

不斉アミノ化反応を機軸とする 複素環化合物の触媒的不斉合成

穴田 仁洋 [北海道大学大学院薬学研究院/助教]

背景・目的

含窒素光学活性化合物は医薬品など生物活性物質の合成中間体として重要なものが多く、その効率的合成法の開発は有機合成化学における重要課題の一つである。1価の窒素活性種ナイトレンは多岐にわたる反応性を示し、アジリジン化、C-H 結合への挿入など含窒素化合物を構築する上で有力な合成法を提供することから、遷移金属錯体触媒を用いた[N-(アリアルスルホニル)イミノ]フェニルヨードイナンをナイトレン前駆体とする不斉反応の開発が近年精力的に展開されている。最近研究代表者らは、光学活性二核ロジウム(II)錯体を用いた[N-(アリアルスルホニル)イミノ]フェニルヨードイナンをナイトレン前駆体とする分子間ベンジル位不斉C-H アミノ化反応を開発した。

本研究ではロジウム(II)錯体を用いた不斉アミノ化反応の適用系拡張研究の一環として、シリルエノールエーテルのアジリジン化反応を機軸とする光学活性 α -アミノケトンの合成について検討した。

内容・方法

アルケンの不斉アジリジン化反応は、光学活性銅錯体やルテニウム錯体を用いることによりいくつかの反応系で90%を超える不斉収率が実現している。しかしシリルエノールエーテルのアジリジン化を経る α -アミノケトンの不斉合成はこれまで成功例が報告されていなかった。そこで、当研究室で開発したN-フタロイル-(S)- α -アミノ酸誘導体を架橋配位子として組み込んだ二核ロジウム(II)錯体を用い、[N-(アリアルスルホニル)イミノ]フェニルヨードイ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を行った。また、シリルケテンアセタールの不斉アミノ化反応を機軸とする光学活性 α -アミノ酸誘導体の合成についても検討した。

さらに、本反応で得られた α -アミノケトンを鍵中間体とする生物活性含窒素複素環化合物の触媒的不斉合成を行った。

結果・成果

研究代表者は、フェニルアセトンから容易に調製可能なZ-配置のシリルエノールエーテルを基質に用い、最適なナイトレン前駆体および不斉二核ロジウム(II)錯体の探索を行った。その結果、[N-(2-ニトロフェニルスルホニル)イミノ]フェニルヨードイナン(NsN=IPh , $\text{Ns}=2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$)をナイトレン前駆体、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置

換した新規ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を触媒として用いると最高不斉収率95%で α -アミノケトン誘導体が見出された。本法は各種シリルエノールエーテルに適用可能であり、90%を超える不斉収率で α -アミノケトン誘導体が見出された。また、シリルケテンアセタールを基質とする不斉アミノ化では、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子を塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を適用すると極めて高い不斉収率でフェニルグリシン誘導体が見出されたことが分かった。

また、研究代表者は種々の二核ロジウム(II)カルボキシラート錯体がWilkinson錯体 $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ と同様に共役エノンの1,4-ヒドロシリル化反応の触媒となることを見出した。そこで、 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ 存在下共役エノンの1,4-ヒドロシリル化反応を行った後、反応溶液に NsN=IPh を加えることで α -アミノケトンのワンポット不斉合成が可能と考え、共役エノンの連続型1,4-ヒドロシリル化/触媒的不斉アミノ化反応を行なった。その結果、シリルエノールエーテルを出発物質とした場合と同等の不斉収率で α -アミノケトンを得ることができた。ロジウム(II)錯体を触媒とする1,4-ヒドロシリル化の反応機構は不明であるが、この結果は1,4-ヒドロシリル化反応において2価ロジウム錯体が二核構造を保持し、1価ロジウム錯体として機能することを示唆している。

本法の応用研究として、ベンゾモルファン系鎮痛作用物質(−)-メタゾシンの触媒的不斉合成を行った。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を触媒とする共役エノンのワンポット1,4-ヒドロシリル化/不斉アミノ化反応により不斉収率90%で得られた α -アミノケトンを再結晶により光学純品とした後、光延反応によるアルキル基導入、カルボニル基のメチレン化、閉環メタセシス、福山法によるNs基の除去を経てMeyersの合成中間体に導き、Greweの環化条件に付すことにより、(−)-メタゾシンの合成を達成した。また、プロピオフェノン由来のシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応により不斉収率91%で得られた α -アミノケトンをジアステレオ選択的に還元した後、N-アルキル化反応および脱保護を経て、切迫早産治療に用いられる β_2 -アゴニスト(−)-リトドリンの触媒的不斉合成を行った。

今後の展望

本研究により有用なキラルビルディングブロックである光学活性な α -アミノケトンおよび α -フェニルグリシン誘導体を効率的に合成することが可能になった。金属ナイトレン中間体を機軸とする不斉アミノ化反応は今後の発展が期待される領域である。本研究の成果は、不斉アミノ化反応のみならずロジウム(II)ナイトレン中間体を機軸とする広範な不斉触媒反応の開発に研究代表者らが開発した不斉錯体が大きく寄与することを示唆している。