラリティーを利用して反応の不斉制御を試みたものの、配位子のキラリティーの利用では従前の

報告同様に十分な結果を得ることはできないとの結論に至った。そこで、申請者は窒素原子-水素原子結合への不斉カルベン挿入反応に対する添加物のキラリティーの利用を考案した。添加物としては、安価で大量供給が可能であり、偽エナンチオマーも容易に入手できるシンコナルカロイド(Fig. 1)を検討に

用いている。種々検討の結果、シンコナルカロイドが不斉源として有効に機能することを明らかにした(Table 1)。一方、金属カルベノイド生成に利用する二価ロジウム錯体の架橋配位子はアキラルなトリフェニルアセタートが最適であった。フェニルジアゾ酢酸メチルをカ



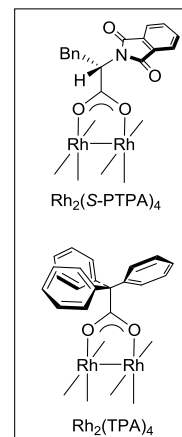
R₁ = CH=CH₂, R₂ = H: Cinchonine (I)
R₁ = CH=CH₂, R₂ = OCH₃: Quinine (II)
R₁ = CH₂CH₃, R₂ = H: Dihydrocinchonine (III)
R₃ = H: Cinchonidine (IV)
R₃ = OCH₃: Quinidine (V)

Fig. 1. Structures of cinchona alkaloids

Table 1. Enantioselective intermolecular N-H insertion reaction of methylphenyldiazoacetate **1a** with aniline **2a** catalyzed by Rh(II) catalysts and cinchona alkaloids (I-V)

| Entry | Rh(II) catalyst | Alkaloids | Time, h | Yield, % ^a | Ee, % ^b |
|-------|---------------------------------------|-----------|---------|-----------------------|--------------------|
| 1 | Rh ₂ (S-PTPA) ₄ | No | 1 | 90 | 14 (S) |
| 2 | Rh ₂ (S-PTPA) ₄ | I | 2 | 86 | 31 (R) |
| 3 | Rh ₂ (S-PTPA) ₄ | IV | 1 | 87 | 37 (S) |
| 4 | Rh ₂ (TPA) ₄ | No | 6 | 93 | 0 |
| 5 | Rh ₂ (TPA) ₄ | I | 12 | 84 | 55 (R) |
| 6 | Rh ₂ (TPA) ₄ | IV | 12 | 88 | 53 (S) |
| 7 | Rh ₂ (TPA) ₄ | II | 10 | 86 | <1 |
| 8 | Rh ₂ (TPA) ₄ | V | 10 | 88 | 2 (S) |
| 9 | Rh ₂ (TPA) ₄ | III | 9 | 94 | 59 (R) |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC.



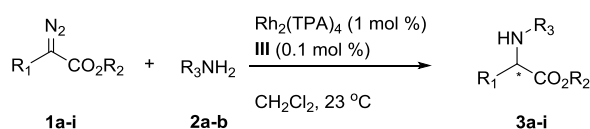
ルベノイド発生源とし、基質にアニリンを用いて窒素原子-水素原子結合への原子間挿入反応を行ったところ、シンコニン(Ⅰ)あるいはジヒドロシンコニン(Ⅲ)をキラル源とするとき、*R*配置の1-フェニルアミノ-1-フェニル酢酸メチルが55% ee (Entry 5), 59% ee (Entry 9)で得られ、キラル源をそれらの偽エナンチオマーであるシンコニン(Ⅳ)とするとき*S*配置体が53% ee (Entry 6)の不斉収率で得られることを見出し、シンコナルカロイドの添加により生成物に有意に不斉誘起できる事ならびに添加物の選択により生成物の立体化学の制御が可能であることを明らかにした。

