

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860001

研究課題名(和文) 分子内不斉C-H挿入を機軸とする生物活性ジヒドロベンゾフランネオリグナン類の合成

研究課題名(英文) Catalytic asymmetric synthesis of dihydrobenzofuran neolignans using intramolecular C-H insertion reactions

研究代表者

伊藤 元気 (ITO, Motoki)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：30610919

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)：(1)キラルなロジウム(II)カルボキシレート錯体を触媒とするジアリールジアゾメタンの分子内不斉1,5-C-H挿入を機軸として(-)-マキシモールAの合成を達成した。Rh₂(S-TFPTTL)₄を用いると、コア構造であるジヒドロベンゾフランが最高96%の不斉収率で得られた
(2)Rh₂(S-PTTL)₄を触媒とする -ジアゾエステルおよびジアリールジアゾメタンの分子内不斉1,6-C-H挿入反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：(1)An asymmetric synthesis of (-)-maximol A, a trans-resveratorol dimer containing a dihydrobenzofuran ring, has been achieved by exploiting the chiral dirhodium(II) complex-catalyzed intramolecular C-H insertion reaction of a diaryldiazomethane. In this process, dirhodium(II) tetrakis[N-tetrafluorophthaloyl-tert-leucinate], Rh₂(S-TFPTTL)₄, a fluorinated analogue of Rh₂(S-PTTL)₄, provided a dihydrobenzofuran core structure with up to 96% ee.
(2)The first examples of catalytic asymmetric intramolecular 1,6-C-H insertion reactions of -diazoesters and diaryldiazomethanes have been developed. With Rh₂(S-PTTL)₄, the C-H insertion proceeded with perfect cis selectivity and high levels of asymmetric induction.

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 C-H挿入反応 ネオリグナン

1. 研究開始当初の背景

遷移金属錯体触媒を用いた各種ジアゾ基質の分子内 C-H 挿入は、複数の置換基をもつ炭素五員環または複素環の有力な合成法を提供する。特に二核ロジウム(II)錯体は本反応の第一選択触媒として位置づけられており、これまでに多くのキラルなロジウム(II)錯体が設計・合成され不斉 C-H 挿入反応の開発研究が展開されてきた。

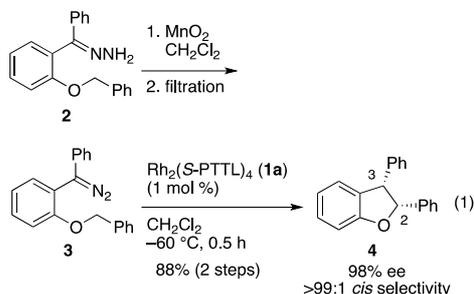
申請者の所属する研究室ではこれまでに *N*-フタロイル-(*S*)-*tert*-ロイシンを架橋配位子とする $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒として用いる α -ベンジルオキシフェニルジアゾ酢酸エステルの分子内 C-H 挿入によって、C2 位と C3 位がシス配置の 2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が完璧なジアステレオ選択性かつ最高 94% のエナンチオ選択性で得られることを報告している。

2. 研究の目的

本研究では $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒として用いる分子内不斉 C-H 挿入反応の応用研究として、これまでジアゾ基質として顧みられることのなかったジアリールジアゾメタンの C-H 挿入を機軸とする(-)-マキシモール A の合成を行った。また、基質の適用範囲拡張を目指し、 α -ジアゾエステルまたはジアリールジアゾメタンを基質として、これまで報告例がほとんどない分子内不斉 1,6-C-H 挿入反応を開発した。

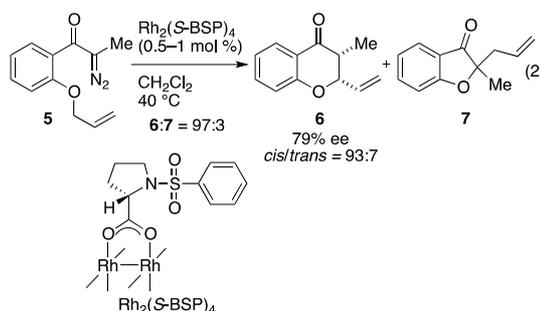
3. 研究の方法

(1) 最近我々は $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒とすることでジアリールジアゾメタン 2 の分子内 C-H 挿入反応が高い不斉収率および完璧なシス選択性で進行することを見出している。本反応によって得られる 2,3-ジアリール-2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格をもつ化合物は生物活性を示すスチルベンダイマーとして自然界から数多く単離されている。そこで本反応を鍵工程として(-)-マキシモール A の不斉合成を検討した。



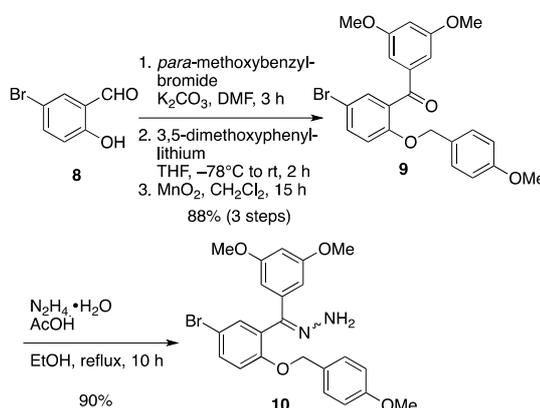
(2) 分子内の適切な位置に酸素原子をもつジアゾ基質では 1,6-C-H 挿入反応と 5 員環オキソニウムイリド形成を経る転位反応が競争することが報告されている。これまで分子内不斉 1,6-C-H 挿入反応は McKervy らによる一例しか報告されていない (式 2)。そこで

$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を触媒とし、 α -ジアゾエステルまたはジアリールジアゾメタンを基質として 1,6-C-H 挿入反応を検討した。

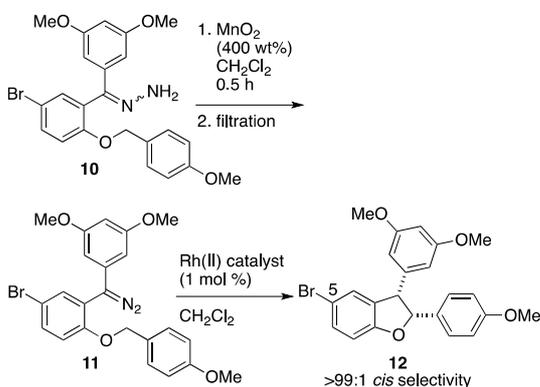


4. 研究成果

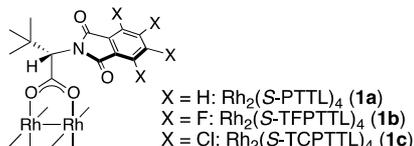
(1) 市販の 5-ブロモサリチル酸 8 から 4 工程でジアリールジアゾメタンの前駆体であるヒドラゾン 10 を合成した。



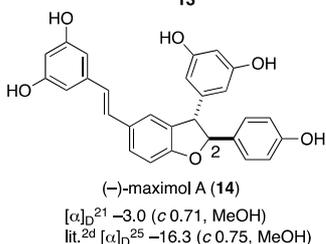
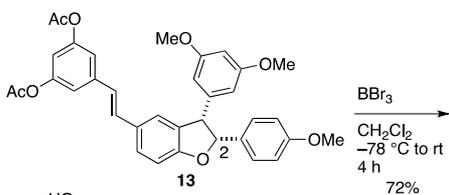
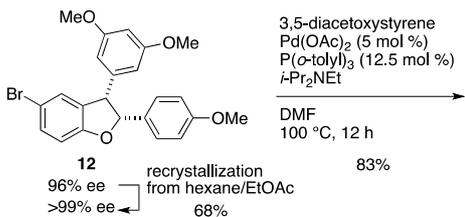
ヒドラゾン 10 を二酸化マンガンで酸化して得られたジアリールジアゾメタン 11 を単離することなく、1 mol % の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ 存在下ジクロロメタン中 -60°C で C-H 挿入反応を行うと、3 時間で反応は完了し、目的とするシス配置の 2,3-ジアリール-2,3-ジヒドロベンゾフラン 12 が収率 85%、不斉収率 92% で得られた。触媒として $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ のフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置き換えた $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ を用いると反応時間が大幅に短縮し、不斉収率は 96% に向上した。塩素原子で置き換えた $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ では不斉収率は低下した。



entry	Rh(II) catalyst	temp. °C	time h	% Yield	% ee
1	Rh ₂ (S-PTTL) ₄ (1a)	-60	3	85	92
2	Rh ₂ (S-TFPTTL) ₄ (1b)	-60	0.5	87	96
3	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄ (1c)	-40	2.5	78	72

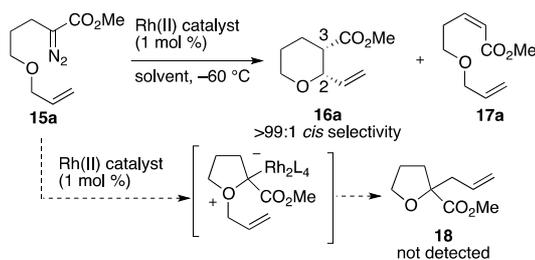


得られたジヒドロベンゾフラン **12** をヘキサン/酢酸エチルから再結晶することで光学純品とした後、溝呂木–Heck 反応によって C5 位にスチレン側鎖を導入し、BBr₃ を用いて C2 位の異性化と脱保護をワンポットで行うことで(-)-マキシモール A の合成を達成した。合成した(-)-マキシモール A の旋光度は文献よりも低い値となったが、ラセミ体を別途合成し HPLC 分析を行うことで光学純品であることを確認した



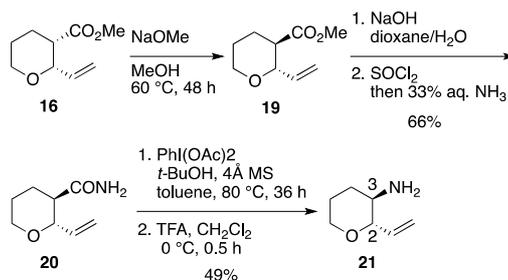
(2) 1 mol % の Rh₂(S-PTTL)₄ を触媒として用い、 α -ジアゾエステル **15a** の分子内不斉 1,6-C–H 挿入反応を検討した。トルエンを溶媒とした場合にはシス配置の C–H 挿入体 **16a**

が高収率かつ 95% のエナンチオ選択性で得られた。また、イリド形成を経る転位体 **18** の生成や 1,2-ヒドリドシフトによる Z-アルケン **17a** の生成は確認されなかった。溶媒としてエーテルやジクロロメタンを用いた場合には同等の不斉収率が得られたもののアルケンの副生が見られ、特にジクロロメタンでは収率は大きく低下した。触媒として Rh₂(S-TFPTTL)₄ または Rh₂(S-TCPTTL)₄ を用いた場合には Z-アルケンが多く生成し、C–H 挿入体の収率は劣悪であった。

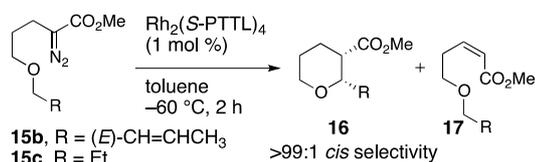


entry	Rh(II) catalyst	solvent	time h	16a:17a	16a	16a
					% Yield	% ee
1	Rh ₂ (S-PTTL) ₄ (1a)	toluene	2	>99:1	80	95
2	Rh ₂ (S-PTTL) ₄ (1a)	CH ₂ Cl ₂	2	91:9	44	95
3	Rh ₂ (S-PTTL) ₄ (1a)	Et ₂ O	2	99:1	74	95
4	Rh ₂ (S-TFPTTL) ₄ (1b)	toluene	8	>99:1	14	71
5	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄ (1c)	toluene	20	>99:1	66	85

得られた挿入体 **16a** の優先絶対立体配置はトランス体 **19** へと異性化した後、アミド **20** への変換とホフマン転位を経て合成した第 1 級アミン **21** を改良 Mosher 法に適用することで決定した。

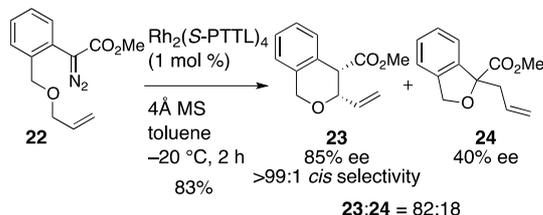


最適化した条件下、アリルエーテルの代わりに E-クロチルエーテルまたはプロピルエーテルを組み込んだ α -ジアゾエステル **15b** および **15c** を用いて反応を行うと、わずかに Z-アルケンが副生するものの、C–H 挿入体 **16b** および **16c** がそれぞれ 88%、77% の不斉収率で得られた。

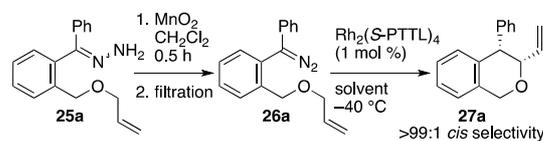


entry	α -diazo ester	R	16:17	16	16
				% Yield	% ee
1	15b	(E)-CH=CHCH ₃	95:5	81	88
2	15c	Et	98:2	65	77

アリールジアゾアセート **22** を基質とした場合には C-H 挿入体 **23** とイリド形成を経る転位体 **24** が 82:18 の比で生成し、不斉収率はそれぞれ 85% および 40% であった。

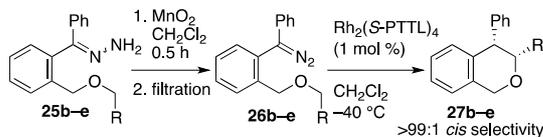


さらにジアリールジアゾメタン **26a** を 1 mol % の $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いる 1,6-C-H 挿入反応に適用したところ、トルエン、エーテル、ジクロロメタンのいずれの溶媒を用いた場合にも反応は -40°C で進行し、シス配置のイソクロマン誘導体 **27a** が高収率、高エナンチオ選択的に得られた。イリド形成を経る転位体は確認されなかった。 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ または $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ を用いた場合にもほぼ同等の不斉収率が得られたものの、反応時間は延長した。



entry	Rh(II) catalyst	solvent	time h	% Yield	% ee
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (1a)	toluene	0.5	99	94
2	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (1a)	CH_2Cl_2	0.5	92	97
3	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (1a)	Et_2O	6	85	95
4	$\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ (1b)	toluene	7	91	95
5	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1c)	toluene	6	94	94

最適化した条件下、種々のエーテル側鎖をもつジアリールジアゾメタン **26b-e** を基質として行くと、いずれの場合にも高い収率および不斉収率、完璧なシス選択性が得られた。



entry	hydrazone R	time h	% Yield	% ee
1	25b Et	1	82	97
2	25c Ph	0.5	87	99
3	25d 4-MeOC ₆ H ₄	1	98	98
4	25e 4-ClC ₆ H ₄	4.5	84	99

以上、キラルなロジウム(II)カルボキシレート錯体を用いる分子内不斉 C-H 挿入反応は生物活性天然物に広く存在するジヒドロベンゾフラン骨格および含酸素 6 員環骨格の有力な合成法を提供することが分かった。本法は今後、含酸素複素環をもつネオリグナン類などの生物活性天然物合成への応用が期待される。

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)

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 $\text{Rh}_2(\text{S-TFPTTL})_4$ " *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4324–4327. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.05.072, 査読有

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. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.125, 査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

伊藤元気, Thrimurtulu Neetipalli, 夏目隼太郎, 砂土居裕太, Janagiraman Krishnamurthi, 穴田仁洋, 橋本俊一, "フロンドシン A の不斉合成研究" 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014 年 10 月 15 日–17 日, 高知県民文化ホール(高知県高知市)

Ito, M.; Namie, R.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Asymmetric Total Synthesis of (-)-*trans*-Blechnic Acid." Challenges in Organic Chemistry (ISACS14), 2014 年 8 月 7 日–10 日, Shanghai Institute of Organic Chemistry, 上海市(中国)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 元気 (ITO, Motoki)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：30610919

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし