

## 論文の内容の要旨

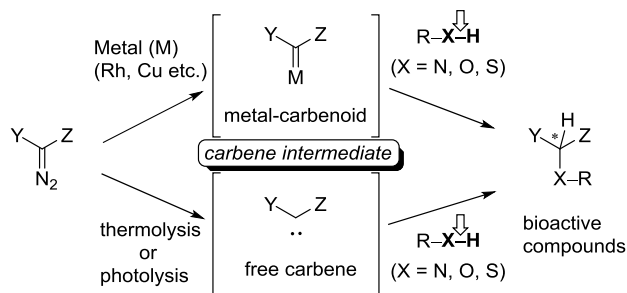
氏名：齋藤 弘明

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：シンコナルカロイド触媒を利用するヘテロ原子-水素原子間への不斉カルベン挿入反応

### 1. はじめに

医薬品や農薬に代表される多くの生物活性物質は、ヘテロ原子を含むキラル化合物である。2004年以降の統計によれば、合成されたキラル医薬品のうち70%以上が光学活性体として供給されている。その割合は年々高まっており、反応収率および立体選択性を両立した効率的な炭素-ヘテロ原子結合の構築反応に対する需要は極めて大きい。炭素-ヘテロ原子結合の構築法には、Pdのような金属錯体を触媒とするカップリング法およびRh, Cuのような金属カルベノイドあるいは遊離カルベンを中間体とするX-H (X = N, O, S etc.) 結合への挿入反応がある (Scheme 1)。その中でもカルベンのN-H挿入反応は、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体または含窒素化合物の有力な合成法の一つとなっている。しかし、N-H



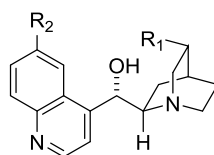
Y = alkyl, aryl, or electron-withdrawing group  
Z = electron-withdrawing group (e.g. CO<sub>2</sub>Me, Ac)

Scheme 1. The X-H insertion reactions of metal-carbenoid and free carbene.

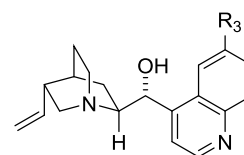
結合に対するカルベン挿入反応において高いエナンチオ選択性の獲得は困難であるとされており、成功例は少ない。実際、キラルな二核ロジウム(II)錯体を用いたC-H挿入反応における立体制御は多くの成功例が報告されているが、N-H挿入反応における不斉収率は立体の制御の観点からは比較的容易と考えられている分子内反応においても最高45% eeであり、分子間反応ではわずかに9% eeである。同様に、ロジウム(II)錯体を触媒とするエナンチオ選択的O-H挿入反応における不斉収率は最高でも8% eeであり、改善の余地が大きい。以上のような観点から私は、効率的なカルベンの不斉X-H (X = N, O)挿入反応の開発を企てた。

### 2. ロジウム(II)錯体およびシンコナルカロイド触媒の共触媒系を用いる不斉N-H挿入反応

まずN-H結合に対するカルベン挿入反応におけるキラルロジウム(II)錯体の不斉誘導能の確認を行った。すなわち、フェニルジアゾ酢酸メチル (**1a**)を基質として、ジクロロメタン中1 mol %のキラル触媒Rh<sub>2</sub>(S-PTPA)<sub>4</sub>を用いて反応を検討したところ、室温では1時間



R<sub>1</sub> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H: Cinchonine (**I**)  
R<sub>1</sub> = CH=CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>: Quinine (**II**)  
R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H: Dihydrocinchonine (**III**)



R<sub>3</sub> = H: Cinchonidine (**IV**)  
R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>: Quinidine (**V**)

Structures of cinchona alkaloids

で反応が完結し、N-H挿入体**2a**が収率90%で得られたが、不斉誘導能は弱く14% ee (S体)であった (Table 1, entry 1)。反応条件を最適化するため、種々のキラルなRh(II)錯体を用いて不斉誘導能を比較したが、Rh<sub>2</sub>(S-PTPA)<sub>4</sub>を触媒とした場合の不斉収率を越えるものを見出すことはできなかった。そこで、不斉分子を反応系に加えることで二重不斉誘導を検討した。種々のキラルアミノ化合物を用いて検討した結果、反応中に少量のシンコニン (**I**)を加えた場合に収率には影響することなく不斉収率が31%で目的物が得られた。ここで、生成物**3a**の優先絶対配置はRであり、先の反応と逆であった (Table 1, entries 1 vs 2)。一方、シンコニンの偽エナンチオマーであるシンコニジン (**IV**)を添加した場合には37%の不斉収率でS体の生成が優先した (Table 1, entry 3)。これらの結果から、本反応のエナ

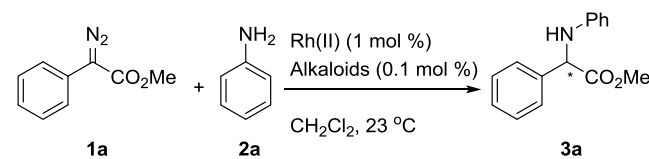
ンチオ選択性は、触媒のキラルな架橋リガンドよりも添加剤の種類に大きく影響されると推察された。そこで、各種キラルおよびアキラルリガンドを架橋配位子として組み込んだロジウム(II)触媒とシンコナルカロイドとの組み合わせを検討した。その結果、トリフェニル酢酸を架橋配位子としてもつアキラル触媒  $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$  を用いる時、最も高いエナンチオ選択性で目的物が得られること

が明らかとなった (Table 1, entry 5)。 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$  単独で反応を行なうと、当然ラセミ体を与えるが、本反応をシンコニン (I) およびシンコニジン (IV) の共存下で行なうと、それぞれ 55% ee (R) および 53% ee (S) で目的物 **3a** が得られた (Table 1, entries 4–6)。キノリン環の6位にメトキシ基を有するキニン (II) およびキニジン (V) は、それぞれ I および IV に対応するアナログ分子であるが、不斉誘導は全く観察されなかったことから、アルカロイドのキノリン環上の置換基の有無がエナンチオ選択性の発現に重要であることが明らかとなった (Table 1, entries 7 and 8)。また、シンコニンと類似構造をもつジヒドロシンコニン (III) を用いると、不斉収率が向上し、59%となった (Table 1, entry 9)。

続いて、ジアゾ化合物のエステル部の立体効果を検討した (Table 2, entries 1–7)。エステル部がかさ高くなるに連れて反応速度は低下するものの、エナンチオ選択性の向上が認められた (Table 2, entries 1–3)。エステルのアルコール酸素の  $\alpha$ -位に分岐をもつジアゾアセタート **1e**, **1f** では、反応速度が著しく低下し、収率の低下あるいは反応の完結が妨げられた (Table 2, entries 5 and 6)。続いて、イソブチルエステルをもつジアゾ基質 **1g** について検討を行なったところ、反応性とエナンチオ選択性の双方

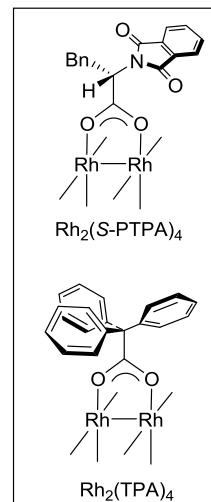
を満たし、93%, 67% ee で N–H 挿入体が得られることが明らかとなった (Table 2, entry 7)。本反応はアニリンのベンゼン環上に置換基を組み込んだ場合にも円滑に進行し、不斉収率は保持された。特に、4-ブロモアニリン (**2b**) を基質とした場合、不斉収率は 71% ee に達した (Table 2, entry 8)。続いて、 $\alpha$ -ジアゾエステルを基質としてアニリン類との反応を検討した。フェニルジアゾアセタートの場合と比較してさらに不斉収率が向上し、86% ee で N–H 挿入体が得られた (Table 2, entry 10)。反応温度を 10 °C に調節することで不斉収率は 90% に達した (Table 2, entry 11)。本反応系は  $\beta$ -脱離により、副生成物のアルケンを生成しやすい基質にも適用可能であり、 $\alpha$ -ジアゾヘキサン酸エステル **1i** においても収

**Table 1.** Enantioselective intermolecular N–H insertion reaction of methylphenyldiazoacetate **1a** with aniline **2a** catalyzed by Rh(II) catalysts and cinchona alkaloids (I–V)

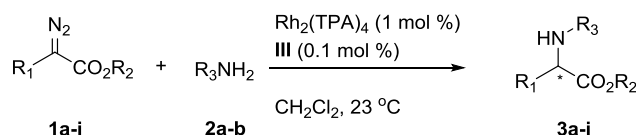


Entry	Rh(II) catalyst	Alkaloids	Time, h	Yield, % <sup>a</sup>	Ee, % <sup>b</sup>
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	No	1	90	14 (S)
2	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	I	2	86	31 (R)
3	$\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$	IV	1	87	37 (S)
4	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	No	6	93	0
5	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	I	12	84	55 (R)
6	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	IV	12	88	53 (S)
7	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	II	10	86	<1
8	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	V	10	88	2 (S)
9	$\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$	III	9	94	59 (R)

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC.



**Table 2.** Enantioselective N–H insertion reaction of phenyldiazoacetates (**1a–1g**) or  $\alpha$ -diazoesters (**1h, i**) with anilines (**2a, b**) catalyzed by  $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$  and dihydrocinchonine (III)



Entry	Diazo compound		Aniline		Time, h	Product	Yield, % <sup>a</sup>	Ee, % <sup>b</sup>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>					
1	<b>1a</b>	Ph, Me	<b>2a</b>	Ph	9	<b>3a</b>	94	59
2	<b>1b</b>	Ph, Et	<b>2a</b>	Ph	10	<b>3b</b>	99	62
3	<b>1c</b>	Ph, neopentyl	<b>2a</b>	Ph	30	<b>3c</b>	88	63
4	<b>1d</b>	Ph, Bn	<b>2a</b>	Ph	48	<b>3d</b>	98	56
5	<b>1e</b>	Ph, <i>i</i> -Pr	<b>2a</b>	Ph	120	<b>3e</b>	72	59
6	<b>1f</b>	Ph, <i>t</i> -Bu	<b>2a</b>	Ph	NR <sup>c</sup>	-	-	-
7	<b>1g</b>	Ph, <i>i</i> -Bu	<b>2a</b>	Ph	36	<b>3f</b>	93	67
8	<b>1g</b>	Ph, <i>i</i> -Bu	<b>2b</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	<b>3g</b>	91	71
9	<b>1h</b>	Et, Et	<b>2a</b>	Ph	0.1	<b>3h</b>	48	80
10 <sup>d</sup>	<b>1h</b>	Et, Et	<b>2a</b>	Ph	0.1	<b>3h</b>	48	86
11 <sup>e</sup>	<b>1h</b>	Et, Et	<b>2a</b>	Ph	0.5	<b>3h</b>	45	90
12 <sup>d</sup>	<b>1i</b>	<i>n</i> -Bu, Et	<b>2a</b>	Ph	0.1	<b>3i</b>	67	78

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC. <sup>c</sup> No reaction. <sup>d</sup> Chloroform was used as solvent.

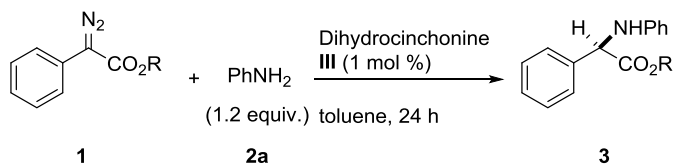
<sup>e</sup> Chloroform was used as solvent and the reaction temperature was 10 °C.

率 67%, 78% ee で目的物 **3i** が得られた (Table 2, entry 12)。

### 3. 熱分解により発生させた遊離カルベンのアニリン N-H 結合への不斉挿入反応

本章では、N-H 結合に対するカルベン挿入反応におけるシンコナルカロイドとロジウム(II)錯体の寄与を検討する。前章では、ロジウムカルベノイドを用いる反応における不斉源としてのシンコナルカロイドの有効性を明らかにした。そこで本章ではロジウム(II)錯体を用いない方法、すなわちカルベン発生法としては古典的なジアゾ化合物の熱分解におけるシンコナルカロイドの不斉誘起効果を検討することとした。まず、フェニルジアゾ酢酸メチル (**1a**)が熱分解する温度を検討した。トルエン中、アニリン (**2a**)およびジヒドロシンコニン (**III**)存在下、80 °C に加熱した際には反応が進行しなかった (Table 3, entry 1)。そこで反応温度を 100 °C に上げたところ、収率 56%, 42% ee で目的とする N-H 挿入体を得ることができた (Table 3, entry 2)。当然シンコナルカロイドを使用しない場合には生成物はラセミ体である (Table 3, entry 4)。エステル部をかさ高くすると、不斉収率は向上したが収率に大幅な低下が見られた (Table 3, entries 5 and 6)。一方、フェニルジアゾアセタート **1b** に対して **III** を 0.01 mol % まで低下させても反応の不斉収率には大きな低下が見られなかった (Table 3, entry 7)。以上の結果から、ロジウム(II)錯体/シンコナルカロイド触媒を用いる不斉 N-H 挿入反応系におけるロジウム(II)錯体の役割は、主に比較的安定なカルベノイド形成であることが明らかになった。本反応は有機分子触媒による遊離カルベンの不斉制御に成功した初めての例である。

**Table 3.** Enantioselective N-H insertion reaction of phenyldiazoacetates **1** with aniline (**2a**) catalyzed by dihydrocinchonine (**III**)



Entry	Diazo R	Catalyst (mol %)	Temp, °C	Product			
				Yield, % <sup>a</sup>	Ee, % <sup>b</sup>		
1	<b>1a</b>	Me	<b>III</b> (1.0)	80	<b>3a</b>	-	-
2	<b>1a</b>	Me	<b>III</b> (1.0)	100	<b>3a</b>	56	42
3 <sup>c</sup>	<b>1a</b>	Me	<b>III</b> (1.0)	reflux	<b>3a</b>	49	41
4	<b>1a</b>	Me	-	100	<b>3a</b>	43	0
5	<b>1b</b>	Et	<b>III</b> (1.0)	100	<b>3b</b>	24	64
6	<b>1f</b>	<i>t</i> -Bu	<b>III</b> (1.0)	100	<b>3j</b>	15	73
7 <sup>d</sup>	<b>1b</b>	Et	<b>III</b> (0.01)	100	<b>3b</b>	37	54

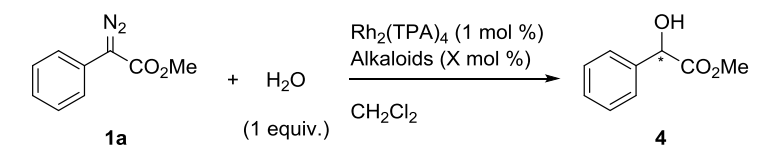
<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC. <sup>c</sup> The reaction was completed in 3 h.

<sup>d</sup> Five equivalents of anilines were used.

### 4. ロジウム(II)触媒およびアルカロイドの二触媒系における不斉 O-H 挿入反応

炭素-酸素結合は炭素-窒素結合と同様に多くの医薬分子中に認められる炭素-ヘテロ原子結合である。ジアゾ化合物を用いるカルベンの O-H 結合への不斉挿入反応は、Fu, Zhou らによるキラル銅触媒を用いたものが知られている。しかし、ロジウム(II)カルベノイドの不斉 O-H 挿入反応は、文献上の不斉収率が最高でも 8% に留まる。そこで、N-H 挿入で有用性を証明したロジウム(II)錯体/キラルアミン系の適用を検討した。種々検討した結果、用いるロジウム触媒は Rh<sub>2</sub>(TPA)<sub>4</sub> が最適であり、2 mol % のキニン (**II**) を共

**Table 4.** Enantioselective O-H insertion reaction of **1a** with water catalyzed by Rh<sub>2</sub>(TPA)<sub>4</sub> and cinchona alkaloids



Entry	Alkaloids	X, mol %	Temp, °C	Time, h	Yield, % <sup>a</sup>	Ee, % <sup>b</sup>	Confign
1	<b>II</b>	2	23	4	82	38	S
2	<b>V</b>	2	23	23	80	38	R
3	<b>I</b>	2	23	15	84	30	R
4	<b>IV</b>	2	23	45	77	27	S
5	-	No	23	0.3	30	0	-
6 <sup>c</sup>	<b>II</b>	2	23	0.5	79	36	S
7	<b>II</b>	2	0	56	86	45	S
8 <sup>c</sup>	<b>II</b>	2	0	2	97	45	S
9 <sup>c</sup>	<b>II</b>	2	-10	2	90	50	S

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OD-H).

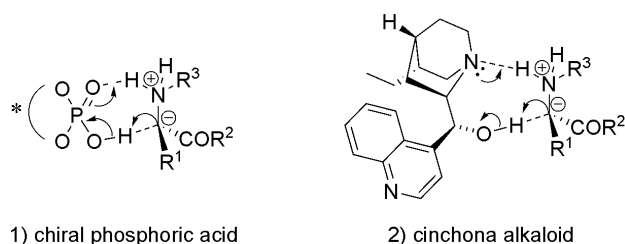
<sup>c</sup> Silica gel was used as solid support.

存させた場合において、38% ee で S 体が優先して得られることが明らかとなった (Table 4, entry 1)。一方、キニン (**V**) を添加して反応を行った場合は、38% ee で R 体が優先した (Table 4, entry 2)。キニン (**II**) およびキニン (**V**) と類似の構造をもつシンコニン (**I**)、シンコニン (**IV**) では N-H 挿入反

応と異なり不斉収率は低いものであった (Table 4, entries 3–4)。次に、キラルアミンを使用せずに同反応を行ったところ、反応は 15 分で完結する一方、収率は 30%にまで低下した (Table 4, entry 5)。本反応系で最適な溶媒であるジクロロメタンと反応剤である水とは互いに混ざり合わないため二相系での反応となる。そこで次に、水分子を表面に保持する担体を加え、水の反応系中への分散を試みた。その結果、シリカゲルを添加することで、反応時間が大幅に短縮できることが判明した (Table 4, entries 1 vs 6)。反応機構の考察より、本 O–H 挿入反応は速度論的制御を受けているものと考えられたことから不斉収率の向上を目指し、より低温下での反応条件を検討した (Table 4, entries 7–9)。低温になるにつれて反応速度が低下し、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  では反応は完結しなかった。一方、不斉収率は $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったときに最大となり、ロジウム(II)錯体を用いる分子間不斉 O–H 挿入反応としてはこれまでに例を見ない 50% ee を達成した (Table 4, entry 9)。

## 5. 反応機構の考察

Zhou らのキラルリン酸を使用した報告を参考に N–H 挿入反応の不斉発現機構を考察した。立体選択性の発現に重要な反応過程は不斉 1,2-水素移動であり、右に示す八員環状の遷移状態を経て進行するものと考えられる。なお、シンコナルカロイドのヒドロキシ基の水素原子をメチル基に置き換えたものでは生成物の不斉はほとんど発現しなかった (6% ee)こともこの構造を支持している。



## 6. まとめ

$\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物の分子間 N–H 挿入反応において、アキラルな錯体である  $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$  とシンコナルカロイドを併せて用いることで最高 90%の不斉収率を実現した。さらに本反応では、ロジウム(II)錯体の働きがジアゾ化合物の分解に限定されることを明らかにし、これまで報告例がない遷移金属触媒を使用しない有機触媒のみによるカルベンの不斉制御に成功した。また、ロジウム錯体/シンコナルカロイドの共触媒系が水の O–H 結合に対するカルベン挿入反応においても有効に機能することを明らかにした (up to 50% ee)。