

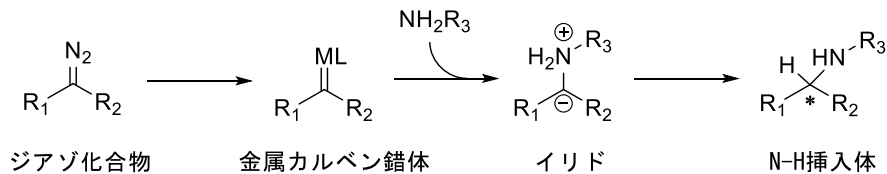
論文の内容の要旨

氏名：篠原 秀幸

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：金属カルベン錯体を基軸とする N-H 挿入反応の開発とアミノ酸誘導体合成への展開

アルカロイドに代表される含窒素化合物は強力な生物活性を有することが多く、それらをシード化合物として医薬品に応用された例は多い。従って、窒素原子を含有する化合物を化学的に合成する手法は、医薬品開発や医薬品研究において重要である。特に、炭素骨格に対して窒素を組み入れる炭素-窒素 (C-N) 結合形成反応の開発研究は、その有用性から世界中の合成化学研究者により精力的におこなわれている研究分野である。C-N 結合形成反応の一つとして、金属により安定化したカルベンが N-H 結合間に入り込むことで C-N 結合が生成する、いわゆる N-H 挿入反応が知られている。この反応は、Scheme 1 に示すようにジアゾ化合物を前駆体として金属錯体で処理することで金属カルベン錯体が生成し、含窒素官能基を持つ分子の求核攻撃の後、イリド形成、プロトン移動を経て目的とする C-N 結合を生成するものである。さらに、不斉誘起触媒などを系中に共存させておくことで、炭素原子を不斉化することも可能となる。



Scheme 1 N-H 挿入反応の反応機構

第 1 章 序論

金属ロジウム錯体と有機触媒の協働作用により C-N 結合を不斉化できることを明らかにされているが、窒素源として用いられる化合物は芳香族アミンなどの Lewis 塩基性が弱いもの限定されており、その不斉誘起反応機構についても不明のままである。そこで本研究では、不斉誘起反応機構の解明のため、N-H 挿入反応における不斉誘起の発現に必要な有機触媒のコア構造の探索をおこなった。次に、窒素源として用いる化合物の適用範囲の拡大を目的に金属カルベン錯体の探索をおこない、見出された鉄ポルフィリン錯体による新規 N-H 挿入反応を鍵反応として、毒キノコ成分であるアミノ酸誘導体スチゾロビニン酸の形式合成に適用した。(Fig. 1)

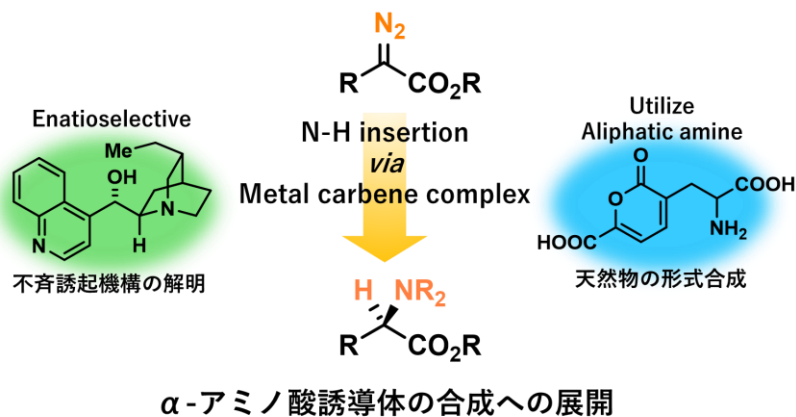
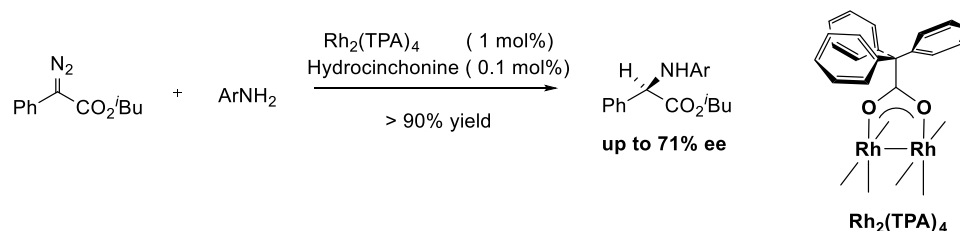


Fig. 1 本研究の概要

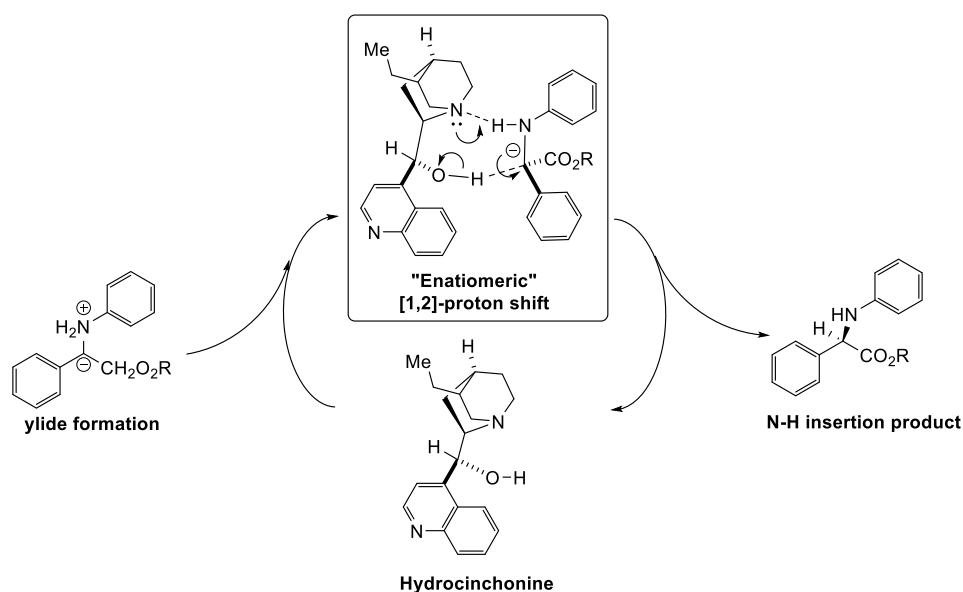
第2章 N-H挿入反応の不斉化を誘起するシンコナルカロイドのコア構造の解明

基質としてフェニルジアゾアセテート、窒素源として芳香族アミン、金属錯体としてロジウム(II)テトラキストリフェニルアセテート $[\text{Rh}_2(\text{TPA})_4]$ 、有機触媒としてシンコナルカロイドの一つであるヒドロシンコニンを用いてN-H挿入反応をおこなうと、最高71% ee (ee: enantiomeric excess: 鏡像異性体過剰率)でフェニルグリシン誘導体が得られる。(Scheme 1)



Scheme 1 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ 、シンコナルカロイドを用いた不斉N-H挿入反応

この反応では遷移状態におけるイリドに対し、シンコナルカロイドが8員環水素結合構造を形成し、不斉を誘起すると推定されているが、その不斉誘起の詳細なメカニズムは解明されていない。(Scheme 2)



Scheme 2 ヒドロシンコニンの不斉誘起機構

そこで本研究では、8員環遷移状態におけるシンコナルカロイドの化学構造から類推される2-アミノ-1-プロパノール誘導体に着目し、生成物のエナンチオ選択性に与える影響を検討した。その結果、化合物 **1** には、ヒドロシンコニンとほぼ同等のエナンチオ選択性があることを見出した。(Fig. 2)

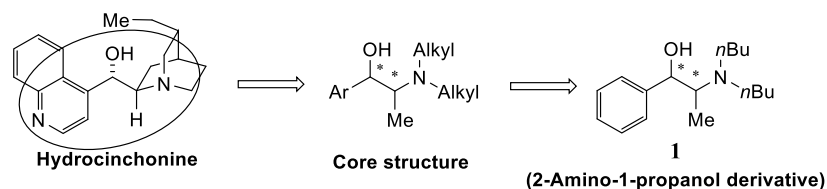


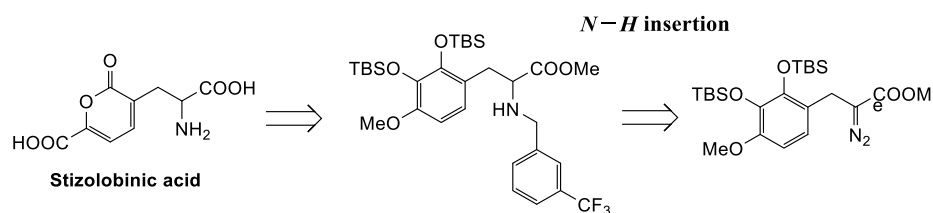
Fig. 2 ヒドロシンコニンの触媒活性を示すコア構造と2-アミノ-1-プロパノール誘導体

また、化合物 **1** のヒドロキシ基をメチル化した誘導体はエナンチオ選択性を有していなかったことから、不斉誘起にはヒドロキシ基のプロトンが必要であることを明らかにした。以上の結果は、8員環遷移状態におけるプロトンの移動によって不斉が誘起される反応機構を支持するものであり、2-アミノ-1-プロパノール構造が不斉誘起に必要なコア構造であることを示唆した。以上の知見は、N-H挿入反応に用いるキラル有機触媒のデザイン・合成に重要な情報を与えるものである。

第3章 鉄ポルフィリン錯体を用いたN-H挿入反応による毒キノコ成分スチゾロビニン酸の形式全合成

N-H挿入反応における大きな課題の一つとして、窒素源として用いるアミン又はその誘導体の適用範囲の狭さが挙げられる。その原因は、Lewis塩基であるアミンがLewis酸性を示す金属原子に配位し触媒活性を失活させてしまうためである。特に強いLewis塩基性を有する脂肪族アミンを窒素源として用いたN-H挿入反応の報告例はわずかであり、さらにその反応基質として用いられるジアゾ化合物は、エチルジアゾアセテートなどの副反応の起こりにくい構造に限定される。

本研究では、この課題を克服する方法を探索するとともに、キノコ毒成分の一種である、アミノ酸誘導体スチゾロビニン酸の形式合成への適用を計画した。(Scheme 3)



Scheme 3 スチゾロビニン酸の逆合成解析

基質となるジアゾフェニルプロピオネート誘導体は、2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒドから6工程、総収率41%で得た。次に脂肪族アミンであるベンジルアミン誘導体と種々の金属錯体を用いたN-H挿入反応を検討した。(Table 1) その結果、cyclopentadienylbis(triphenylphosphine)ruthenium (II) chloride [CpRu(PPh₃)₂Cl], tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin iron (III) chloride [Fe(TPFPP)Cl], tetraphenylporphyrin iron (III) chloride [Fe(TPP)Cl]を用いたときにそれぞれ収率67, 77, 52%で目的とするN-H挿入体が得られた。

Table 1 ジアゾフェニルプロピオネートとベンジルアミン誘導体を用いたN-H挿入反応^[a]