さらにフェニルジアゾ酢酸エステルのアルコール由来部の不斉誘起効果への影響を検討すると共にカルボン酸部の影響も検討した(Table 2)。なお、ここでは、先の検討で最も不斉誘起力に優れていたジヒドロシンコニン(Ⅲ)を添加剤としている。フェニルジアゾ酢酸の場合、イソブチルエステルが最も優れた結果(Entry 7)を与え、基質に4-ブromoアニリンを用いると71% ee (Entry 8)でキラルな生成物を与えることが判明した。一方カルボン酸にプロピオン酸を用いるとき、反応収率では著しく劣るものの、フェニル酢酸を用いる場合(Entry 2)より高い不斉収率(Entry 9)が観察された。さらに溶媒をジアゾメタンからクロロホルムに変更し、反応温度を10 °C とすると不斉収率は90% ee(Entry 11)と窒素原子-水素原子結合への原子間挿入反応ではこれまでにない高い値が観察された。

ここで、申請者はこれまで観察してきた不斉誘起現象がシンコナルカロイドにのみ依存している可能性に言及するため、反応素としてカルベンを用いた検討を行った(Table 3)。ジアゾカルボン酸エステルからのカルベンの発生法としては、熱や光によるジアゾ基の活性化が考えられるが、申請者は比較的制御し易い熱によるカルベン発生法を用いている。なお、カルベン発生源としてはカルベンになってからの安定性を考慮してフェニルジアゾ酢酸エステルを用いている。その結果、エステル部を*tert*-ブチル基とした場合、反応収率には不満はあるものの不斉収率73% ee(Entry 6)で1-フェニルアミノ-1-フェニル酢酸*tert*-ブチルを得ることに成功しており、この窒素原子-水素原子結合に対するカルベン挿入反応の不斉源は、有機分子であるシンコナルカロイドのみであり、二価ロジウム錯体はカルベンの発生や安定性の向上に関与し、総じて反応の効率化に寄与していることを明らかにした。なお、本知見は有機分子触媒による窒素原子-水素原子結合へのカルベン挿入反応における不斉制御の成功例としては世界で初めての報告であり、高い評価に値するものである。

第2章では、フェニルジアゾ酢酸エステルをカルベン発生源として酸素原子-水素原子結合への不斉カルベン挿入反応を検討した。前述の如く、酸素原子-水素原子結合への不斉カルベン挿入反応に関する従前の報告には見るべきものは無かった。申請者は、ここでも先と同様にシンコナルカロイドを不斉源と

Table 2. Enantioselective N-H insertion reaction of phenyldiazoacetates (**1a-1g**) or α -diazoesters (**1h, i**) with anilines (**2a, b**) catalyzed by Rh₂(TPA)₄ and dihydrocinchonine (**III**)

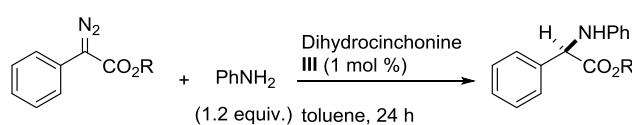


| Entry | Diazo compound | | Aniline | | Time, h | Product | Yield, % ^a | Ee, % ^b | |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------|----|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | | | | | | |
| 1 | 1a | Ph | Me | 2a | Ph | 9 | 3a | 94 | 59 |
| 2 | 1b | Ph | Et | 2a | Ph | 10 | 3b | 99 | 62 |
| 3 | 1c | Ph | neopentyl | 2a | Ph | 30 | 3c | 88 | 63 |
| 4 | 1d | Ph | Bn | 2a | Ph | 48 | 3d | 98 | 56 |
| 5 | 1e | Ph | <i>i</i> -Pr | 2a | Ph | 120 | 3e | 72 | 59 |
| 6 | 1f | Ph | <i>t</i> -Bu | 2a | Ph | NR ^c | - | - | - |
| 7 | 1g | Ph | <i>i</i> -Bu | 2a | Ph | 36 | 3f | 93 | 67 |
| 8 | 1g | Ph | <i>i</i> -Bu | 2b | 4-BrC ₆ H ₄ | 20 | 3g | 91 | 71 |
| 9 | 1h | Et | Et | 2a | Ph | 0.1 | 3h | 48 | 80 |
| 10 ^d | 1h | Et | Et | 2a | Ph | 0.1 | 3h | 48 | 86 |
| 11 ^e | 1h | Et | Et | 2a | Ph | 0.5 | 3h | 45 | 90 |
| 12 ^d | 1i | <i>n</i> -Bu | Et | 2a | Ph | 0.1 | 3i | 67 | 78 |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c No reaction. ^d Chloroform was used as solvent.

^e Chloroform was used as solvent and the reaction temperature was 10 °C.

Table 3. Enantioselective N-H insertion reaction of phenyldiazoacetates **1** with aniline (**2a**) catalyzed by dihydrocinchonine (**III**)



| Entry | Diazo | | Catalyst (mol %) | Temp, °C | Product | | |
|----------------|-----------|--------------|-------------------|----------|-----------------------|--------------------|----|
| | R | | | | Yield, % ^a | Ee, % ^b | |
| 1 | 1a | Me | III (1.0) | 80 | 3a | - | - |
| 2 | 1a | Me | III (1.0) | 100 | 3a | 56 | 42 |
| 3 ^c | 1a | Me | III (1.0) | reflux | 3a | 49 | 41 |
| 4 | 1a | Me | - | 100 | 3a | 43 | 0 |
| 5 | 1b | Et | III (1.0) | 100 | 3b | 24 | 64 |
| 6 | 1f | <i>t</i> -Bu | III (1.0) | 100 | 3j | 15 | 73 |
| 7 ^d | 1b | Et | III (0.01) | 100 | 3b | 37 | 54 |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c The reaction was completed in 3 h.

^d Five equivalents of anilines were used.

して種々検討した。また、反応の効率化の観点から、アキラルな二価ロジウム錯体も共存させている (Table 4)。ここでは、先の窒素原子-水素原子結合へのカルベン挿入反応において有効性が確認できなかったキニン (II) およびキニジン (V) が最も有効に作用し、前者は *S* 配置の 1-ヒドロキシ-1-フェニル酢酸メチルを後者は *R* 配置体をそれぞれ 38% ee (Entry 1 & 2) で与えた。さらに、反応の場としてシリカゲルを利用すると、反応速度が著しく亢進して -10 °C の低温条件下でも反応が進行し、50% ee (Entry 9) で生成物が得られることを明らかにした。既報の二価ロジウム錯体を用いた酸素原子-水素原子結合へのカル

ベン挿入反応の不斉収率は 8% ee であったことを考慮するとこの不斉収率は驚異的であり、不斉カルベン挿入反応における有機分子触媒の有用性拡張への貢献は大きいと考える。

第 3 章において、第 1 章および第 2 章で得られた結果に基づいた不斉カルベン挿入反応の反応機構の考察は、今後の有機分子触媒開発への展開を期待させるものであり論文全体として極めて統一性が保たれたものとなっている。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 27 年 10 月 1 日

Table 4. Enantioselective O-H insertion reaction of **1a** with water catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ and cinchona alkaloids

| Entry | Alkaloids | X, mol % | Temp, °C | Time, h | Yield, % ^a | Ee, % ^b | Confign |
|----------------|-----------|----------|----------|---------|-----------------------|--------------------|----------|
| 1 | II | 2 | 23 | 4 | 82 | 38 | <i>S</i> |
| 2 | V | 2 | 23 | 23 | 80 | 38 | <i>R</i> |
| 3 | I | 2 | 23 | 15 | 84 | 30 | <i>R</i> |
| 4 | IV | 2 | 23 | 45 | 77 | 27 | <i>S</i> |
| 5 | - | No | 23 | 0.3 | 30 | 0 | - |
| 6 ^c | II | 2 | 23 | 0.5 | 79 | 36 | <i>S</i> |
| 7 | II | 2 | 0 | 56 | 86 | 45 | <i>S</i> |
| 8 ^c | II | 2 | 0 | 2 | 97 | 45 | <i>S</i> |
| 9 ^c | II | 2 | -10 | 2 | 90 | 50 | <i>S</i> |

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

^c Silica gel was use as solid support.