

平成21年 3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008 年度
 課題番号：19790001
 研究課題名 (和文) 新規二核ロジウム(II)錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発

研究課題名 (英文) Asymmetric Amination Catalyzed by Dirhodium(II) Complexes

研究代表者

穴田 仁洋 (ANADA MASAHIRO)
 北海道大学・大学院薬学研究院・助教
 研究者番号：90344473

研究成果の概要：ロジウム(II)錯体触媒を用いた、スルホニルイミノヨージナンをナイトレン前駆体とする鎖状ケト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ついて検討を行った。その結果、NsN=IPh (Ns = 2-NO₂C₆H₄SO₂)をナイトレン前駆体、Rh₂(S-TFP TTL)₄を触媒に用いると最高95%の不斉収率でα-アミノケトンが見出され、本法を機軸とする(-)-リトドリン、(-)-メタゾシンの触媒的不斉合成を達成した。また、ベンゼン溶媒中Rh₂(S-TCPTTL)₄を触媒に用いフェニル酢酸由来のシリルケテンアセタールの不斉アミノ化反応を行うとフェニルグリシン誘導体が最高不斉収率99%で得られることが判明した。さらに、シクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテルを基質とした場合にはアリル位C-H結合へのナイトレンの挿入反応が位置およびエナンチオ選択的に進行することを見出し、本法を鍵工程とするヒガンバナアルカロイド(-)-パンクラシンの形式不斉合成を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

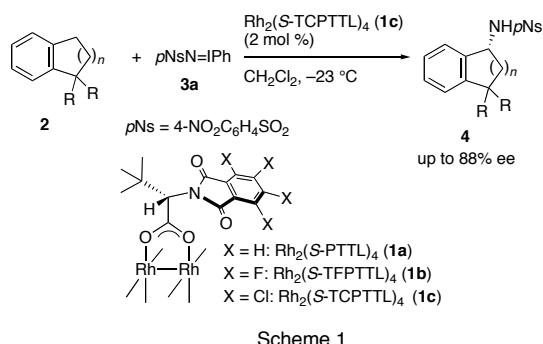
キーワード：合成化学、不斉触媒反応

1. 研究開始当初の背景

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]フェニルヨージ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

リールスルホニル)イミノ]フェニルヨージナンをナイトレン前駆体とする分子間ベンジル位不斉C-Hアミノ化反応を開発している。



2. 研究の目的

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。

3. 研究の方法

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*)-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 -アミノケトン誘導体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。

4. 研究成果

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**5a**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、NsN=IPh (**3b**) (Ns = 2-NO₂C₆H₄SO₂)をナイトレン前駆体、Rh₂(*S*-PTTL)₄ (**1a**)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Rh₂(*S*-TFPTTL)₄ (**1c**)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**6a**が得られることを見出した (表1, entry 5)。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**6**が得られる (表2)。また、シリルケテンアセタール**5f**を基質とする不斉アミノ化では、Rh₂(*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Rh₂(*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**6f**が得られることが分かった (式1)。

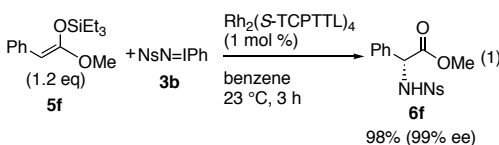
Table 1. Enantioselective Amination of Silyl Enol Ether **5a**

entry	Rh(II) catalyst	temp °C	time h	% yield	% ee
1	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ (1c)	0	0.5	94	86
2	Rh ₂ (<i>S</i> -TFPTTL) ₄ (1b)	0	0.1	93	85
3	Rh ₂ (<i>S</i> -PTTL) ₄ (1a)	0	9	82	67
4 ^a	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ (1c)	-40	18	93	88
5 ^a	Rh ₂ (<i>S</i> -TFPTTL) ₄ (1b)	-40	5	94	95

^a 3 mol % of catalyst was used.