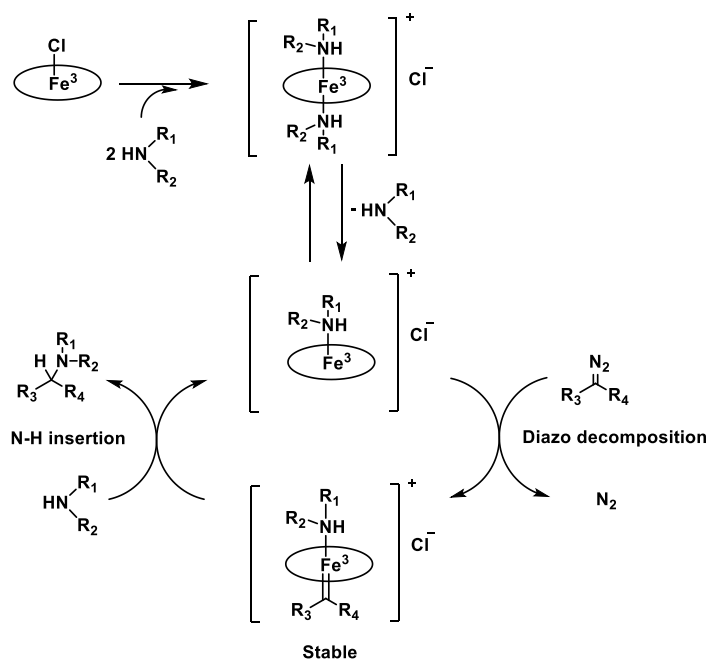
Entry	Catalyst	Time(hr)	Yield (%) ^[b]		Recovery (%) ^[b]
			N-H insertion	hydride shift	
1	Rh ₂ (OAc) ₄	20	7	61	-
2	Rh ₂ (TPA) ₄	48	-	72	-
3 ^[c]	CH ₃ ReO ₃	48	-	-	93
4 ^[c]	TpCu	48	6	-	83
5	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymeme)] ₂	48	2	55	-
6	CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	24	67	30	-
7	Fe(TPFPP)Cl	8	77	14	-
8 ^[c]	Fe(TPP)Cl	48	52	-	48
9 ^[c]	FePC	48	-	-	92
10 ^[c]	-	48	-	-	91

[a] Reaction conditions: 2-diazo-3-phenylpropionate (0.05 mmol), *m*-trifluoromethylbenzylamine (0.055 mmol), toluene (2 mL)

[b] Isolated yield (based on 2-diazo-3-phenylpropionate)

[c] Reaction was not complete after 48 hours.

[Fe(TPFPP)Cl]を用いて反応温度、溶媒、触媒量などの反応条件を検討したが、ほとんどの条件で収率 70~78%であった。また、反応スケールを 10 倍 (0.5 mmol) にした場合においても N-H 挿入体が 79%で得られた。[Fe(TPFPP)Cl]などの鉄ポルフィリン錯体は、アミンがリガンドとして鉄に配位した後、安定な鉄カルベン錯体を形成してN-H挿入反応が進行する反応機構が提唱されていることから、本N-H挿入反応は、Scheme 4に示すようなメカニズムにより進行していると考察した。また、反応系中で生成する鉄カルベン錯体は、ロジウム錯体やルテニウム錯体など比べて安定であり、副反応である1,2-水素移動が起こりにくいため効率的に目的物が得られたと考えられる。



Scheme 4 鉄ポルフィリン錯体の触媒反応機構

得られた N-H 挿入体について、ベンジルアミン部位のベンジル位を選択的に酸化し、最後にカテコールの保護基を脱保護することで、スチゾロビニン酸の形式全合成における前駆体へと導くことに成功した。

第4章 総括

本研究では、C-N結合形成の手法の一つとして知られる金属カルベン錯体を用いたN-H挿入反応について、ロジウムカルベン錯体と有機触媒による不斉誘起化反応機構の解明、および新規N-H挿入反応の開発とアミノ酸誘導体合成への応用に着目し研究を遂行した。その結果、有機触媒であるシンコナルカロイドによる不斉誘起発現に必要なコア構造を提示し、8員環遷移状態モデルの仮説を支持することができた。これらの知見は、N-H挿入反応における新規有機触媒開発のための重要な情報となり得る。また、これまで報告例がない脂肪族アミンとジアゾフェニルプロピオネートを用いたN-H挿入反応について検討をおこない、鉄ポルフィリン錯体を用いることで初めてN-H挿入体の合成に成功するとともに、キノコ毒成分であるアミノ酸誘導体の前駆体合成に応用することができた。

本研究より得られた以上の結果は、医薬品開発を目指した含窒素化合物合成研究の発展に寄与できるものと考えられる。