

機関番号：10101
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21790001
 研究課題名（和文） 新規二核金属錯体の創製を基盤とする複素環化合物の触媒的不斉合成法の開発
 研究課題名（英文） Catalytic Asymmetric Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Dinuclear Metal 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・准教授
 研究者番号：90344473

研究成果の概要（和文）：

- (1) キラルなロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ が、Rawal ジエンとアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels–Alder(HDA)反応における不斉ルイス酸触媒として機能することを明らかにした。
 (2) 不斉 HDA 反応と向山 Michael 反応の連続型ワンポット化に成功し、ジオスポンジン類の短工程触媒的不斉合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：

- (1) The first example of a chiral Lewis acid-catalyzed enantioselective hetero-Diels–Alder (HDA) reaction between 1-dimethylamino-3-silyloxy-1,3-butadiene (Rawal's diene) and aldehydes is described. The cycloaddition reaction under the influence of 1 mol % of dirhodium(II) tetrakis[*N*-benzene-fused-phthaloyl-(*S*)-piperidinonate], $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$, proceeded cleanly and gave, after treatment with acetyl chloride, the corresponding dihydropyranones in up to 99% *ee*.
 (2) A new route to the diarylheptanoids diospongins A and B was developed. The key step is a novel, one-pot sequential $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ -catalyzed enantioselective HDA/TMSOTf-catalyzed Mukaiyama–Michael reaction process.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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

キラルなルイス酸触媒を用いたシロキシジエンとアルデヒドとの不斉ヘテロ Diels–Alder(HDA)反応は、光学活性なジヒドロピランおよびテトラヒドロピランの有力な合成法を提供する。これまでに数多くの不斉ルイス酸触媒が開発され、90%以上の不斉収率が実現している。しかし、従来の不斉ル

イス酸触媒は空気や湿気に対して不安定なものが多く、触媒量の低減や基質適用範囲に課題を残していた。

我々はこれまでに、ロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ (**1a**)を母型として合成した新規ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (**1b**)が Danishefsky 型ジエンやシロキシ基一つで活性化したジエンと各種アルデヒドとの不斉

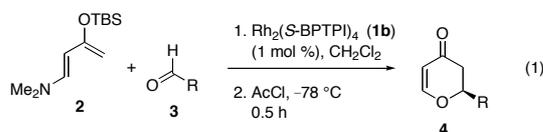
HDA 反応において完璧なエンド選択性かつ極めて高いエナンチオ選択性 (最高 99% ee) を示すことを明らかにした。

2. 研究の目的

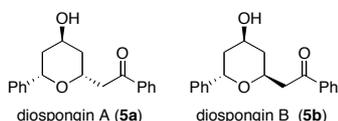
本研究では、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を触媒とする不斉 HDA 反応に用いるジエンの適用範囲拡張を目指し、これまで不斉ルイス酸触媒を用いた HDA 反応の報告例のないシロキシジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応を検討する。また、不斉 HDA 反応を鍵工程とするジオスポンジン類の触媒的不斉合成を行う。

3. 研究の方法

(1) Danishefsky ジエンのメトキシ基をアミノ基に置き換えた Rawal ジエン (**2**) は Diels-Alder 反応や HDA 反応において Danishefsky ジエンよりも高い反応性を示す。近年、水素結合によるアルデヒドの活性化を特徴とする有機触媒を Rawal ジエンとアルデヒドとの不斉 HDA 反応が精力的に展開されているが、本反応にルイス酸触媒が用いられた例はこれまで報告されていなかった。そこで、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用いた Rawal ジエンとベンズアルデヒドとの不斉 HDA 反応について条件最適化を行った後、各種アルデヒドとの不斉 HDA 反応を行い本法の有用性を明らかにする (式 1)。



(2) ジオスポンジン類はヤマノイモ科の植物 *Dioscorea spongiosa* から単離されたテトラヒドロピラン構造を持つジアリールヘプタノイドであり、ジオスポンジン B (**5b**) は抗骨粗鬆症作用を示すことが知られている。不斉 HDA 反応と続く向山 Michael 反応を鍵工程とするジオスポンジン類の触媒的不斉合成を行う。

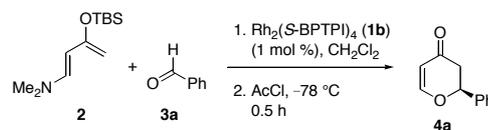


4. 研究成果

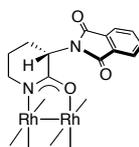
1 mol % の $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を用い、ジクロロメタン中 0 °C で Rawal ジエン (**2**) とベンズアルデヒド (**3a**) との不斉 HDA 反応を行うと、反応は速やかに完結した。Rawal らの方法に従い反応溶液を -78 °C に冷却し、塩化アセチルで処理すると収率 70%、不斉収率 95% でジヒドロピラノン **4a** が得られることが分かった (表 1, entry 1)。反応温度を -40 °C とする

ことにより、不斉収率は 98% に向上することが分かった (entry 3)。これは Rawal ジエンとアルデヒドとの HDA 反応に不斉ルイス酸触媒が用いられた初めての例となる。母型錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (**1a**) を用いると、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (**1b**) を用いた場合と同程度の収率および不斉収率が得られるが、反応完結に長時間を要した (entry 4)。一方、Doyle らが開発したロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ (**1c**) およびロジウム(II)カルボキシレート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**1d**) は 0 °C においても反応を加速せず、収率および不斉収率は劣悪であることが分かった (entries 5 and 6)。

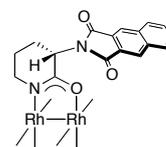
Table 1. Enantioselective HDA Reaction of Rawal's Diene (**2**) with Benzaldehyde (**3a**) Catalyzed by Rh(II) Complexes



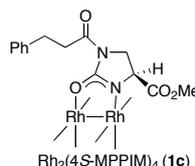
entry	Rh(II) complex	temp °C	time h	% yield	% ee
1	$\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (1b)	0	0.1	70	95
2	$\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (1b)	-20	0.5	75	97
3	$\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (1b)	-40	2	83	98
4	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ (1a)	-40	6	82	97
5	$\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ (1c)	0	24	31	14
6	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (1d)	0	24	53	6



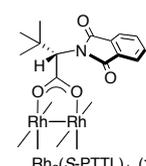
$\text{Rh}_2(\text{S-PTPI})_4$ (**1a**)



$\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (**1b**)



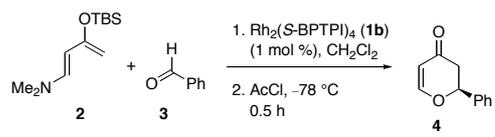
$\text{Rh}_2(4\text{S-MPPIM})_4$ (**1c**)



$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**1d**)

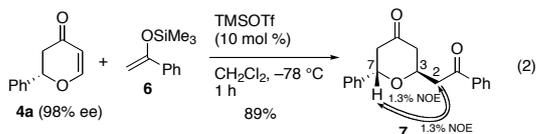
最適化した条件下、種々のアルデヒドを求ジエン体とする不斉 HDA 反応を検討した (表 2)。本法は、特に Danishefsky 型ジエンを用いた不斉 HDA 反応では高い不斉収率が得られない電子豊富な芳香族アルデヒド (entries 1-7)、直鎖状および α 位に分岐構造を持つ脂肪族アルデヒド (entries 17-20) が求ジエン体として利用可能であり、極めて高い不斉収率を与える。また、反応性の高い電子不足な芳香族アルデヒド (entries 8-10) や α,β -アセチレンアルデヒド (entry 11) を用いる場合は、無触媒による反応を抑えるために低温 (-90 ~ -78 °C) で反応を行う必要があるものの、高い不斉収率が得られることが分かった。

Table 1. Enantioselective HDA Reaction of Rawal's Diene (**2**) with Aldehydes **3** Catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ (**1b**)



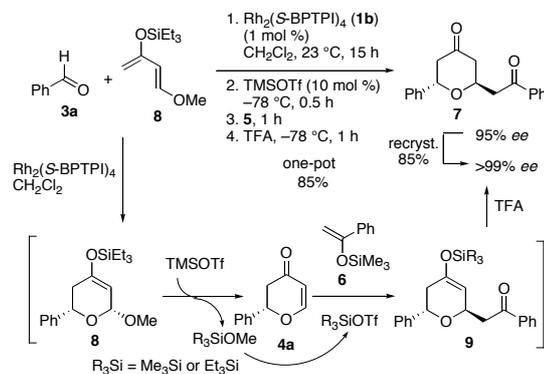
entry	Aldehydes		temp °C	time h	Product	
	R				% yield	% ee
1	3b	4-MeC ₆ H ₄	-40	2	4b	77 98
2	3c	3-MeC ₆ H ₄	-40	2	4c	79 95
3	3d	4-MeOC ₆ H ₄	-40	6	4d	84 99
4	3e	4-TBSOC ₆ H ₄	-40	6	4e	73 98
5	3f	3-MeOC ₆ H ₄	-40	6	4f	76 96
6	3g	3,4-(OCH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	-40	6	4g	73 96
7	3h	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	-40	6	4h	75 90
8	3i	4-ClC ₆ H ₄	-60	2	4i	71 97
9	3j	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-78	0.1	4j	93 95
10	3k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-90	2	4k	78 94
11	3l	TBDPSOCH ₂ C≡C	-90	0.5	4l	72 87
12	3m	2-Naphthyl	-20	2	4m	71 96
13	3n	2-Furyl	-40	0.1	4n	80 91
14	3o	2-Thienyl	-40	8	4o	80 93
15	3p	(E)-PhCH=CH	-40	6	4p	75 97
16	3q	PhCH ₂ CH ₂	-40	0.1	4q	93 99
17	3r	n-C ₅ H ₁₁	-20	0.5	4r	80 97
18	3s	TBSOCH ₂ CH ₂	-40	2	4s	74 98
19	3t	c-C ₆ H ₁₁	0	6	4t	71 95
20	3u	1-Adamantylmethyl	0	24	4u	73 90

続いて、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を触媒とする不斉 HDA 反応の応用研究として、ジオスポンジン類の触媒的不斉合成を行った。上述した Rawal ジエンとベンズアルデヒドとの不斉 HDA 反応により合成した不斉収率 98% のジヒドロピラノンに対し、10 mol% の TMSOTf を用いアセトフェノン由来のシリルエノールエーテル **6** を作用させたところ、向山 Michael 反応が円滑に進行し、望みとする *trans*-二置換テトラヒドロピラノン **7** が高収率かつ単一のジアステレオマーとして得られた (式 2)。



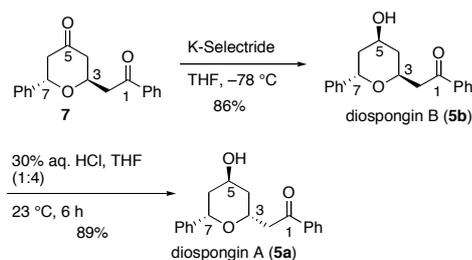
次に、ベンズアルデヒドからこのテトラヒドロピラノンへの変換をワンポットで行うことを検討した。その結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を触媒とする Danishefsky 型ジエン **8** とベンズアルデヒド (**3a**) との不斉 HDA 反応を行った後 (0 °C, 15 h)、反応容器を -78 °C に冷却して 10 mol% の TMSOTf を加えると、環化生成物が速やかにジヒドロピラノンに変換された。次いで同反応溶液にシリルエノールエーテル **6** を加えると向山 Michael 反応が進行し、目的の *trans*-二置換テトラヒドロピラノン **7** が収率 85%、不斉収率 95% で得られた

(スキーム 1)。TMSOTf は最初に生成したジヒドロピラノン **8** のメトキシ基をシリル化した後、トリフラートイオンがシリル基を攻撃することによりジヒドロピラノン **4a** の生成を促進する。また、再生したシリルトリフラートは続く向山 Michael 反応の触媒として作用する。本法で得られた *trans*-二置換テトラヒドロピラノン **7** は、一度の再結晶で容易に光学純品とすることができた。



Scheme 1

ジオスポンジン **B** を合成する上で残された課題はジケトン **7** の C1 位のカルボニル基共存下における C5 位カルボニル基の化学および立体選択的還元である。種々条件検討を行った結果、K-Selectride 用いることでジオスポンジン **B** (**5b**) を良好な収率で得ることができた (スキーム 2)。また、ジオスポンジン **B** を塩酸-THF 中で処理すると、逆 Michael 反応/分子内オキシ Michael 反応による C3 位のエピメリ化が進行し、ジオスポンジン **A** (**5a**) が高収率で得られることが分かった。



Scheme 2

以上、ロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ をルイス酸触媒として用いた不斉 HDA 反応は、光学活性なジヒドロピラノンおよびテトラヒドロピラノンの有力な合成法を提供することが分かった。今後、テトラヒドロピラノン骨格をもつ生物活性天然物の不斉全合成への適用を通し、本法の有用性を実証したい。

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 Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Takeda, K.; Hashimoto, S. "Short Catalytic Asymmetric Synthesis of Diosponging A and B via a One-pot Sequential Hetero-Diels–Alder/ Mukaiyama–Michael Reaction Process." *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6850–6854. 査読有
DOI: 10.1002/ejoc.201001125
- ② Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of Descurainin via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Carbonyl Ylide using $Rh_2(R-TCPTTL)_4$." *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572–6575. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.10.036
- ③ Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Takeda, K.; Anada, M.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of the *endo*-6-Aryl-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-3-en-2-one Natural Product from *Ligusticum Chuanxing* via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Formyl-Derived Carbonyl Ylide Using $Rh_2(S-TCPTTL)_4$." *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6039–6042. 査読有
DOI: 10.1021/jo101175b
- ④ Takeda, K.; Oohara, T.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Polymer-Supported Chiral Dirhodium(II) Complex: Highly Durable and Recyclable Catalyst for Asymmetric Intramolecular C–H Insertion Reactions." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6979–6983. 査読有
DOI: 10.1002/anie.201003730
- ⑤ Saito, H.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Takabatake, T.; Miyairi, S. "Asymmetric Intermolecular N–H Insertion Reaction of Phenyldiazoacetates with Anilines Catalyzed by Achiral Dirhodium(II) Carboxylates and Cinchona Alkaloids." *Heterocycles* **2010**, *81*, 1149–1155. 査読有
DOI: 10.3987/COM-10-11930
- ⑥ Kurosaki, Y.; Shimada, N.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Construction of the 7-*exo*-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
DOI: 10.5012/bkcs.2010.31.03.694
- ⑦ Anada, M.; Washio, T.; Watanabe, Y.; Hashimoto, S. "The Mukaiyama Aldol and

Mukaiyama–Michael Reaction Promoted by Commercially Available Molecular Sieves." *Heterocycles* **2010**, *80*, 1489–1503. 査読有
DOI: 10.3987/COM-09-S(S)133

- ⑧ Watanabe, Y.; Washio, T.; Shimada, N.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Highly Enantioselective Hetero-Diels–Alder Reactions between Rawal's Diene and Aldehydes Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamidates." *Chem. Commun.* **2009**, 7294–7296. 査読有
DOI: 10.1039/B919535A
- ⑨ 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.* **2009**, *38*, 488–489. 査読有
DOI: 10.1246/cl.2009.488
- ⑩ 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* **2009**, *65*, 3069–3077. 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2008.10.091

[学会発表] (計 5 件)

- ① 穴田仁洋, "Rh(II)アミダート錯体をルイス酸触媒として用いた不斉ヘテロ-Diels–Alder反応" 日本薬学会第131年会シンポジウム「有機合成化学の若い力」2011年3月29日, 静岡県立大学(静岡市)
- ② 穴田仁洋, "二核ロジウム(II)錯体触媒を用いた不斉アミノ化反応・不斉ヘテロ Diels–Alder反応の開発とその応用" 平成22年度日本薬学会北海道支部奨励賞受賞講演, 2010年11月27日, 北海道大学(札幌市)
- ③ 穴田仁洋, 桜庭 美樹, 村井 正義, 橋本 俊一, "ロジウム(II)カルボキシレート錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応" 第36回反応と合成の進歩シンポジウム, 2010年11月1日, 愛知県産業労働センター(愛知県)
- ④ Anada, M.; Tanaka, M.; Kurosaki, Y.; Hashimoto, S. "Enantioselective Amination Reactions Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates." 22nd International Symposium on Chirality, 2010年7月13日, 札幌コンベンションセンター(北海道)
- ⑤ Anada, M.; Hashimoto, S. "Enantioselective Aminations Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates." BIT's 1st World Annual Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2010, 2010年5月19日, Beijing International

Convention Center(中国)

〔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/staff/anada.html>

6. 研究組織

穴田 仁洋 (ANADA MASAHIRO)

北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：90344473

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし