

## 学位論文題名

不溶性高分子担持型Rh(II)錯体の創製とコプシロシンAの  
全合成研究

## 学位論文内容の要旨

Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> に代表される二核ロジウム(II)錯体はカルベン反応、ナイトレン反応などの触媒として広く用いられている。しかし、ロジウムが非常に高価な金属であること、錯体の生成物への浸出、触媒の回収・再利用に必要な操作が煩雑であることなどがしばしば問題となる。そこで最近当研究室では、様々な反応系において高いエナンチオ選択性を実現する Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub> を母型錯体とした不溶性高分子担持型 Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub> を開発した。また、これまでに Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub> のフタルイミド基上の水素原子をフッ素原子または塩素原子で置換した Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub>、Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> が、反応系によっては Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub> よりも優れた触媒活性および不斉識別能を示すことが判明している。そこで筆者は、固相担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub>、Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> の開発を行った。また、インドールを求双極子剤とするカルボニルイリドの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応への固相錯体の適用を検討し、(+)-コプシロシン A の全合成研究を行った。

1. 不溶性高分子担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> の合成および不斉アミノ化反応への応用

最近当研究室では、[(2-ニトロフェニル)スルホニルイミノ]フェニルヨージナンをナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応に Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> を用いると、メタゾシンやリトドリンの合成中間体となる α-アミノケトンが 90%以上の不斉収率で得られることを報告している。そこで筆者は、すべての配位子のフタルイミド基上にフッ素原子を導入した 固相錯体の合成を行った。テトラフルオロフタル酸のフッ素原子の一つを選択的に水酸基へと変換した後、9 工程の変換を経て固相担持のためのリンカーを組み込んだ配位子を調製した。Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> との配位子交換反応を行い、目的の単量体ロジウム錯体を得た後、スチレンおよび架橋剤とのラジカル共重合を行い、不溶性高分子担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> を合成した。不斉アミノ化反応に本固相錯体を用いた結果、均一系と同等の収率 94%かつ 92%の不斉収率で α-アミノケトンを得ることに成功した。また、反応時間の延長を伴うものの、収率、エナンチオ選択性を低下させることなく 20 回の繰り返し使用が可能であることを見出した。

2. 固相担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> を用いるカルボニルイリドの不斉 1,3-双極付加環化反応

当研究室では α-ジアゾ-β-ケトエステル由来のカルボニルイリドと HOMO 準位の高いスチレンを求双極子剤とする逆電子要請型分子間不斉付加環化反応において、Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> を用いると、最高 99%の不斉収率でオキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を与えることを報告している。前述した固相錯体の場合と同様に配位子の合成を試みたが困難であったため、Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> の 4 つの配位子のうち 1 つの配位子を塩素原子で置換していない錯体 Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)(S-TCPTTL)<sub>3</sub> を調製し、スチレンを求双極子剤とするカルボニルイリドの付加環化反応に適用した。その結果、Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> と同等の収率および選択性で付加環化体が得られることが分かった。従って、本錯体を基にした固相担持のためのリンカーを組み込んだ単量体ロジウム錯体を調製し、スチレン、架橋剤と共重合に付すことで Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> の固相錯体を合成した。カルボニルイリドの付加環化反応に本固相錯体を用いると、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性は均一系と同様の値が得られたが、収率は 55%に留まった。固相錯体の膨潤性が不十分であることが収率低下の原因と考え、反応溶媒である α, α, α-トリフルオロトルエンに対する固相触媒の親和性の向上を検討した結果、2 位にトリフルオロメチル

基を組み込んだスチレンとの共重合で合成した固相触媒が $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトルエン中で高度に膨潤することが分かった。本錯体をカルボニリドの付加環化反応に適用したところ、収率を 69%に改善することが出来た。さらなる収率の向上を目指して固相錯体のフローシステムへの適用を検討したところ、収率を 80%まで改善することに成功した。また、フェニルアセチレンを求双極子剤とする反応系においては触媒回転数 1 万を達成した。

### 3. コブシロシン A の全合成研究

6 つの連続した縮環構造をもつアスピドフラクチニン骨格を有するコブシロシン類は、2007 年に Kam らによりマレーシアの灌木 *Kopsia singaporensis* の葉より単離、構造決定された化合物群である。なかでもコブシロシン A は、ピンクリスチン耐性 KB 細胞において薬剤耐性阻害活性を示すことが報告されている。ごく最近当研究室では、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルをカルボニリド前駆体、*N*-メチルインドールを求双極子剤として用いる分子間不斉 1,3-双極付加環化反応において、エキソ配置の付加環化体が高収率かつ最高 92%のエナンチオ選択性で得られることを報告している。そこで筆者は、酸無水物またはエステルをカルボニリド前駆体とする不斉付加環化反応でエキソ配置の付加環化体を合成することが出来れば、コブシロシン A の C16 位の立体中心、合成の足がかりとなる C2,7 位の立体中心を構築できることから、効率的な合成が可能になると考えた。

文献既知化合物であるシクロプロパン 1,1-ジカルボン酸から 5 工程の変換を経て、ジアゾ基をもつカルボン酸を調製した。続いて酸無水物またはエステルをカルボニリド前駆体とする付加環化反応を、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  を用いて検討したところ、トリクロロエチルエステルをエステルカルボニリド前駆体として用いた場合、93:7 のジアステレオ選択性かつ 97%の不斉収率でエキソ配置の付加環化体が見出された。また、先に調製した 2 位にトリフルオロメチル基を組み込んだ固相担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  を用いて同反応を行った結果、均一系での結果と同程度の収率、ジアステレオ選択性かつエナンチオ選択性で付加環化体を得ることが出来た。

付加環化体からコブシロシン A へ向けた変換では、亜鉛を用いてトリクロロエチル基を除去することによるオキシブリッジの開裂、C 環を構成するアルキル側鎖は、プロモアセトニトリルを用いたアルキル化反応により立体選択的に導入することが出来た。シクロプロパン環の開裂を検討した結果、ヨウ化マグネシウムを作用させるとジヒドロフラン環を持つ化合物が位置選択的に得られることが分かった。そこで、ニトリルの還元で生じたアミンの分子内置換反応により C 環形成を行った。生じたエナミノンの四置換オレフィンの還元は、Birch 条件に付すことで成功した。D 環を構成するアルキル鎖の導入を種々検討した結果、アクリル酸メチルを用いた Michael 反応により、ジアステレオ選択的にアルキル側鎖の導入を行うことが出来た。その後分子内でラクタム形成を行い、D 環を構築した。

以上筆者は、固相担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$  を合成し、シリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応へ適用した結果、均一系と同等の収率および不斉収率が得られ、20 回の繰り返し使用が可能であることを見出した。また、2 位にトリフルオロメチル基を有するスチレンを用いることで $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトルエンに親和性の高い固相担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  を合成した。本固相錯体をフローシステムへ適用し、カルボニリドの付加環化反応において触媒回転数最大 1 万を達成した。コブシロシン A の合成研究では、鍵反応となるカルボニリドの付加環化反応において、目的の付加環化体を 97%の不斉収率で得ることに成功した。また、効率的にシクロプロパン環の開裂および C,D 環の構築を行うことが出来た。

# 学位論文審査の要旨

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

## 不溶性高分子担持型Rh(II)錯体の創製とコプシロシンAの全合成研究

本論文は新規不溶性高分子担持型ロジウム(II)錯体の創製およびコプシロシンAの全合成研究に関する論文である。最近筆者の所属する研究室では、様々な反応系において高いエナンチオ選択性が得られる  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を母型錯体とした不溶性高分子担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  を開発した。また、これまでに  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  のフタルイミド基上の水素原子をフッ素原子または塩素原子で置換した  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  が、反応系によっては  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  よりも優れた触媒活性および不斉識別能を示すことが判明している。そこで筆者は、固相担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  の創製を試みた。

筆者の所属する研究室では、[(2-ニトロフェニル)スルホニルイミノ]フェニルヨージナンをナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応に  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$  を用いると、メタゾシンやリトドリンの合成中間体となる  $\alpha$ -アミノケトンが90%以上の不斉収率で得られることを報告している。筆者は不溶性高分子担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  の合成法を参考に、すべての配位子のフタルイミド基上にフッ素原子を導入した不溶性高分子担持型  $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$  を合成した。不斉アミノ化反応に本固相錯体を用いた結果、均一系と同等の収率94%かつ92%の不斉収率で  $\alpha$ -アミノケトンが得られた。また、反応時間の延長を伴うものの、収率およびエナンチオ選択性が低下することなく20回の繰り返し使用が可能であった。

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  は  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル由来のカルボニルイリドとスチレンを求双極子剤とする逆電子要請型分子間不斉付加環化反応において、最高99%の不斉収率でオキサピシクロ[3.2.1]オクタン骨格を与える。筆者は  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  の固相錯体を合成し、本付加環化反応に固相錯体を適用した。その結果、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性は均一系と同等の値が得られたが、収率は55%であった。筆者は固相錯体の膨潤性が不十分であることが収率低下の原因と考え、反応溶媒である  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロトルエンに対する固相触媒の親和性の向上を検討したところ、2位にトリフルオロメチル基を組み込んだスチレンとの共重合で合成した固相触媒が  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオ

ロトルエン中で高度に膨潤した。本固相錯体を付加環化反応に適用すると、収率を 69%に改善できることが分かった。さらなる収率の改善を目指して固相錯体のフローシステムへの適用を検討したところ、収率は 80%に向上した。また、フェニルアセチレンを求双極子剤とする反応系においては触媒回転数 11700 を達成した。

ところで 6 つの連続した縮環構造をもつアスピドフラクチニン骨格を有するコブシロシン A は、ピンクリスチン耐性 KB 細胞において薬剤耐性阻害活性を示す。ごく最近筆者の所属する研究室では、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルをカルボニリド前駆体、求双極子剤として *N*-メチルインドールを用いる分子間不斉付加環化反応に  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  を適用すると、エキソ配置の付加環化体が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを報告している。そこで筆者はトリクロロエチルエステルを用いる *N*-メチルインドールとの付加環化反応を検討したところ、93:7 のジアステレオ選択性かつ 97%の不斉収率でエキソ配置の付加環化体が見出された。付加環化体からコブシロシン A へ向けた変換では、亜鉛を用いてトリクロロエチル基を除去することによるオキシブリッジの開裂を行い、コブシロシン A の C16 位の立体中心、合成の足がかりとなる C2,7 位の立体中心を構築した。C 環を構成するアルキル側鎖は、プロモアセトニトリルを用いたアルキル化反応により立体選択的に導入した。シクロプロパン環の開裂では、ヨウ化マグネシウムを作用させるとジヒドロフラン環を持つ化合物が位置選択的に得られた。そこで、ニトリルの還元で生じたアミンの分子内置換反応により C 環形成を行った。生じたエナミノンの四置換オレフィン、Birch 条件に付すことで還元できることが分かった。続いてアクリル酸メチルを用いた Michael 反応によりジアステレオ選択的にアルキル鎖を導入し、分子内でラクタムを形成することにより D 環を構築した。

以上、筆者は新規不溶性高分子担持型ロジウム(II)錯体を合成し、固相ロジウム(II)錯体ではこれまでに例のない不斉アミノ化反応への適用およびフローシステムへの展開を行った。本研究の成果はロジウム(II)錯体の実用性を拡張するものである。また、コブシロシン A の全合成研究では鍵反応となるカルボニリドの付加環化反応において目的の付加環化体を 97%の不斉収率で得ることに成功し、シクロプロパン環の開裂および C,D 環の構築を行った。この結果は、アスピドフラクチニンアルカロイド類の触媒的不斉合成の一助になりうるものと考えられる。

よって著者は、北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。