

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860002

研究課題名(和文) -ハロ- -ジアゾアセトフェノンを用いる不斉シクロプロパン化反応の開発

研究課題名(英文) Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation with Halodiazoacetophenone

研究代表者

坪和 幸司(竹田幸司)(TSUBOWA, Koji)

北海道大学・薬学研究院・研究員

研究者番号：00572497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属錯体を用いる -ジアゾカルボニル化合物とアルケンとの不斉シクロプロパン化反応は、光学活性シクロプロパン誘導体の有力な合成法のひとつである。近年、Hansenらは -ハロ- -ジアゾアセトフェノンを用いた高ジアステレオ選択的分子間シクロプロパン化反応を報告しているが、殆ど不斉誘起は見られなかった。

Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub>存在下、-ブロモ- -ジアゾアセトフェノンとスチレンとのシクロプロパン化反応を行うと、完璧なジアステレオ選択性で目的物が85%の不斉収率で得られた。また、塩素原子で置換した -クロロ- -ジアゾアセトフェノンを基質とした場合、不斉収率は91%に向上した。

研究成果の概要(英文)：The transition metal-catalyzed asymmetric cyclopropanation reaction of alkenes with diazo compounds represents one of the most powerful means for the construction of optically active cyclopropane building blocks. Hansen and co-workers developed highly diastereoselective cyclopropanations of alkenes with halodiazoacetates, but the asymmetric induction was below 10% ee.

The cyclopropanation with bromodiazoacetophenone under catalysis by Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub> produced cis-cyclopropene product in 75% yield with 85% ee. In addition, it was found that the reaction with chlorodiazoacetophenone afforded the corresponding cyclopropene with 91% ee.

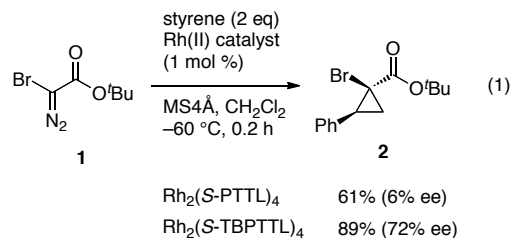
研究分野：医歯薬学

キーワード：合成化学 不斉触媒反応 ロジウム(II)錯体

## 1. 研究開始当初の背景

シクロプロパン環をもつ化合物は天然物・合成品問わず生物活性化合物に数多く存在し、効率的合成法の開発は有機合成化学における重要な課題の一つである。遷移金属錯体触媒を用いたジアゾケトン、ジアゾアセタート、フェニルジアゾアセタートや $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルなどのジアゾ基質とアルケンとのシクロプロパン化反応は既に膨大な研究が行われているが、 $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物については報告が極めて少なく、未開拓の分野であると言える。2008年、Hansenらは $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ を触媒とするハロジアゾアセタートとスチレンとの高ジアステレオ選択的シクロプロパン化反応を報告した。本反応で得られるハロシクロプロパンは有用なビルディングブロックとなることが期待されるが、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ やDaviesの開発した $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ などの既存の不斉ロジウム(II)錯体を用いた場合に得られる不斉収率は劣悪であった (<10% ee)。

2011年、我々は $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子を臭素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を創製し、本錯体が $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -ジアゾエステル分子間不斉シクロプロパン化反応やシクロプロパン化反応において極めて高いエナンチオ選択性を示すことを見出した。上記の結果を踏まえて、 $\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -ジアゾアセタート **1** とスチレンとのシクロプロパン化反応を行ったところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた場合にエナンチオ選択性の発現がほとんど認められないのに対して、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ は72%の不斉収率でシス配置のハロシクロプロパン **2** を与えることがわかった (式1)。しかし、依然として不斉収率に改善の余地を残しており、さらなるエナンチオ選択の向上には新規ジアゾ化合物の設計が必要と考えられた。



## 2. 研究の目的

本研究では、ハロジアゾアセタートのエステル基をベンズイルに置き換えた $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンをジアゾ基質として設定し、強固な不斉反応場をもつ $\text{Rh}(\text{II})$ 錯体を用いて、このものを基質とする不斉シクロプロパン化反応の開発を行うとともに多置換シクロプロパン骨格をもつ生物活性化合物群に至る実践的プロセスの開発を目指す。

## 3. 研究の方法

具体的には下記の3つの目標を設定した。(1)  $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンは熱や濃縮操作に不安定であり、合成に関する報告は皆無である。実践的な $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンの調製法を開発し、不斉カルベン反応におけるジアゾ基質の適用範囲を拡張する。

(2) 分子間不斉カルベン反応において高いエナンチオ選択性を獲得するためには、強固な不斉反応場をもつ $\text{Rh}(\text{II})$ 錯体によってロジウムカルベン中間体の配座を制御することが鍵となる。分子内ハロゲン結合を介して配位子を固定した不斉 $\text{Rh}(\text{II})$ 錯体を $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンの不斉シクロプロパン化反応に適用し、エナンチオ選択性の向上を図る。

(3) 不斉シクロプロパン化反応で得られる1-ベンズイル-1-ハロシクロプロパンの変換を検討し、多置換シクロプロパン誘導体の立体選択的合成を行う。

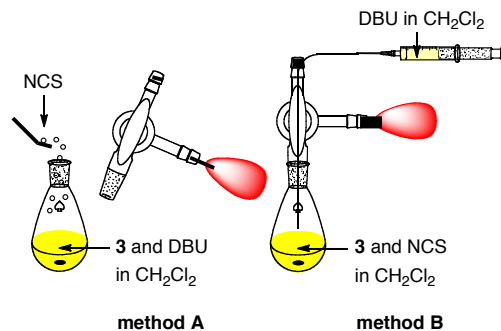
## 4. 研究成果

(1) Hansenらが開発したハロジアゾアセタートの合成法を踏襲し、0°C下、ジアゾアセトフェノン **3** とDBUのジクロロメタン溶液にNCSを加えて反応を行ったところ、反応は瞬時に完結してクロロジアゾアセトフェノン **4** が生成した (表1, entry 1)。4が熱や濃縮操作に不安定であったことから、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した後、完全に濃縮することなくジクロロメタン溶液としてこのものを得た。内部標準物質としてジメチルスルホンを用いた

Table 1. Preparation of Chlorodiazoacetophenone **4**

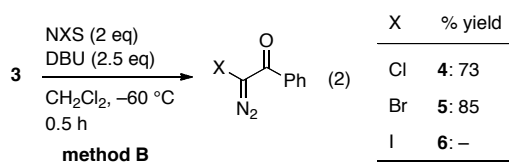
entry	method	temp, °C	time, h	% yield <sup>a</sup>
1	A	0	0.2	49
2	A	-60	0.2	60
3	B	-60	0.5	73

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using dimethyl sulfone as an internal standard.

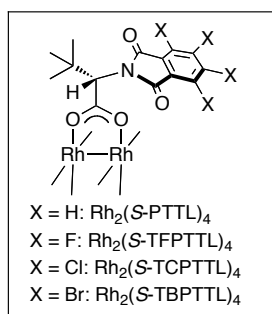


<sup>1</sup>H NMR により本溶液に含まれる **4** を算出し、収率は 49% であることが判明した。**4** の熱分解を抑制するべく -60 °C で反応を行ったところ収率は 60% に向上した (entry 2)。この反応条件で得られた副生成物の構造を特定することはできなかったが、DBU によるジアゾアセトフェノン **3** の脱プロトン化によって生じる中間体の分解が競争していると考えられた。そこで、ジアゾアセトフェノン **3** と NCS のジクロロメタン溶液に DBU を 30 分かけて滴下して反応を行ったところ、73% の収率で **4** が得られた (entry 3)。**4** のジクロロメタン溶液 (0.18M) は、-30 °C で少なくとも 1 週間保存可能であった。

同様の反応条件でジアゾアセトフェノン **3** からブロモジアゾアセトフェノン **5** は 85% の収率で調製することができた (式 2)。一方、NIS を用いてヨードジアゾアセトフェノン **6** の合成を試みたが、目的物を得ることはできなかった。



(2) クロロジアゾアセトフェノン **4** の反応性を確認するため、スチレン **7a** とのシクロプロパン化の反応温度を検討した (表 2, entries 1-3)。MS4Å 存在下、**4** と 2 当量の **7a** のジクロロメタン溶液に 1 mol % の Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub> を加えて反応を行った場合、いずれも完璧なジ



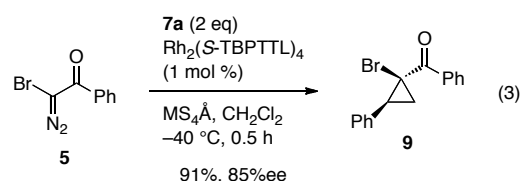
**Table 2.** Diastereo- and Enantioselective Cyclopropanation of Styrene **7a** with Chlorodiazoacetophenone **4** Catalyzed by Rh(II) Carboxylates

		$\text{4} + \text{Ph-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{MS4Å, CH}_2\text{Cl}_2, 0.5\text{ h}]{\text{Rh(II) catalyst (1 mol \%)}} \text{Cl-CH}_2\text{-CH(Ph)-CH}_2\text{-C(=O)-Ph}$ <p><b>7a</b> (2 eq) → <b>8a</b></p>		
entry	Rh(II) catalyst	temp °C	yield <sup>a</sup> %	ee <sup>b</sup> %
1	Rh <sub>2</sub> (S-TBPTTL) <sub>4</sub>	-20	93	89
2	Rh <sub>2</sub> (S-TBPTTL) <sub>4</sub>	-40	98	91
3	Rh <sub>2</sub> (S-TBPTTL) <sub>4</sub>	-60	93	90
4	Rh <sub>2</sub> (S-PTTL) <sub>4</sub>	-40	93	26
5	Rh <sub>2</sub> (S-TFPTTL) <sub>4</sub>	-40	92	70
6	Rh <sub>2</sub> (S-TCPTTL) <sub>4</sub>	-40	95	89

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

アステレオ選択性でシス配置のシクロプロパン誘導体 **8a** が生成した。なかでも、-40 °C で反応を行った場合に高収率かつ 91% の不斉収率で目的物 **8a** が得られた。続いて Rh(II) 錯体のスクリーニングを行った (entries 4-6)。Rh<sub>2</sub>(S-PTTL)<sub>4</sub> や Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> を用いて反応を行った場合、不斉収率は大きく低下した (entries 4 and 5)。Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> は高いエナンチオ選択性を示したが、Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub> にはわずかに及ばなかった (entries 2 and 6)。

また、同様の反応条件でスチレン **7a** とブロモジアゾアセトフェノン **5** とのシクロプロパン化反応を行った場合でも、Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub> は高い不斉識別能を示した (式 3)。



次に、クロロジアゾアセトフェノン **4** と種々のアルケン **7b-e** とのシクロプロパン化反応を行った (表 3)。スチレンのベンゼン環の para 位に電子求引基を組み込んだ **7b** を用いた場合、高いエナンチオ選択性でシクロプロパン **8b** が生成した (entry 2)。一方、電子供与基を組み込んだ **7c** を用いた場合には、不斉収率が著しく低下した (entry 3)。本反応系には *N*-ビニルフルタリミド **7d** や酢酸ビニル **7e** も適用可能であり、シス配置のシクロプロパン **8d** または **8e** をいずれも良好な不斉収率で与えた (entries 4 and 5)。

これらの結果は α-ハロ-α-ジアゾケトンを用いた不斉シクロプロパン化反応の初めての例といえる。

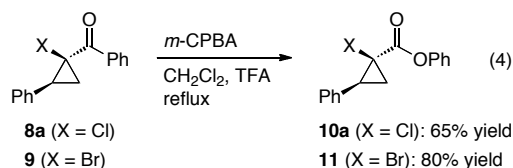
**Table 3.** Diastereo- and Enantioselective Cyclopropanation of Alkenes with Chlorodiazoacetophenone **4** catalyzed by Rh<sub>2</sub>(S-TBPTTL)<sub>4</sub>

		$\text{4} + \text{R-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{MS4Å, CH}_2\text{Cl}_2, -40^\circ\text{C}, 0.5\text{ h}]{\text{Rh}_2\text{(S-TBPTTL)}_4 \text{ (1 mol \%)}} \text{Cl-CH}_2\text{-CH(R)-CH}_2\text{-C(=O)-Ph}$ <p><b>7</b> (2 eq) → <b>8</b></p>		
entry	alkene R	cyclopropane	% yield <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	<b>7a</b> Ph	<b>8a</b>	98	91
2	<b>7b</b> 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8b</b>	88	91
3	<b>7c</b> 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8c</b>	96	65
4	<b>7d</b> Nphth	<b>8d</b>	73	81
5	<b>7e</b> OAc	<b>8e</b>	80	94

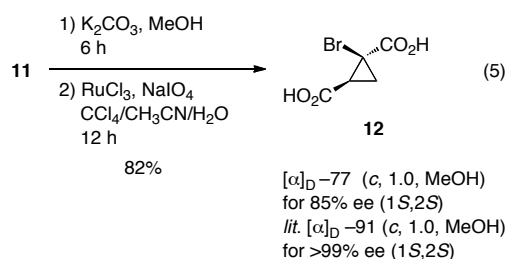
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

(3) 次に生物活性をもつハロシクロプロパン誘導体の不斉合成を志向して、1-ベンズイル

-1-ハロ-シクロプロパンの変換反応を検討した。TFA 存在下、*m*-CPBA を用いて Baeyer-Villiger 酸化を行うと、**8a** または **9** のいずれを用いてもシクロプロパン骨格を損なうことなくエステル **10a** または **11** に変換できることが分かった (式4)。



(*Z*)-1-ブロモ-2-フェニルシクロプロパンカルボキシレート **11** はエステルを加水分解した後、 $\text{NaIO}_4$  と触媒量の  $\text{RuCl}_3$  を用いて系中で発生させた  $\text{Ru(VIII)}$  によるベンゼン環の酸化開裂を経てメチルアスパルターゼ阻害作用をもつジカルボン酸 **12** に導くことができた。また、文献値と旋光度の符号を比較することで、**12** の優先絶対配置は *1S,2S* であることがわかった。



2009 年、Fox らは X 線結晶構造解析と DFT 計算により、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  が 4 つのフタルイミド基すべてが一方のロジウム原子に配向した反応場を構築し、4 つのかさ高い *t*-ブチル基が反対側のロジウム原子上での反応をブロックするように配置した構造をとることを報告している。また同時期に Charette らは、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  の隣接するフタルイミド基上の塩素原子とイミドカルボニル酸素原子との距離が van der Waals 半径の和よりも短く、ハロゲン結合していることを明らかにした。また、VT NMR および  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  異種核 2 次元 NMR スペクトルを比較することで  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  が  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  よりも強固な不斉反応場をもち、かつ溶液中でも X 線結

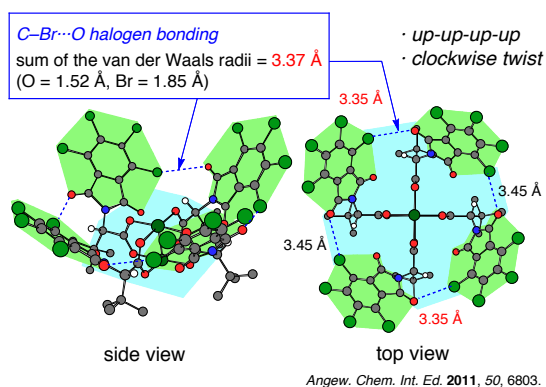


Figure 1. Crystal Structure of  $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$

晶構造と同様の不斉反応場を保持している可能性がある」と述べている。X 線結晶構造解析の結果から、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$  も  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$  と類似した  $C_4$  対称構造をもち、かつ分子内ハロゲン結合を介して配位子が固定されていることが判明している (図 1)。ハロゲン結合は塩素、臭素、ヨウ素の順に強くなることが知られており、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$  は  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  よりも強固な不斉反応場をもつと考えられる。

$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$  の不斉反応場が溶液中でも保持されると考えた場合、立体反応経路は以下のように説明することができる (図 2)。 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$  と  $\alpha$ -ブロモ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンからはフェニル基が空いた第 4 象限を占有すると、下に示すロジウムカルベン中間体が優先して生成すると考えられる。その後ロジウムカルベン中間体に対して、*Re* 面からスチレンが接近すると (図 2, B)、アキシャル方向に張り出したフタルイミド基との立体反発により不利となることから、*Si* 面からの接近 (図 2, A) が優先すると考えられる。一方、トランス体が生成する接近 (図 2, C) ではスチレンの芳香環とかさ高いエステルとの間に立体反発が生じるので不利となることから、接近 A が優先して実験結果と合致する優先絶対配置をもつシス体のシクロプロパンが得られたと考えられる。

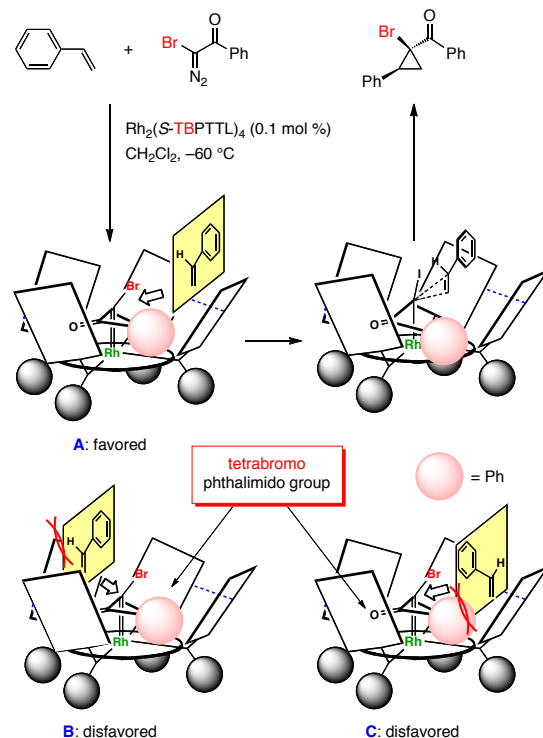


Figure 2. Plausible Stereochemical Pathway for Cyclopropanation Using  $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$

以上の成果は、 $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物の不斉シクロプロパン化反応を基盤とする多置換シクロプロパン誘導体の新たな合成法が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 2 件)

- ① Miyazawa, T.; Imai, K.; Ito, M.; Takeda, K.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, S. "Diastereo- and Enantioselective Construction of 6,7-Dioxabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives by a Dirhodium(II)-Catalyzed Intramolecular C-H Insertion Reaction" *Tetrahedron Lett.* **2017**, *95*, 1211–1229. 査読有、DOI: 10.3987/COM-16-S(S)7
- ② Ito, M.; Kondo, Y.; Nambu, H.; Anada, M.; Takeda, K.; Hashimoto, S. "Diastereo- and enantioselective intramolecular 1,6-C-H insertion reactions of  $\alpha$ -diazo esters catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxylates" *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1397–1400. 査読有、DOI: org/10.1016/j.tetlet.2015.01.125.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 宮澤拓, 南和志, 今井こずえ, 竹田幸司, 穴田仁洋, 松永茂樹, 橋本俊一, "二核ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いた  $\alpha$ -ジアゾエステルの分子内不斉 C-H 挿入反応" 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- ② Miyazawa, T.; Minami, K.; Imai, K.; Takeda, K.; Anada, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, S.; "Enantio- and diastereoselective intramolecular C-H insertion of  $\alpha$ -diazoester catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxylates" *Pacificchem* 2015, 2015 年 12 月 16 日, ホノルル (アメリカ)
- ③ Takeda, K.; Hirota, A.; Anada, M.; Hashimoto, S.; "Dirhodium(II) Complex-Catalyzed Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition Reactions under Continuous Flow Conditions" *Pacificchem* 2015, 2015 年 12 月 16 日, ホノルル (アメリカ)
- ④ 滋野大喜, 竹田幸司, 穴田仁洋, 松永茂樹, 橋本俊一, "Rh(II)カルボキシラート錯体を用いたアリールジアゾアセタートの分子内不斉シクロプロパン化反応" 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015 年 10 月 26 日, 近畿大学 1 1 月ホール (大阪府東大阪市)
- ⑤ 近藤侑司, 伊藤元気, 竹田幸司, 橋本俊一, "ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いる  $\alpha$ -ジアゾエステルの分子間不斉 1,6-C-H 挿入反応" 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 28 日, 神戸学院大学 (兵庫県神戸市)
- ⑥ 小林優貴, 高坂祐平, 穴田仁洋, 竹田幸

司, 橋本俊一, "ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いたハロジアゾアセタートの分子間不斉シクロプロパン化反応" 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日, 神戸サンボーホール (兵庫県神戸市)

- ⑦ 滋野大喜, 竹田幸司, 穴田仁洋, 松永茂樹, 橋本俊一, "ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いたアリールジアゾアセタートの分子内不斉シクロプロパン化反応" 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日, サンボーホール (兵庫県神戸市)
- ⑧ Kondo, Y.; Ito, M.; Takeda, K.; Hashimoto, S.; "Enantio- and diastereoselective intramolecular 1,6-C-H insertion of  $\alpha$ -diazo esters catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxylates" XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 7 月 13 日, Royton Sapporo (北海道札幌市)
- ⑨ Kobayashi, Y.; Lv, M.; Takeda, K.; Hashimoto, S.; "Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation with Halodiazocarbonyl Compounds" XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 7 月 13 日, Royton Sapporo (北海道札幌市)
- ⑩ 小林優貴, 呂夢, 竹田幸司, 橋本俊一, " $\alpha$ -ハロジアゾカルボニル化合物を用いた不斉シクロプロパン化反応" 第 26 回万有札幌シンポジウム, 2015 年 7 月 5 日, 北海道大学 (北海道札幌市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

坪和 幸司 (TSUBOWA, Koji)

北海道大学・大学院薬学研究院・研究員  
研究者番号: 00572497

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし