

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790001

研究課題名（和文） 新規二核ロジウム錯体を用いた触媒的不斉シクロプロペン化反応の開発

研究課題名（英文） Catalytic Asymmetric Cyclopropenation using New 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・准教授

研究者番号：90344473

研究成果の概要（和文）：

これまでに報告例のなかった α -アルキル- α -ジアゾエステルとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応を検討し、新規ロジウム(II)カルボキシレート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を触媒に用い、エステル部分をかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチルエステルとすることにより、高収率かつ最高不斉収率 99% でシクロプロペン誘導体が得られることが分かった。

研究成果の概要（英文）：

A new dirhodium(II) carboxylate complex $[\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4]$ is an exceptionally effective catalyst for enantioselective cyclopropenation reactions of 1-alkynes with 2,4-dimethyl-3-pentyl α -alkyl- α -diazoacetates in preference to alkene formation via a 1,2-hydride shift, in which exceptionally high levels of asymmetric induction (up to 99% *ee*) as well as good to high chemoselectivities have been achieved.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|-----------|-----------|
| 交付決定額 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

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

シクロプロペン誘導体は種々の試薬と容易に反応して多置換シクロプロパン誘導体を与える極めて有用なビルディングブロックである。遷移金属錯体触媒を用いた α -ジアゾカルボニル化合物とアルキンとの反応はシクロプロペン誘導体の有力な合成法であるが、特に $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ に代表される二核ロジウム(II)錯体は他の金属錯体に比べ格段に緩和な反応条件設定が可能であり、現在シクロプロペン化反応の第一選択触媒として認識されている。近年、キラルなロジウム(II)錯体触媒を用いた不斉シクロプロペン化反応が精力的に展開され、 α -ジアゾアセタートとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応については、Doyle らの

$\text{Rh}_2(\text{5S-MEPY})_4$ 、Corey らの $\text{Rh}_2(\text{DPTI})_3(\text{OAc})$ を用いることで高い不斉収率が実現している。一方、 α -置換- α -ジアゾアセタートとアルキンの不斉シクロプロペン化反応は、他の方法では調製が困難な第四級不斉炭素をもつ光学活性シクロプロペン誘導体の有力な合成法を提供する。最近 Davies らは $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ を用いた α -フェニルジアゾアセタートとアリールアセチレンとの不斉シクロプロペン化反応を報告した。しかし、ジアゾ炭素に隣接した C-H を持ち、1,2-水素移動によるアルケンの生成が競争する α -アルキル- α -ジアゾエステルを基質とするシクロプロペン化については、ごく最近 Fox らがアキラルなロジウム(II)錯体を用いた例が報告されたものの、不斉反応につ

いては未だ報告されていなかった

2. 研究の目的

我々はこれまでに、不斉カルベン反応の基質として従来殆ど顧みられることのなかった α -アルキル- α -ジアゾエステルの分子内不斉 C-H 挿入反応において、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると 1,2-シス二置換シクロペンタン誘導体が完璧なジアステロ選択性・化学選択性(1,2-水素移動によるアルケンの生成なし)および 95% の不斉収率で得られることを見出している [*Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1483–1487]。この結果を踏まえ、申請者は α -アルキル- α -ジアゾエステルとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応の開発に着手した。

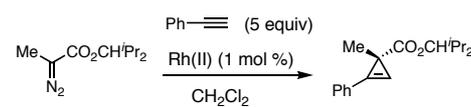
3. 研究の方法

α -ジアゾプロピオナートとフェニルアセチレンとの不斉シクロプロペン化反応について、不斉ロジウム(II)錯体のスクリーニングを行う。最適化した条件下、本法の適用範囲を明らかにすべく種々の α -アルキル- α -ジアゾエステルおよびアセチレンとの不斉シクロプロペン化反応を行う。

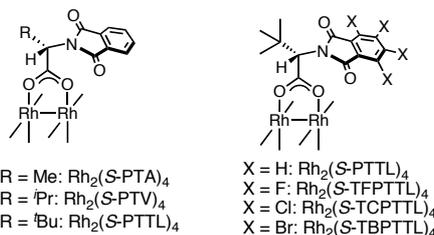
4. 研究成果

ジクロロメタン中、室温で 1 mol % の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると、ジアゾプロピオナートとフェニルアセチレンとのシクロプロペン化反応は速やかに完結し、収率 86%、不斉収率 46% でシクロプロペン誘導体が得られた (表 1, entry 1)。本反応においては、1,2-ヒドリドシフトを経るアルケンの生成は認められなかった。不斉収率の向上を目指し、ロジウム錯体のスクリーニングを行ったが、架橋配位子上の置換基 R がエナンチオ選択性に与える影響は小さく、満足のいく不斉収率を得ることはできなかった (entries 2 and 3)。続いて、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子をそれぞれフッ素原子、塩素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いて不斉シクロプロペン化反応を行った。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いた場合の不斉収率は低いものであったが、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合の不斉収率は 72% に向上することがわかった (entries 4 and 5)。この結果を踏まえ、架橋配位子のフタルイミド基の水素原子を臭素原子で置換した $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を新たに合成してシクロプロペン化反応に適用したところ、高収率かつ 85% の不斉収率でシクロプロペンを得ることができた (entry 6)。さらに -60°C で反応を行うと、収率を損なうことなく不斉収率は 95% に達することが分かった (entry 7)。

Table 1. Enantioselective Cyclopropenation Catalyzed by Rh(II) Carboxylates

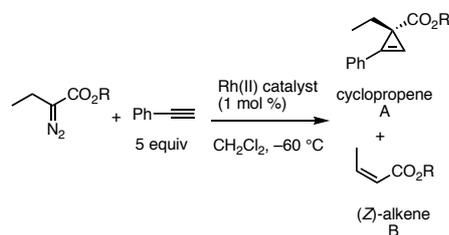


| entry | Rh(II) catalyst | temp °C | time h | cyclopropene | |
|-------|----------------------------------|------------|-----------|--------------|------|
| | | | | % yield | % ee |
| 1 | $\text{Rh}_2(\text{S-PTA})_4$ | 23 | 0.2 | 91 | 38 |
| 2 | $\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4$ | 23 | 0.2 | 78 | 36 |
| 3 | $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ | 23 | 0.2 | 86 | 46 |
| 4 | $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ | 23 | 0.2 | 80 | 35 |
| 5 | $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ | 23 | 0.2 | 89 | 72 |
| 6 | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | 23 | 0.2 | 94 | 85 |
| 7 | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | -60 | 5 | 90 | 95 |



続いて、 α -ジアゾプロピオナートよりも 1,2-水素移動が起こりやすい α -ジアゾブタノアートをを用いて不斉シクロプロペン化反応を行った (表 2)。その結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$

Table 2. Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropenation with α -Diazobutanoates



| entry | R | Rh(II) catalyst | time, h | A : B | cyclopropene | |
|-------|--------------------------|----------------------------------|---------|---------|--------------|------|
| | | | | | % yield | % ee |
| 1 | CH^iPr_2 | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | 11 | 87 : 13 | 78 | 95 |
| 2 | CH^iPr_2 | $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ | 7 | 77 : 23 | 58 | 85 |
| 3 | CH^iPr_2 | $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ | 0.3 | 29 : 71 | 26 | 42 |
| 4 | CH^iPr_2 | $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ | 7 | 54 : 46 | 48 | 53 |
| 5 | ^tBu | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | 6 | 48 : 52 | 40 | 96 |
| 6 | ^iPr | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | 3 | 31 : 69 | 25 | 50 |
| 7 | Et | $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ | 0.5 | 27 : 73 | 22 | 51 |

$\text{TL})_4$ を触媒に使い、エステル部分をかさ高い 2,4-ジメチル-3-ペンチルエステルとすることが高い不斉収率の獲得およびアルケン副生の抑制に必須であることが分かった。

最適化した条件下、種々の置換様式をもつ α -アルキル- α -ジアゾエステルを用いた不斉シクロプロペン化反応を検討した (表 3)。いずれの場合も良好な収率かつ極めて

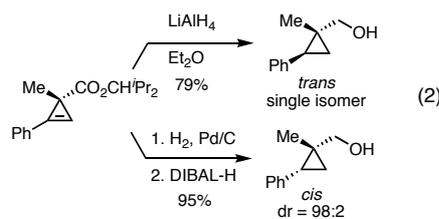
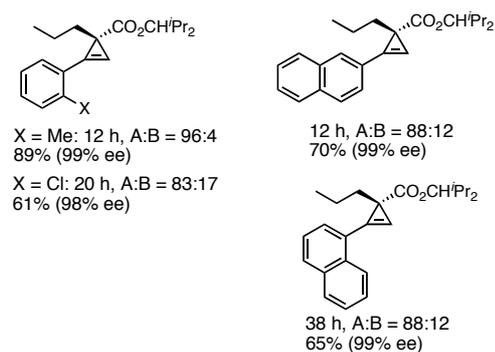
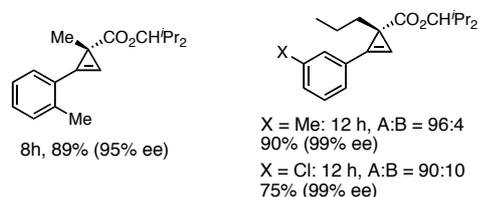
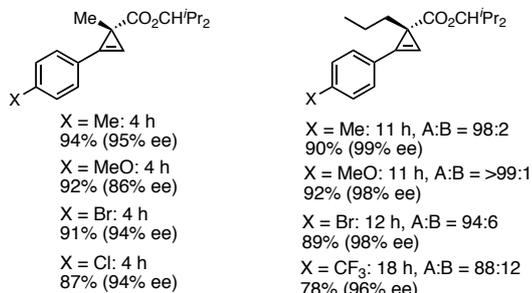
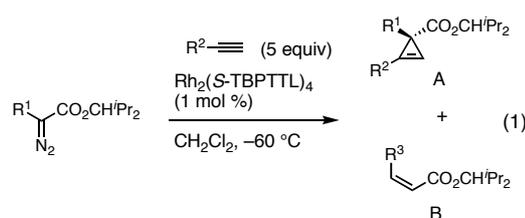
高い不斉収率でシクロプロペン誘導体を得ることができた。なお、R が長鎖アルキル基の場合においても、分子内 C-H 挿入反応は競争せず、良好な収率でシクロプロペンが得られることが分かった (entry 4)。

Table 3. Enantioselective Cyclopropenation of Phenylacetylene with α -Alkyl- α -diazoesters

| entry | R | time, h | cyclopropene | |
|-------|---|---------|--------------|--------------|
| | | | A : B | % yield % ee |
| 1 | CH ₃ | 11 | 87 : 13 | 78 95 |
| 2 | CH ₃ CH ₂ | 12 | >99 : 1 | 93 99 |
| 3 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | 22 | 92 : 8 | 84 99 |
| 4 | ⁿ C ₇ H ₁₅ | 4 | 94 : 6 | 85 99 |
| 5 | Ph(CH ₂) ₃ | 24 | 94 : 6 | 88 98 |

本反応はベンゼン環上に様々な置換基を持つフェニルアセチレン誘導体や2-および1-ナフチルアセチレンが基質として適用可能であり、いずれの場合もシクロプロペン誘導体を極めて高い不斉収率で得ることが出来た (式1)。この結果は、 α -アルキル- α -ジアゾエステルとアルキンとの不斉シクロプロペン化反応の最初の例となる。さらに、本反応で得られたシクロプロペン誘導体は、LiAlH₄還元または水素添加により極めて高い立体選択性でトランスおよびシスのシクロプロパン誘導体に変換可能であることが分かった (式2)。

立体反応経路を考察するため、モデル反応として Rh₂(O₂CH)₄を用いるメチル α -ジアゾプロピオナートとフェニルアセチレンとのシクロプロペン化反応の DFT 計算を行ったところ、最も安定な遷移状態は **TSa** であり、フェニルアセチレンは end-on 型でエステルのアルコキシ側から接近することが分かった (図1(a))。一方、Rh₂(S-TBPPTTL)₄の結晶構造は、全てのテトラブROMOフタルイミド基が同一のアキシャル方向に張り出した C₄ 対称構造であることが分かった (図1(b))。また、テトラブROMOフタルイミド基のカルボニル酸素原子と隣接するテトラブROMOフタルイミド基の臭素原子間にハロゲン結合が存在することが示唆された。このコンホメーションが溶液中でも保持されると仮定した場合、立体反応経路は以下のように考えられる。 α -ジアゾエステルと Rh₂(S-TBPPTTL)₄ から生成するロジウムカルベン中間体はアルコキシ基



とテトラブROMOフタルイミド基との立体反発を避ける配座をとる。アルキンは置換基をアルキル基側に傾けながらエステルカルボニル基とアルキンの電子的な反発を避けながらアルコキシ基側 (*Re* 面) から end-on 型で接近することにより、実験結果に合致する (*R*) 配置のシクロプロペン体が生成すると考えられる (図1(c))。

また、Rh₂(S-TBPPTTL)₄ はアルケンと α -アルキル- α -ジアゾエステルのシクロプロペン化反応にも適用可能であることが分かった。ジクロロメタン中、-78 °C にて Rh₂(S-TBPPTTL)₄ を用いた α -ジアゾプロピ

オン酸 *tert*-ブチルとスチレンとの不斉シク

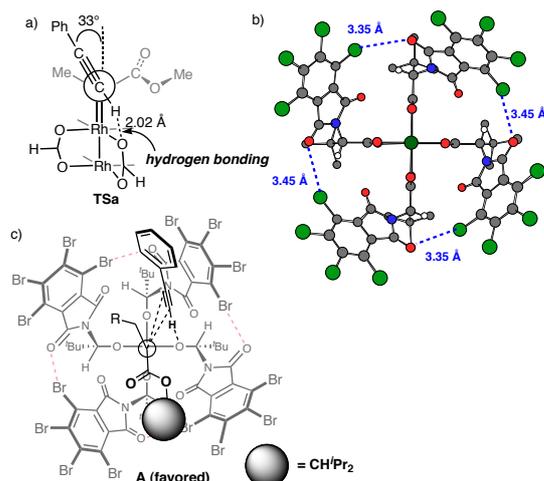
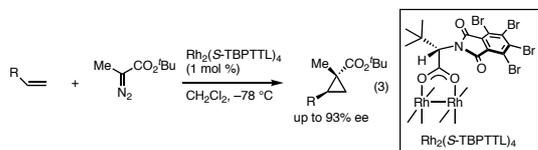


Figure 1. a) DFT calculation. b) X-ray structure of $\text{Rh}_2(\text{S-BPTTL})_4$. c) plausible stereochemical pathway.

ロプロパン化反応を行うと、高収率かつ完璧なジアステレオ選択性でトランス配置のシクロプロパン誘導体が得られることを明らかにした。本反応はベンゼン環に種々の置換基を組み込んだスチレン、1-および2-ビニルナフタレン、共役アルケンにも適用可能であり、極めて高いジアステレオ選択性かつ最高不斉収率93%でシクロプロパン誘導体が得られた(式3)。



以上、ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ を触媒として用いた α -アルキル- α -ジアゾエステルの不斉シクロプロパン化反応は、第四級不斉炭素をもつ光学活性なシクロプロパン誘導体の有力な合成法を提供することが分かった。今後、このシクロプロパン誘導体をキラルビルディングブロックとする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5件)

- ① T. Goto, T. Onozuka, Y. Kosaka, M. Anada, K. Takeda and S. Hashimoto, Catalytic Asymmetric Intermolecular C-H Insertion Reactions of 1,4-Cyclohexadiene with 2,4-Dimethyl-3-pentyl α -Alkyl- α -diazoacetates using Chiral Dirhodium(II) Carboxylates, *Heterocycles*, **2012**, 86, 1647-1659. 査

読 有 , DOI: [http://dx.doi.org/10.3987/COM-12-S\(N\)120](http://dx.doi.org/10.3987/COM-12-S(N)120)

- ② T. Oohara, H. Nambu, M. Anada, K. Takeda, and S. Hashimoto, A Polymer-Supported Chiral Fluorinated Dirhodium(II) Complex for Asymmetric Amination of Silyl Enol Ethers, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2331-2338. 査読有 , DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201200219>

- ③ Y. Watanabe, T. Washio, J. Krishnamurthi, M. Anada, and S. Hashimoto, Enantio- and Diastereoselective Hetero-Diels-Alder Reactions between 2-Aza-3-silyloxy-1,3-butadienes and Aldehydes Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamides, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 6969-6971. 査読有, DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C2CC32876C>

- ④ T. Goto, K. Takeda, M. Anada, K. Ando, and S. Hashimoto, Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation with *tert*-Butyl- α -Diazopropionate Catalyzed by Dirhodium(II) Tetrakis[*N*-tetrabromo phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate], *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4200-4203. 査読有, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.008>

- ⑤ T. Goto, K. Takeda, N. Shimada, H. Nambu, M. Anada, M. Shiro, K. Ando, and S. Hashimoto, Highly Enantioselective Cyclopropanation Reaction of 1-Alkynes with α -Alkyl- α -diazoesters Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6803-6808. 査読有 , DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201101905>

[学会発表] (計2件)

- ① F. Tanada, Y. Watanabe, M. Anada, S. Hashimoto, Synthetic Studies of 18E-Lyngbyalioside C, The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012年11月14日, リーガロイヤルホテル(京都)
- ② M. Anada, Catalytic Asymmetric Synthesis of Tetrahydropyran Natural

Products Using a Hetero-Diels-Alder Strategy, BIT's 3rd World Annual Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2012, 2012年5月14日, Beijing International Convention Center (中国)

〔図書〕(計1件)

- ① 穴田仁洋, 南部寿則, 橋本俊一, 触媒的C-H活性化を機軸とする天然物合成, CSJカレントレビュー05「不活性結合・不活性分子の活性化 革新的な分子変換反応の開拓」日本化学会編, 2011, pp 175-191.

〔産業財産権〕

○取得状況(計1件)

名称: Polymer-supported metal complex catalyst

発明者: S. Hashimoto, M. Anada

権利者: Hokkaido University

種類: 特許

番号: US 8,092,720 B2

取得年月日: 2012年1月10日

国内外の別: 国外

〔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

(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・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