

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590001

研究課題名(和文) 触媒的 C-H 結合活性化を機軸とする生物活性複素環天然物の不斉合成

研究課題名(英文) Asymmetric syntheses of biologically active heterocyclic natural products employing catalytic C-H activation strategy

研究代表者

南部 寿則 (Nambu, Hisanori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：80399956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：N-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだキラルなロジウム(II)触媒を用いるアリールジアゾアセタートの分子内C-H挿入反応と、パラジウム(II)触媒を用いる分子間C-Hオレフィン化反応を鍵工程とする、ジヒドロベンゾフランネオリグナン天然物(-)-trans-ブレクニン酸の触媒的不斉合成を達成した。また、キラルなロジウム(II)触媒を用いるジアリールジアゾメタンの分子内C-H挿入反応を開発し、本反応を鍵工程とするジヒドロベンゾフラン骨格をもつtrans-レスベラトロール二量体天然物(-)-E-β-ビニフェリンの触媒的不斉合成を達成した。

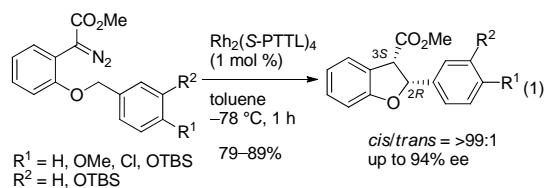
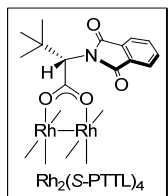
研究成果の概要(英文)：Asymmetric synthesis of (-)-trans-blechnic acid, a dihydrobenzofuran neolignan natural product, has been achieved by employing Rh(II)-catalyzed intramolecular C-H insertion reaction of aryl diazoacetate and Pd(II)-catalyzed intermolecular C-H olefination reaction as key steps. Asymmetric synthesis of (-)-E-β-viniferin, a trans-resveratrol dimer natural product containing a dihydrobenzofuran ring, has been achieved by exploiting Rh(II)-catalyzed intramolecular C-H insertion reaction of a diaryldiazomethane derivative as a key step.

研究分野：有機合成化学

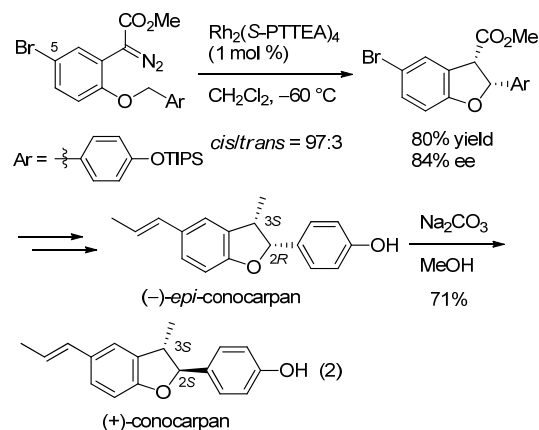
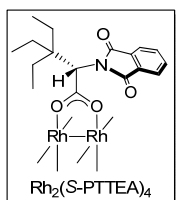
 キーワード：複素環化合物 C-H結合活性化 生物活性天然物 C-H挿入反応 触媒反応 ロジウム(II)錯体 不斉合成
 ジヒドロベンゾフラン

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、*N*-フタロイルアミノ酸を不斉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 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ が、分子内 C-H 挿入反応において特に優れた不斉識別能を示す錯体であることを見出している。フェニルジアゾアセタートの分子内不斉 C-H 挿入反応に本錯体を用いると、完璧なジアステレオ選択性かつ最高 94% の不斉収率で 2 位にアリール基が置換した 2,3-シス配置のジヒドロベンゾフランが収率良く得られることを報告している(式 1) [Org. Lett. 2002, 4, 3887]。



ところが、C5 位に臭素原子を組み込んだアリールジアゾアセタートの分子内不斉 C-H 挿入反応に $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いると満足いくジアステレオ選択性が得られないことが分かった。種々検討した結果、架橋配位子のアミノ酸に嵩高い置換基を組み込んだ新規ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTEA})_4$ を本反応に用いることで、2,3-シス配置の光学活性ジヒドロベンゾフラン誘導体が高立体選択的に得られることを見出した(式 2)。さらに、本反応を鍵工程とするネオリグナン天然物 (-)-エピコノカルパンの初の触媒的不斉合成を達成し、その絶対配置が(2*R*,3*S*)であることを決定した。また、塩基性条件下(-)-エピコノカルパンの C2 位での異性化を経て、殺虫作用、抗真菌作用等の生物活性を示す(+)-コノカルパンの合成を達成した [J. Org. Chem. 2009, 74, 4418]。



2. 研究の目的

生物活性天然物のみならず医薬品や農薬などに幅広く見られる複素環化合物の触媒

的不斉合成法の開発は、有機合成化学における最も重要な研究課題の一つである。本研究では、*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだキラルなロジウム(II)錯体を用いる分子内不斉 C-H 挿入反応を開発すると共に、本反応を機軸とする生物活性複素環天然物の触媒的不斉合成を目指す。

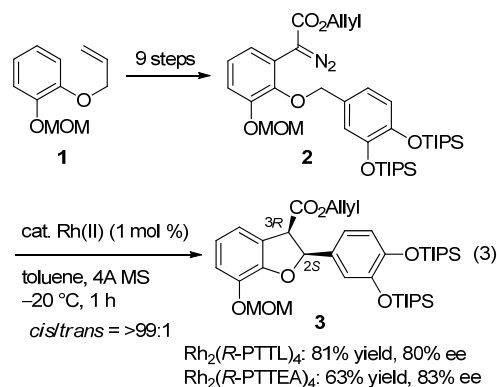
3. 研究の方法

(1) キラルなロジウム(II)錯体を用いるアリールジアゾアセタートの分子内不斉 C-H 挿入反応により合成したジヒドロベンゾフランにオレフィン側鎖を導入するため、パラジウム(II)触媒による分子間 C-H オレフィン化反応を検討する。さらに、得られたカップリング体から脱保護等を経て、2,3-シス配置のジヒドロベンゾフラン骨格をもつネオリグナン天然物(-)-*trans*-ブレクニン酸の触媒的不斉合成を行う。

(2) α -ジアゾカルボニル化合物よりも格段に反応性が高いジアリールジアゾメタンを用いた分子内不斉 C-H 挿入反応を検討すると共に、本反応を鍵工程とする 2,3-トランス配置のジヒドロベンゾフラン骨格をもつ *trans*-レスベラトロール二量体天然物(-)-*E*- δ -ビニフェリンの触媒的不斉合成を行う。

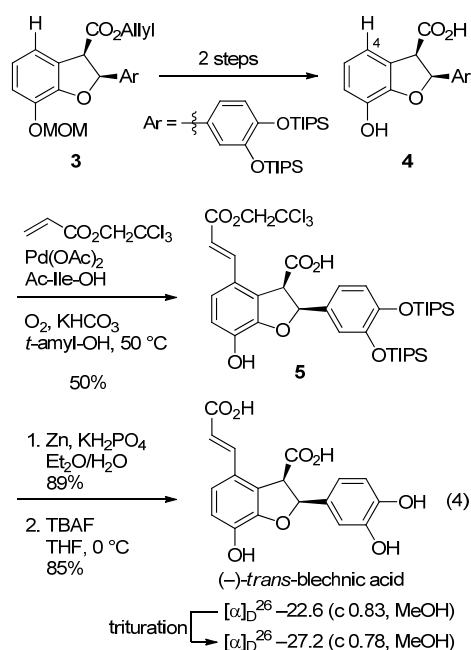
4. 研究成果

(1) (-)-*trans*-ブレクニン酸の不斉全合成を目指し、はじめに鍵反応である分子内不斉 C-H 挿入反応を検討した。文献既知の 2-アリロキシフェノール(1)から 9 工程の変換により、アリールジアゾアセタート 2 を合成した(式 3)。キラルなロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{R-PTTL})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{R-PTTEA})_4$ を用いて、4Å モレキュラーシーブ (MS) 存在下、トルエン中 -20°C で 2 の分子内不斉 C-H 挿入反応を行うと、完璧なシス選択性かつ高い不斉収率で目的のジヒドロベンゾフラン 3 が得られることを見出した。 $\text{Rh}_2(\text{R-PTTEA})_4$ を用いた方が若干の不斉収率の向上が見られたものの (83% ee), 収率を考慮して $\text{Rh}_2(\text{R-PTTL})_4$ で得られた 80% ee の環化体 3 を用いて、(-)-*trans*-ブレクニン酸への変換を行うこととした。

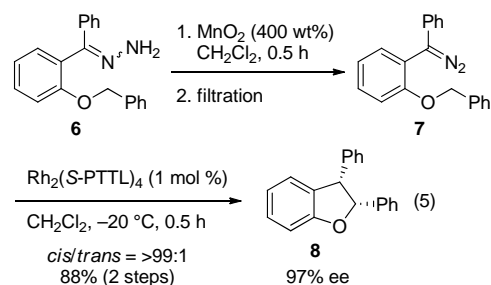


環化体 3 からの分子間 C-H オレフィン化反応を経る(-)-*trans*-ブレクニン酸の合成を検討

した。はじめに、アリルエステルのアリル基と MOM 基を除去し、カルボン酸 **4** を得た(式 4)。次に、C4 位へのアクリル側鎖を導入するため、Yu らの条件[Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767]に基づいたカルボン酸を配向基とする **4** の分子間 C-H オレフィン化反応を検討した。後の脱保護を考慮し、トリクロロエチルアクリレートを用いて酢酸パラジウム(II)と *N*-アセチルイソロイシン (Ac-Ile-OH) 存在下で反応を行うと、目的の C4 位でのカップリング体 **5** が 50%の収率で得られた。続いて、亜鉛を用いてトリクロロエチル基を除去し、TBAF を用いて TIPS 保護されたカテコールの脱保護を行い、最後にトリチュレーションにより光学純品とすることで、(-)-*trans*-ブレクニン酸の触媒的不斉合成を達成した[*Synlett* **2014**, *25*, 288]。

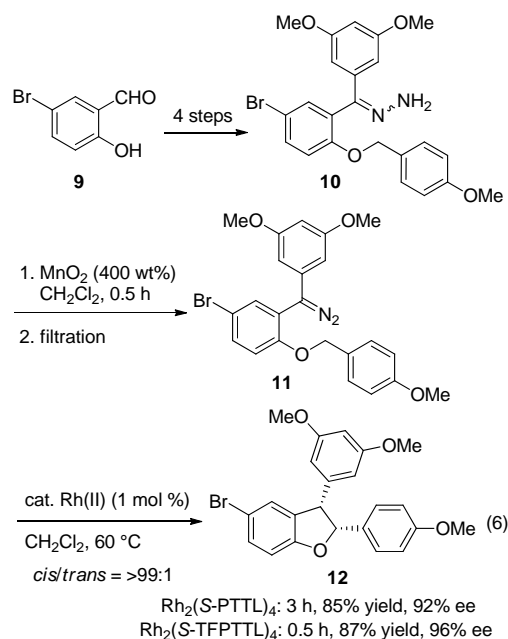


(2) α -ジアゾカルボニル化合物を用いる C-H 挿入反応は当研究室を含む多くのグループにより精力的に研究されているが、カルボニル基が隣接していないジアリールジアゾメタンの分子内 C-H 挿入反応はこれまでに報告例がなかった。本反応が顧みられることのなかった一つの理由として、ジアゾ基質の取り扱いの困難さが挙げられる。そこで、ジアゾ基質の前駆体である安定なヒドラゾン **6** から二酸化マンガンを用いる酸化によりジアリールジアゾメタン **7** を調製し、単離することなく濾過操作のみを行いその後の反応に用いることにした(式 5)。ロジウム(II)錯体による反応の制御が可能であるかは大きな課題であったが、幸運にも $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた **7** の分子内不斉 C-H 挿入反応は塩化メチレン中 -60°C で速やかに進行し、完璧なシス選択性かつ不斉収率 97% で 2,3-ジアリールジヒドロベンゾフラン **8** が 2 段階収率 88% で得られることを見出した。

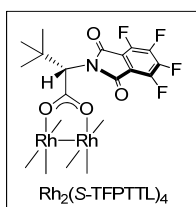


2,3-ジアリールジヒドロベンゾフランは興味深い生物活性をもつスチルベンダイマーの基本骨格の一つであるが、スチルベンダイマーの合成法はこれまでに報告例が少なく、また不斉合成に至っては全く例がない。既存の合成法は生合成経路に基づいた *trans*-レスベラトロール (*trans*-3,4',5'-トリヒドロキシスチルベン) の二量化によるものであるが、関連誘導体合成および不斉合成への適用は困難である。一方、ジアリールジアゾメタンの分子内不斉 C-H 挿入反応は、スチルベンダイマー天然物および関連誘導体の不斉合成法としての利用が期待できる。そこで、その有用性を明らかにするべく、本反応を鍵工程とする *trans*-レスベラトロール二量体天然物 (-)-*E*- δ -ビニフェリンの不斉合成を検討した。

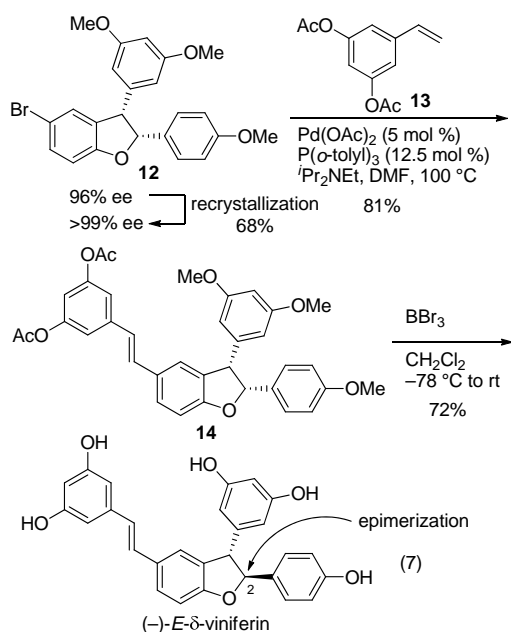
(-)-*E*- δ -ビニフェリンの合成に向けて必要な置換基をもつジアリールジアゾメタン **11** の前駆体であるヒドラゾン **10** を、市販品の 5-ブロモサリチルアルデヒド(**9**)から 4 工程で調製した(式 6)。**10** を二酸化マンガンにより酸化した後、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いる **11** の分子内不斉 C-H 挿入反応を塩化メチレン中 -60°C で行うと、完璧なシス選択性かつ不斉収率 92% で 2,3-シス配置のジアリールジヒドロベンゾフラン **12** が 2 段階収率 85% で得られることが分かった。さらに、不斉収率の向上を目指し種々のロジウム(II)錯体を用いて検討した結果、 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の



水素原子をフッ素原子で置換したロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ を用いると反応が速やかに進行し、非常に高い不斉収率 (96% ee) で **12** が収率よく得られることを見出した。



続いて、環化体 **12** から(-)-*E*- δ -ビニフェリンへの変換を行った。96% ee の **12** を再結晶により光学純品とした後、酢酸パラジウム(II)を用いて **12** と 3,5-ジアセトキシスチレン(**13**)との溝呂木-Heck 反応を行い、目的のカップリング体 **14** を 81% の収率で得た(式 7)。最後に、**14** に三臭化ホウ素を作用させることで包括的な脱保護と C2 位での異性化が進行し、2,3-トランス配置のジヒドロベンゾフラン骨格をもつ(-)-*E*- δ -ビニフェリンの触媒的不斉合成を達成した[Tetrahedron Lett. 2015, 56, 4324]。



(-)-*E*- δ -ビニフェリン合成での脱保護の際にシス体からトランス体への異性化を伴うが、この異性化を抑えることができればシス配置の天然物が合成できる。そこで、比較的脱保護が容易な置換基をもつジアリールジアゾメタンの分子内不斉 C-H 挿入反応を検討した。その結果、嵩高くない保護基である MOM 基を用いることにより、高収率かつ高い不斉収率で環化体を得ることができた。さらに、この MOM 基は異性化を伴うことなく脱保護できることが分かった。従って、MOM 基を用いることでシス配置のスタイルベンダイマー天然物が合成できると考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Natori, Y.; Ito, M.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Synthesis of (-)-*E*- δ -Viniferin via an

Intramolecular C-H Insertion of Diaryldiazomethane Using $\text{Rh}_2(\text{S-TFPPTTL})_4$ " *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4324–4327 (査読有).

DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.05.072

- ② Ito, M.; Kondo, Y.; Nambu, H.; Anada, M.; Takeda, K.; Hashimoto, S. "Diastereo- and Enantioselective Intramolecular 1,6-C-H Insertion Reactions of α -Diazo Esters Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxylates" *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1397–1400 (査読有).

DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.125

- ③ Ito, M.; Namie, R.; Krishnamurthi, J.; Miyamae, H.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Asymmetric Total Synthesis of (-)-*trans*-Blechnic Acid via Rhodium(II)-Catalyzed C-H Insertion and Palladium(II)-Catalyzed C-H Olefination Reactions" *Synlett* **2014**, 25, 288–292 (査読有).

DOI: 10.1055/s-0033-1340291

[学会発表] (計 5 件)

- ① 浪江亮介, 宮前 瞳, 伊藤元気, 南部寿則, 橋本俊一 "不斉 C-H 挿入と C-H オレフィン化を基盤とする(-)-ブレクニン酸の全合成" 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013 年 11 月 5-6 日, 福岡.
- ② 浪江亮介, Krishnamurthi Janakiraman, 南部寿則, 橋本俊一 "(-)-ブレクニン酸の不斉合成研究" 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27-30 日, 横浜.
- ③ 浪江亮介, Krishnamurthi Janakiraman, 南部寿則, 橋本俊一 "分子内 C-H 挿入反応を機軸とするブレクニン酸の不斉合成研究" 日本薬学会北海道支部第 139 回例会, 2012 年 12 月 8 日, 札幌.
- ④ 南部寿則 "キラルなロジウム(II)錯体を用いた触媒的不斉合成反応" 創薬基盤化学研究若手セミナー(立命館大学創薬科学研究センター), 2012 年 10 月 22 日, 草津(招待講演).
- ⑤ 浪江亮介, Krishnamurthi Janakiraman, 南部寿則, 橋本俊一 "ロジウム(II)錯体を用いた分子内 C-H 挿入反応を機軸とするブレクニン酸の触媒的不斉合成研究" 日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム, 2012 年 7 月 19-20 日, 札幌.

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 寿則 (NAMBU, Hisanori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号: 80399956