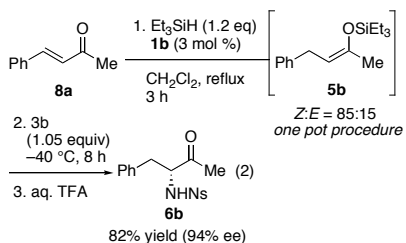
Table 2. Enantioselective Amination of Silyl Enol Ethers **5** Catalyzed by Rh₂(*S*-TFPTTL)₄ (**1b**)

entry	substrate		time h	product		
	R ¹	R ²		% yield	% ee	
1	5a	Ph	5	6a	94	95
2	5b	C ₆ H ₄ CH ₂	8	6b	94	95
3	5c	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	10	6c	85	90
4	5d	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	9	6d	80	90
5	5e	Me	7	6e	97	-93

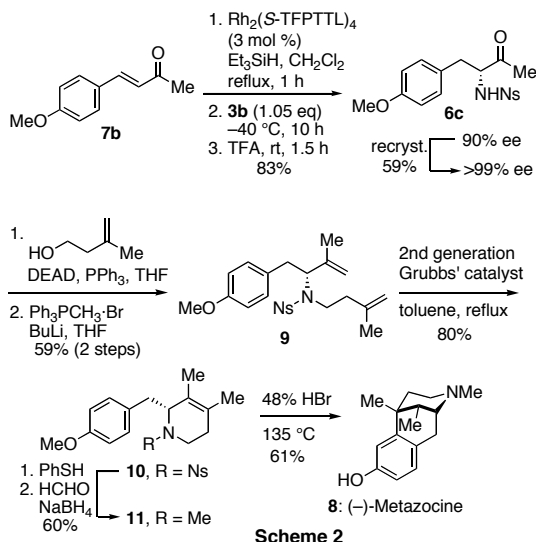


また、研究代表者は種々の二核ロジウム(II)カルボキシレート錯体がWilkinson錯体[Rh(PPh₃)Cl]と同様に共役エノンの1,4-ヒドロシリル化反応の触媒となることを見出した。そこで、Rh₂(*S*-TFPTTL)₄存在下共役エノン**7a**の1,4-ヒドロシリル化反応を行った後、反応溶液にNsN=IPhを加えることで α -アミノケトンのワンポット不斉合成が可能と考え、共役エノンの連続型1,4-ヒドロシリル化/触媒的不斉アミノ化反応を行なった。その結果、シリルエノールエーテル

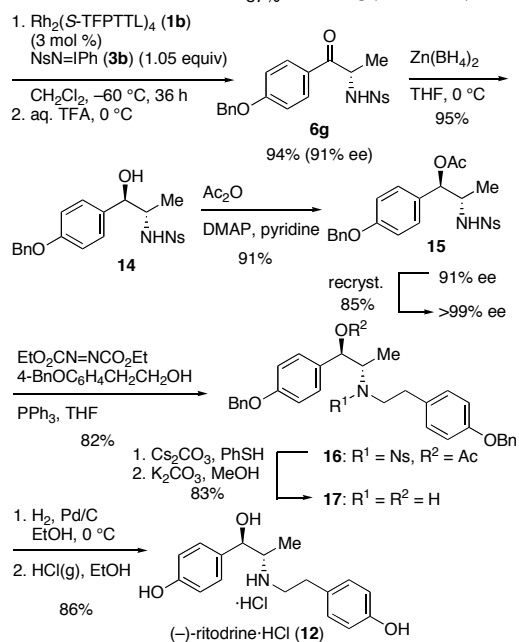
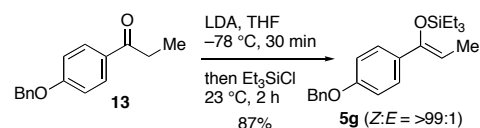
出発物質とした場合と同等の不斉収率で α -アミノケトンを得ることができた (式 2)。ロジウム(II)錯体を触媒とする1,4-ヒドロシリル化の反応機構は不明であるが、この結果は1,4-ヒドロシリル化反応において2価ロジウム錯体が二核構造を保持し、1価ロジウム錯体として機能することを示唆している。



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(8)の触媒的不斉合成を行った (Scheme 2)。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ (1b)を触媒とする共役エノン7b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6c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11に導き、Greweの環化条件に付すことにより、(-)-メタゾシン(8)の合成を達成した。

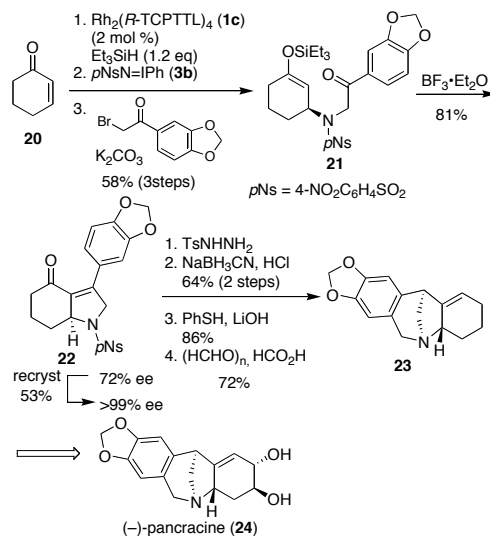
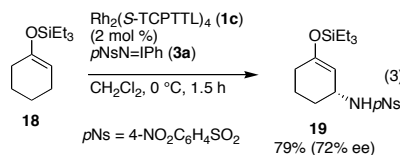


また、プロピオフェノン由来のシリルエノールエーテル5gの不斉アミノ化反応により不斉収率91%で得られた α -アミノケトン6gをジアステレオ選択的に還元した後、N-アルキル化反応および脱保護を経て、切迫早産治療に用いられる β_2 -アゴニスト (-)-リトドリン塩酸塩(12)の触媒的不斉合成を行った (Scheme 3)。



Scheme 3

一方、シクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテルを基質とした場合、ナイトレンがアリル位C-H結合へ挿入するという前例のない反応が位置およびエナンチオ選択的に進行することが判明した (式3、最高不斉収率72%)。また、本反応を機軸とするヒガンバナアルカロイド(-)-パンクラシンの形式不斉合成を達成した (Scheme 4)。



Scheme 4

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 α -アミノケトン、 α -フェニルグリシンおよび環状 β -アミノケト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。

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10件)

- ①. Shimada, N.; Nakamura, S.; Anada, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. "Enantioselective Construction of 2,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Ring System via [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Oxonium Ylide Using Chiral Dirhodium (II) Carboxylates" *Chem. Lett.* in press. 査読有
- ②. Anada, M.; Tanaka, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. "Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Pancracine via Catalytic Enantioselective C-H Amination Process" *Tetrahedron* **65**, 3069–3077 (2009). 査読有
- ③. Tanaka, M.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of (-)-Ritodrine Hydrochloride via Silyl Enol Ether Amination Using Dirhodium(II) Tetrakis[tetrafluorophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]" *Heterocycles* **76**, 1633–1645 (2008). 査読有
- ④. Shimada, N.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Tsutsui, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of 2-Diazo-3,6-diketo-ester-Derived Carbonyl Ylides with Alkynes and Styrenes Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Org. Lett.* **10**, 3603–3606 (2008). 査読有
- ⑤. Washio, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Route to a Key Intermediate for the Synthesis of Calyxin L" *Tetrahedron: Asymmetry* **18**, 2606–2612 (2007). 査読有
- ⑥. Tanaka, M.; Kurosaki, Y.; Washio, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Enantioselective Amination of Silylketene Acetals with (*N*-Arylsulfonylimino)phenyliodinanes Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates: Asymmetric Synthesis of Phenylglycine Derivatives" *Tetrahedron Lett.* **48**, 8799–8802 (2007). 査読有
- ⑦. Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Amination of Silyl Enol Ethers Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates: Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Metazocine" *Org. Lett.* **9**, 4559–4562 (2007). 査読有
- ⑧. Washio, T.; Yamaguchi, R.; Abe, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Asymmetric Syntheses of Diarylheptanoid Natural Products, (-)-Centrolobine and (-)-de-*O*-Methylcentrolobine via Hetero-Diels-Alder Reaction Catalyzed by Dirhodium(II) Tetrakis[*(R)*-3-(benzene-fused-phthalimido)-2-piperidinonate]" *Tetrahedron* **63**, 12037–12046 (2007). 査読有
- ⑨. Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Aziridination of Alkenes Using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Heterocycles* **72**, 709–721 (2007). 査読有
- ⑩. Tsutsui, H.; Shimada, N.; Abe, T.; Anada, M.; Nakajima, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Enantioselective Tandem Carbonyl Ylide Formation/1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of α -Diazo Ketones with Aromatic Aldehydes Using Dirhodium(II) Tetrakis[*N*-benzene-fused-phthaloyl-(*S*)-valinate]" *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 521–526 (2007). 査読有

[学会発表] (計9件)

- ①. Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Shimada, N.; Hashimoto, S. "A Dirhodium(II) Carboxamidate Complex as a Chiral Lewis Acid Catalyst for Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions" 3rd International Symposium on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2008年10月20日, Hangzhou, China.
- ②. Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Shimada, N.; Hashimoto, S. "Dirhodium(II)-Catalyzed Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction" 第1回プロセス化学国際シンポジウム (ISPC08), 2007年7月29日, 京都
- ③. Tanaka, M.; Kurosaki, Y.; Washio, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Enantioselective Amination Reactions Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates" 17th International Conference on Organic Synthesis, 2008年6月26日, Daejeon, Korea.

- ④. Washio, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Dirhodium(II)-Catalyzed Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction: Catalytic, Enantioselective Synthesis of Cyclic Diarylheptanoid Natural Products" 17th International Conference on Organic Synthesis, 2008年6月26日, Daejeon, Korea.
- ⑤. 穴田仁洋, "ロジウム(II)アミダート錯体触媒を用いた不斉ヘテロDiels–Alder反応" 日本薬学会北海道支部第130回例会総説講演, 2008年5月10日, 札幌
- ⑥. 穴田仁洋, "ロジウム(II)カルボキシラート錯体を用いる触媒的不斉アミノ化反応" 若手研究者のための有機化学札幌セミナー, 2007年10月5日, 札幌
- ⑦. Washio, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction: Enantioselective Synthesis of Cyclic Diarylheptanoid Natural Products" 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS14), 2007年8月2日, 奈良
- ⑧. Washio, T.; Anada, M.; S. Hashimoto, "A Dirhodium(II) Carboxamidate Complex as a Chiral Lewis Acid Catalyst for Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reaction" 特定領域研究「炭素資源の高度分子変換」キラル有機分子触媒の国際シンポジウム, 2007年5月28日, 大津
- ⑨. Anada, M.; Tanaka, M.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. "Enantioselective Aminations Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates" PSWC2007, 2007年4月23日, Amsterdam, Netherlands.

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

- ①. 名称: 固相担持型金属錯体触媒
発明者: 橋本俊一, 穴田仁洋
権利者: 北海道大学
種類: 特許
番号: WO2008013009
出願年月日: 2008年1月31日
国内外の別: 国外
- ②. 名称: α -アミノケトン¹の製法
発明者: 橋本俊一, 穴田仁洋
権利者: 科学技術振興機構
種類: 特許
番号: 特開2007-204442
出願年月日: 2007年8月16日
国内外の別: 国内
- ③. 名称: 不斉触媒
発明者: 橋本俊一, 穴田仁洋
権利者: 北海道大学
種類: 特許
番号: 特開2007-203269
出願年月日: 2007年8月16日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

穴田 仁洋 (ANADA MASAHIRO)
北海道大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号: 90344473

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし