

平成22年 3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790002
 研究課題名 (和文) 新規高分子担持型ロジウム(II)錯体の創製と不斉合成反応への応用
 研究課題名 (英文) Synthesis of Polymer-Supported Chiral Dirhodium(II) Complexes and Asymmetric Reactions Using These Catalysts
 研究代表者
 南部 寿則 (NAMBU HISANORI)
 北海道大学・大学院薬学研究院・助教
 研究者番号：80399956

研究成果の概要 (和文)：新規不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ [$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子または塩素原子で置換した錯体] を合成し、それぞれの錯体をシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応およびカルボニリドの不斉 1,3-双極付加環化反応に適用した結果、母系錯体である $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた際と同程度の収率および不斉収率が得られることを見出した。

研究成果の概要 (英文)：Synthesis of polymer-supported $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, the fluorinated or chlorinated analogues of $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, has been achieved. Asymmetric amination of silyl enol ether and asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of carbonyl ylide using these polymer-supported Rh(II) complexes afforded similar product yields and enantioselectivities as those found with homogeneous $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医薬化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、合成化学、不斉触媒反応、固相遷移金属、ロジウム(II)錯体、ラジカル重合反応、アミノ化反応、1,3-双極付加環化反応

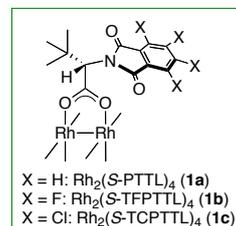
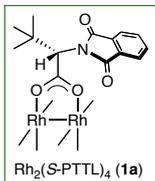
1. 研究開始当初の背景

医薬品を含めた様々な化合物を供給するための化学プロセスがもたらす環境負荷を大幅に低減化することは重要な課題の一つである。金属触媒の不溶性固相担体への担持は、反応生成物の分離を容易にし、高価な触媒の回収・再利用を可能とすることから環境

負荷の低減化が期待できる。当研究室ではこれまで *N*-フタロイル-(*S*)-アミノ酸を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)カルボキシラート錯体を基盤とする不斉カルベン反応の開発に取り組み、各種ジアゾ基質の分子内 C-H 挿入反応やイリド形成を引き金とする付加環化反応において、本錯体を用いると

90%以上の不斉収率が得られることを見出してきた。本錯体を固相へ担持することは有効であると考えられるが、ロジウム(II)錯体のように複数の架橋配位子をもつ金属錯体触媒の固相への担持はこれまでほとんど検討されていないことから、新規担持法の開発が必要である。

研究代表者らは、当研究室で開発したキラルなロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**1a**)の固相への新規担持法を開発した。四つの架橋配位子のうち一つの配位子のフタルイミド基だけに末端スチリル基を持つリンカーを組み込んだ単量体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ 誘導体 **2a**を調製し、スチレン(**3**)および架橋剤 **4**との懸濁共重合反応を行うことで、遊離のカルボキシラート配位子が全く存在しない不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ **5a**を創製した(式1)。本固相錯体を芳香族不斉 C-H 挿入反応に用いた結果、母系錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ と同程度の触媒活性および不斉収率を示し、かつ収率・不斉収率を損なうことなく100回の繰り返し使用が可能であることを見出した(式2)。以上の知見に基づき、新規高分子担持型ロジウム(II)錯体の創製と不斉合成反応への適用を検討した。



2. 研究の目的

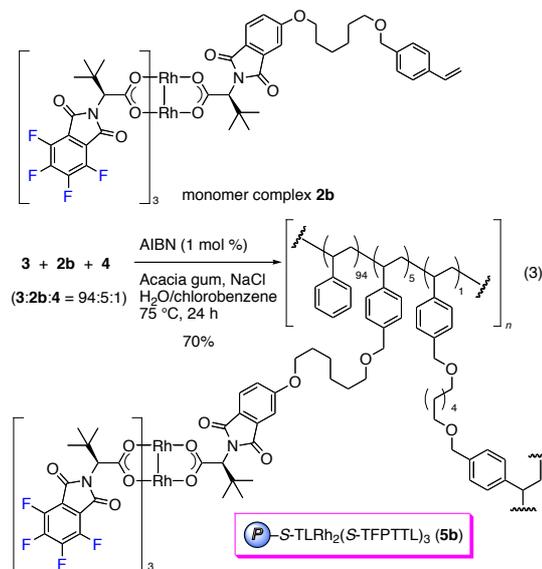
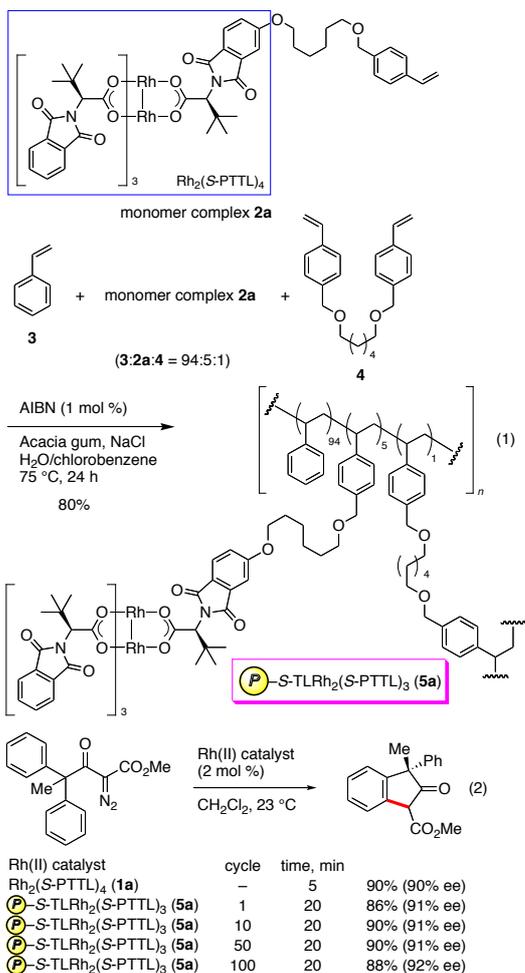
本研究ではロジウム(II)錯体の固相への新規担持法を開発すると共に、得られた不溶性高分子担持型ロジウム(II)錯体を基盤とする実践的な不斉合成プロセスの開発を目指す。

3. 研究の方法

最近当研究室では、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**1a**)のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子または塩素原子で置換したロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ (**1b**)、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1c**)がシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応やカルボニルイリドの逆電子要請型不斉1,3-双極付加環化反応において、母系錯体の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**1a**)よりも優れた触媒活性を示し、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的の化合物を与えることを見出している。これらの結果を踏まえ、研究代表者らが開発した $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の固相担持法を応用し、不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を合成した。また、得られた固相錯体を用い不斉アミノ化反応や不斉1,3-双極付加環化反応を行った。

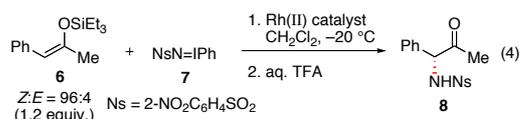
4. 研究成果

(1) 不斉アミノ化反応の触媒として開発した $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ (**1b**)から調製した単量体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ 誘導体 **2b**を用い、スチレン(**3**)および架橋剤 **4**との懸濁共重合反応を行うことで、新規不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ **5b**を合成することに成功した(式3)。



得られた本固相錯体 **5b**を NsN=Iph (**7**)をナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテル **6**の不斉アミノ化反応に適用した結果、

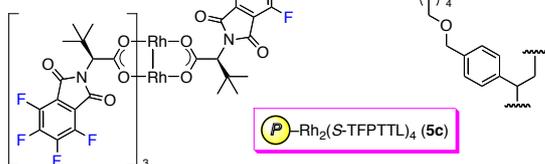
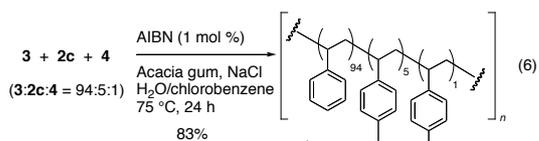
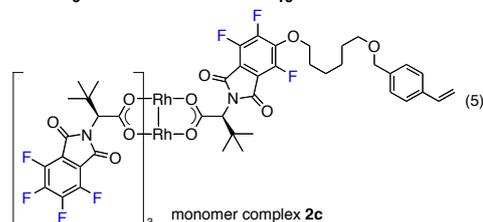
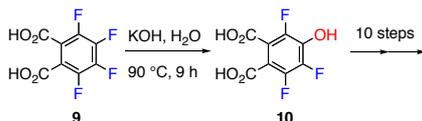
母系錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ (**1b**)と同程度の収率で α -アミノケトン誘導体**8**が得られたものの、不斉収率は79%に低下した(式4)。



Rh(II) catalyst	time, h	product 8
$\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ (1b) (2 mol %)	3.5	93% (94% ee)
$\text{P-S-TLRh}_2(\text{S-TFPPTTL})_3$ (5b) (5 mol %)	20	94% (79% ee)

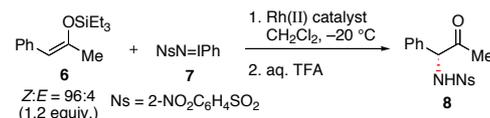
この結果は、四つの配位子のうちリンカーを組み込んだ一つの配位子のフタルイミド基をフッ素原子で置換していないことが不斉識別能に大きな影響を与えていると考えられるため、次に全てのフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置換した固相錯体の合成を検討した。

市販のテトラフルオロフタル酸**9**のフッ素原子を選択的に水酸基へと変換した**10**より、**10**工程の変換を経て単量体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ 誘導体**2c**を調製した(式5)。**2c**、**3**および**4**を用いる懸濁共重合反応により新規不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ **5c**を合成することに成功した(式6)。



得られた本固相錯体**5c**を用い、シリルエノールエーテル**6**の不斉アミノ化反応を行った(表1)。固相錯体**5b**と比べて不斉識別能は大幅に改善し、収率、不斉収率共に**1b**を用いた際と同等の結果を得ることに成功した。これらの結果から、本反応系において、全てのフタルイミド基へのフッ素原子の導入が、高いエナンチオ選択性の発現に重要であることが明らかとなった。

Table 1. Enantioselective Amination of Silyl Enol Ether **6**.



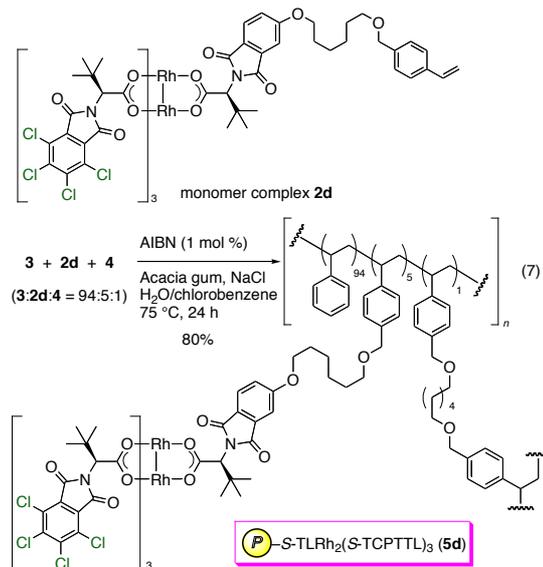
entry	Rh(II) catalyst	mol %	time [h]	yield ^a [%]	ee ^b [%]
1 ^c	$\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ (1b)	2	3.5	93	94
2	$\text{P-S-TLRh}_2(\text{S-TFPPTTL})_3$ (5b)	5	20	94	79
3	$\text{P-Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ (5c)	5	20	94	92

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis.

^c Silyl enol ether (1 equiv.) and iodine (1.05 equiv.) were used.

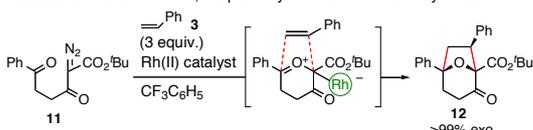
固相担持型ロジウム(II)錯体を用いた不斉アミノ化反応はこれまでに報告例がないことから、本結果は初めての例であり、今後更なる適用系の拡張を図りたいと考えている。

(2) 不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ の調製法に従い、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1c**)から単量体 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ 誘導体**2d**を調製し、**3**および**4**との懸濁共重合反応を行うことで、新規不溶性高分子担持型 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ **5d**を合成することに成功した(式7)。



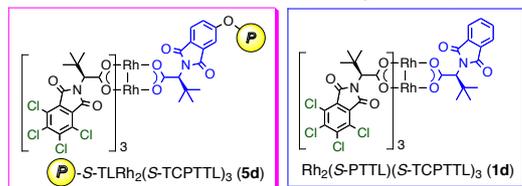
得られた固相錯体**5d**を用い、ベンゾトリフルオリド溶媒中、 α -ジアンズ- β -ケトエステル**11**由来のカルボニリドとスチレン(**3**)との逆電子要請型分子間不斉1,3-双極付加環化反応を検討した(表2)。その結果、母系錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**1c**)に比べ収率は56%に低下したものの、完璧なエキソ選択性かつ99%の不斉収率で目的の環化生成物**12**が得られた。従って、今回の担持方法が不斉反応場にほとんど影響を与えないことが明らかとなった。また、**1c**の四つの配位子のうち一つの配位子を塩素原子で置換していない錯体**1d**を調製し、反応を行ったところ、**1c**と同等の結果が得られたことから、錯体の修飾が収率、不斉収率に影響を与えていないことが分かった。

Table 2. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylide.



entry	Rh(II) catalyst	mol [%]	time [h]	yield [%] ^a	ee [%] ^b
1 ^c	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄ (1c)	1	1	85	99
2 ^d	P -S-TLRh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (5d)	3	3	56	99
3	Rh ₂ (S-PTTL)(S-TCPTTL) ₃ (1d)	1	1	80	99

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis. ^c *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603.



以上の成果は、不溶性高分子担持型ロジウム(II)錯体を基盤とする実践的な不斉合成プロセス開発の礎となるものであり、今後の展開が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- Nambu, H.; Nakamura, S.; Suzuki, N.; Hashimoto, S. "Stereocontrolled Construction of 1,2-*cis*- α -Glycosidic Linkages Using Glycosyl Diphenyl Phosphates and Synthesis of α -Galactosylceramide KRN7000" *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2010**, *22*, 26–40 (査読有).
- Kurosaki, Y.; Shimada, N.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Construction of the *exo*-7-Aryl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane Framework of Psoracorylifols B and C Using a Carbonyl Ylide Cycloaddition Strategy" *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 694–696 (査読有).
- Natori, Y.; Tsutsui, H.; Sato, N.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. "Asymmetric Synthesis of Neolignans (–)-*epi*-Conocarpan and (+)-Conocarpan via Rh(II)-Catalyzed C–H Insertion Process and Revision of the Absolute Configuration of (–)-*epi*-Conocarpan" *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4418–4421 (査読有).
- Nambu, H.; Hikime, M.; Krishnamurthi, J.; Kamiya, M.; Shimada, N.; Hashimoto, S. "Asymmetric Approach to the Pentacyclic Skeleton of *Aspidosperma* Alkaloids via Enantioselective Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylides Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675–3678 (査読有).
- Anada, M.; Tanaka, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. "Asymmetric Formal Synthesis of (–)-Pancreacine via Catalytic

Enantioselective C–H Amination Process" *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3069–3077 (査読有).

- Shimada, N.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Tsutsui, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of 2-Diazo-3,6-diketoester-Derived Carbonyl Ylides with Alkynes and Styrenes Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603–3606 (査読有).
- Koshihara, M.; Suzuki, N.; Arihara, R.; Tsuda, T.; Nambu, H.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. "Catalytic Stereoselective Glycosidation with Glycosyl Diphenyl Phosphates: Rapid Construction of 1,2-*cis*- α -Glycosidic Linkages" *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1664–1677 (査読有).

[学会発表] (計 4 件)

- Hikime, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylide: Asymmetric Synthesis of *Aspidosperma* Skeleton" The 12th Japan–Korea Joint Symposium on Drug Design and Development, May 15, 2008, Sendai, Japan.
- 本泉周一郎, 中村精一, 南部寿則, 橋本俊一 "グリコシルジフェニルホスファートを用いるグリコシル化反応の反応機構に関する研究" 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 27 日, 京都.
- Nambu, H.; Hikime, M.; Kamiya, M.; Shimada, N.; Hashimoto, S. "Asymmetric Approach to the Pentacyclic Skeleton of *Aspidosperma* Alkaloids via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbonyl Ylides Catalyzed by Chiral Rh(II) Complexes" The 4th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-4), December 2, 2009, Bangkok, Thailand.
- 嶋田修之, 南部寿則, 橋本俊一 "インドールを求双極子剤として用いるカルボニルイリドの分子間 1,3-双極付加環化反応" 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 岡山.

[図書] (計 1 件)

- Nakamura, S.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Phosphates, Phosphites, and Other O–P Derivatives" *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereochemistry and Therapeutic Relevance*, Demchenko, A. V. Ed., Wiley-VCH, **2008**, Chapter 3d, pp. 223–259.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 寿則 (NAMBU HISANORI)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：80399956

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし