

学位論文

金属カルベン錯体を基軸とするN-H挿入反応の
開発とアミノ酸誘導体合成への展開

日本大学大学院薬学研究科

篠原秀幸

2020

目次

序論	1
本論	
第1章 N-H挿入反応の不斉を誘起するシンコナルカロイドの コア構造の解明	10
第2章 鉄ポルフィリン錯体を用いたN-H挿入反応による 毒キノコ成分スチゾロビニン酸の形式全合成	
第1節 本研究の背景	16
第2節 N-H挿入反応の基質となるジアゾ化合物 ジアゾフェニルプロピオネート誘導体の合成	22
第3節 種々の金属錯体を用いたN-H挿入反応の検討	25
第4節 N-H挿入反応における鉄ポルフィリン錯体の反応機構	33
第5節 スチゾロビニン酸の形式全合成	35
結語	37
実験の部	39
参考文献	50
謝辞	53

略語一覽

Ac	acetyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
COSY	correlation spectroscopy
Cp	cyclopentadieny
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DHQ	dihydroquinidine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
de	diastereomeric excess
ee	enantiomeric excess
EI	electron impact ionization
eq.	equivalent
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
IR	infrared
L	ligand
Me	methyl
Mp	melting point
Ms	trifluoromethanesulfonyl
MS	mass spectrometry
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
NMR	nuclear magnetic resonance
PC	phthalocyanine
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxyphenylmethyl
ⁱ Pr	isopropyl
PTPA	<i>N</i> -phthaloylphenylalaninate
PTTL	<i>N</i> -phthaloyl- <i>tert</i> -leucinate
R _f	retention factor (in chromatography)

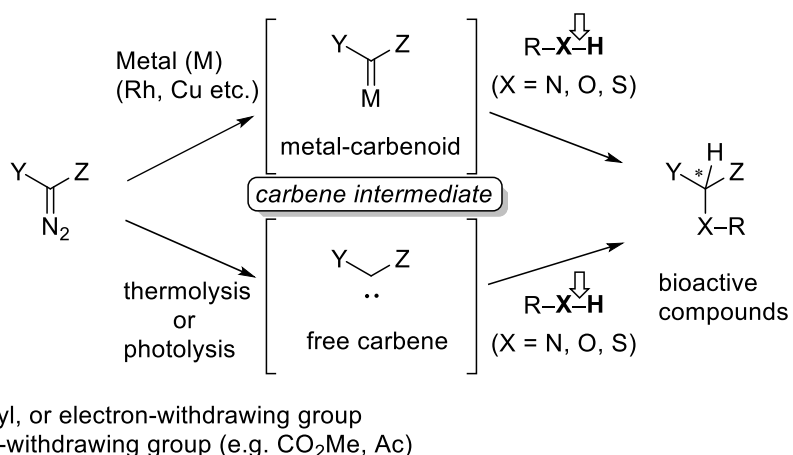
Rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butylphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPA	triphenylacetate
TPFPP	tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin
TPP	tetraphenylporphyrin
UV	ultraviolet
Z	benzyloxycarbonyl

序 論

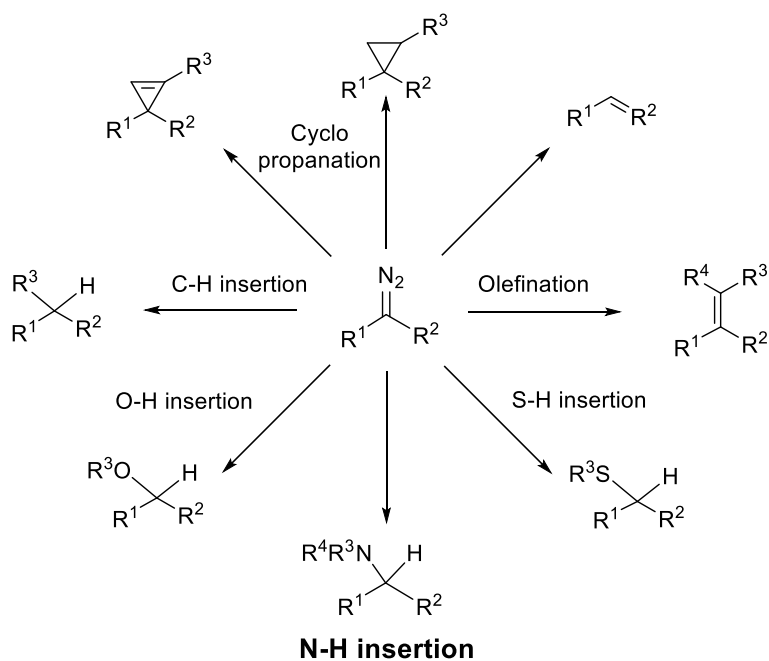
人類は古来より動植物による恩恵を受け、病気を治療する手法を発展させてきた。動植物由来の天然物は経験的に用いられてきたが、16世紀には有効成分の概念が提唱され、19世紀になってモルヒネ、キニーネなどのアルカロイドが有効成分として単離された¹⁾。これらアルカロイドに代表される含窒素化合物は強力な生物活性を有することが多く、医薬学が驚異的な進歩を続ける現代においても、天然物から単離された化合物をリード化合物として医薬品開発が行われているのが現状である²⁾。天然物に含まれる有効成分は含有量が微量であることから、医薬品開発においては大量供給を可能とする化学合成法の開発が必要となる。従って、強力な生理活性をもつ含窒素化合物を化学的に合成する手法は、医薬品開発や医薬品研究において重要である。特に、炭素骨格に対して窒素を組み入れる炭素-窒素 (C-N) 結合形成反応の開発研究は、その有用性から世界中の合成化学研究者により精力的に研究されている。また、それらの含窒素化合物には窒素原子が結合した炭素原子が不斉中心になっている例も多く存在し、立体異性体によって生物活性が異なることがある。かつては薬害で有名となったサリドマイドのように、一方のエナンチオマー (鏡像異性体) は特定の受容体に結合して有用な薬理作用 (催眠作用) を示すものの、その光学対掌体は薬物本来の使用目的に合致しない有害な作用 (催奇形性) を示す事例³⁾が報告されている。そのため、C-N 結合の形成と同時にその立体制御法を確立することは医薬品開発において、大きな課題の一つとなっている。

C-N 結合形成反応の一つとして、ジアゾ化合物やジアジリン誘導体を前駆体としたカルベンの N-H 挿入反応が挙げられるが、一般的には調製が容易なジアゾ化合物が用いられることが多い。これらの化合物は加熱や光照射、あるいは金属錯体による処理により分解し、カルベンを生成する。カルベンは非常に反応性が高い化学種であり、特に加熱や光照射で発生した遊離カルベンを用いた反応は制御が難しい。一方、後者の金属錯体を用いた方法では、カルベンが金属錯体と一種の錯体 (カルベン錯体) を形成する。金属カルベン錯体は遊離カルベンに対して比較的安定であり、用いる金属錯体によってその反応性を制御することも可能である (Scheme 1)。

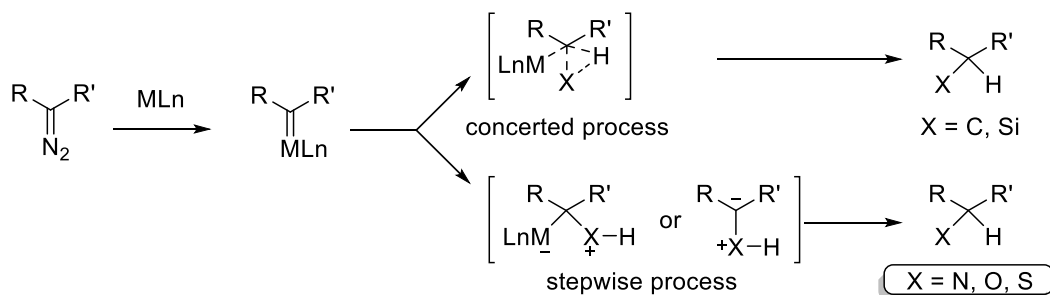
これまでに金属カルベン錯体を用いた C-H 挿入反応をはじめとする X-H (X=N, O, S, Si など) 挿入反応は多数報告されており、シクロプロパン化反応などにも応用されている (Scheme 2)^{4,6)}。N-H 挿入反応は、Scheme 1 に示すようにジアゾ化合物を前駆体として金属錯体で処理することで金属カルベン錯体が生成し、含窒素官能基を持つ分子の求核攻撃の後、イリド形成、プロトン移動を経て目的とする C-N 結合を生成するものである (Scheme 3)。



Scheme 1. The X–H (X; hetero atom) insertion reactions of metal-carbenoid and free carbene.



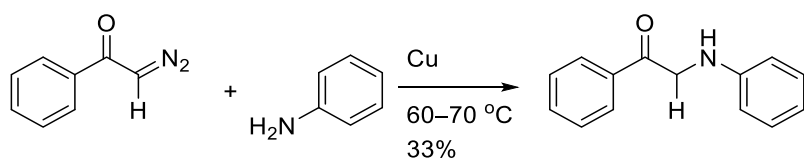
Scheme 2. Reactions of diazo compound as a precursor of metal-carbenoid and free carbene.



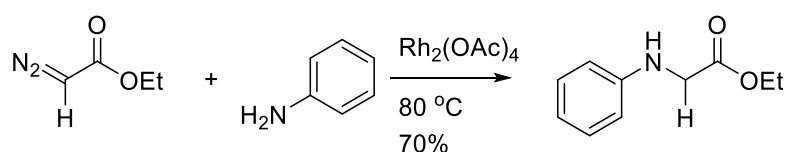
Scheme 3. Carbene insertion by concerted or stepwise processes.

カルベン錯体を用いた N-H 挿入反応は 1952 年に Yates らにより初めて報告された⁷⁾。彼らは、 α -ジアゾケトンのジアゾ分解に銅を使用している。それから約 20 年を経て、酢酸(II)ロジウム[Rh₂(OAc)₄]を用いた反応例が Teyssie らにより報告された(Scheme 4)⁸⁾。

Yates et al. (1952)



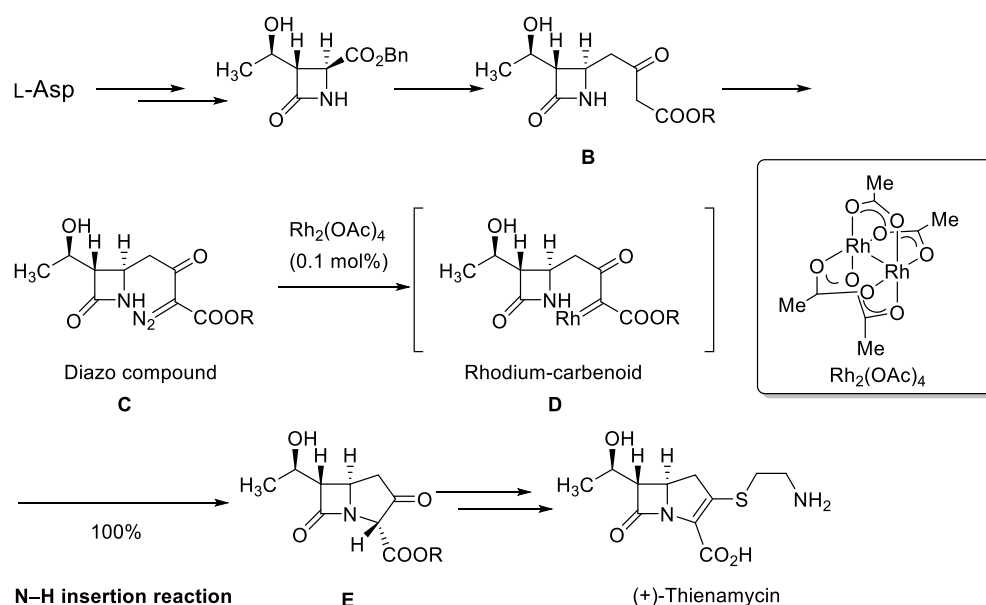
Teyssie et al. (1974)



Scheme 4. Intermolecular N-H insertion reaction *via* metal carbenoids.

カルベン錯体を経由した医薬品の合成例として、Merck 社による(+)-チエナマイシンが有名である⁴⁾。本抗生物質の合成において、Merck 社の開発チームは、化合物 **B** から化合物 **E** への変換反応、すなわち五員環の構築を目的として、化合物 **B** を一度ジアゾ化合物 **C** へと変換した後、ロジウムカルベノイド中間体 **D** へと導き、 β -ラクタム環中のアミド窒素原子の N-H 間に炭素原子を挿入して化合物 **E** を得ている (Scheme 5)⁹⁾。

Bouffard et al. (1980)



Scheme 5. Intramolecular N-H insertion reaction *via* rhodium carbenoid in preparation of (+)-Thienamycin.

また、ロジウムカルベン錯体を用いた立体選択的な反応は C-H 挿入反応において多数の報告¹⁰⁾があるが、不斉中心をもつロジウム(II)錯体を利用して反応生成物の不斉を誘起するため、用いるリガンドによって反応点における不斉空間を適切に構築する必要がある。

Hashimoto らは、光学活性な *N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだロジウム(II)錯体を創製した (Fig. 1)¹¹⁾。例えば、アミノ酸部分をフェニルアラニンとした tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-phenylalaninato]dirhodium (Rh₂(*S*-PTPA)₄) は、 α -ジアゾ- β -ケトエステルの分子内 C-H 挿入反応において 80% ee のエナンチオ選択性で、シクロペンタノン誘導体を与えた。また、非天然型アミノ酸である *tert*-ロイシンを用いた tetrakis[*N*-phthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinato]dirhodium (Rh₂(*S*-PTTL)₄) では、 α -ジアゾエステルの分子内 C-H 挿入反応において、95% ee と高いエナンチオ選択性を示している (Scheme 6)¹²⁾。

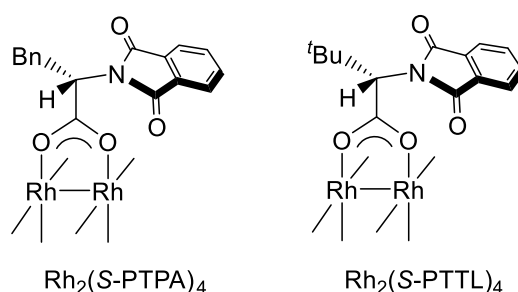
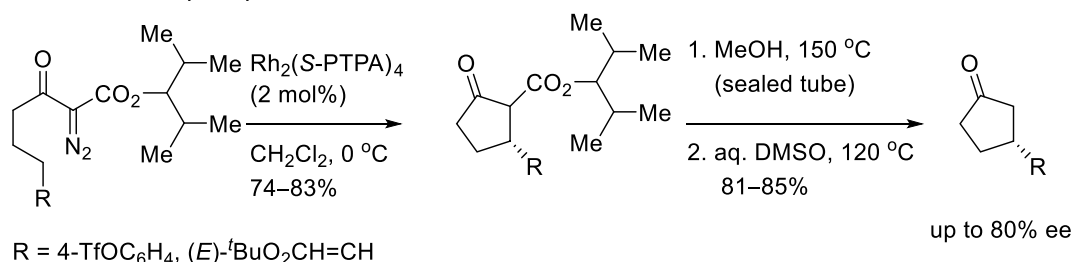
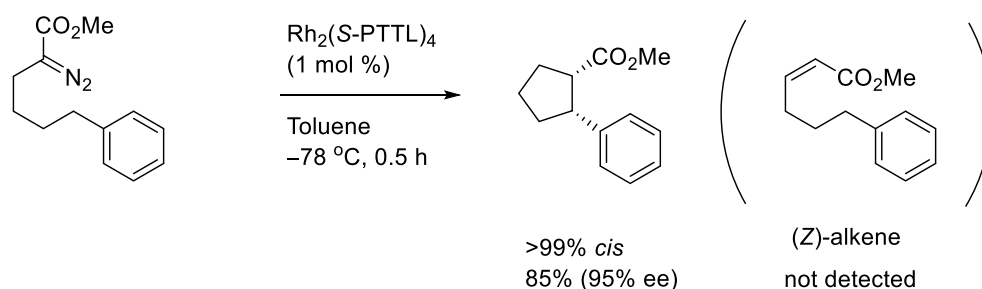


Fig. 1. Structures of Rh₂(*S*-PTPA)₄ and Rh₂(*S*-PTTL)₄

Hashimoto *et al.* (1993)



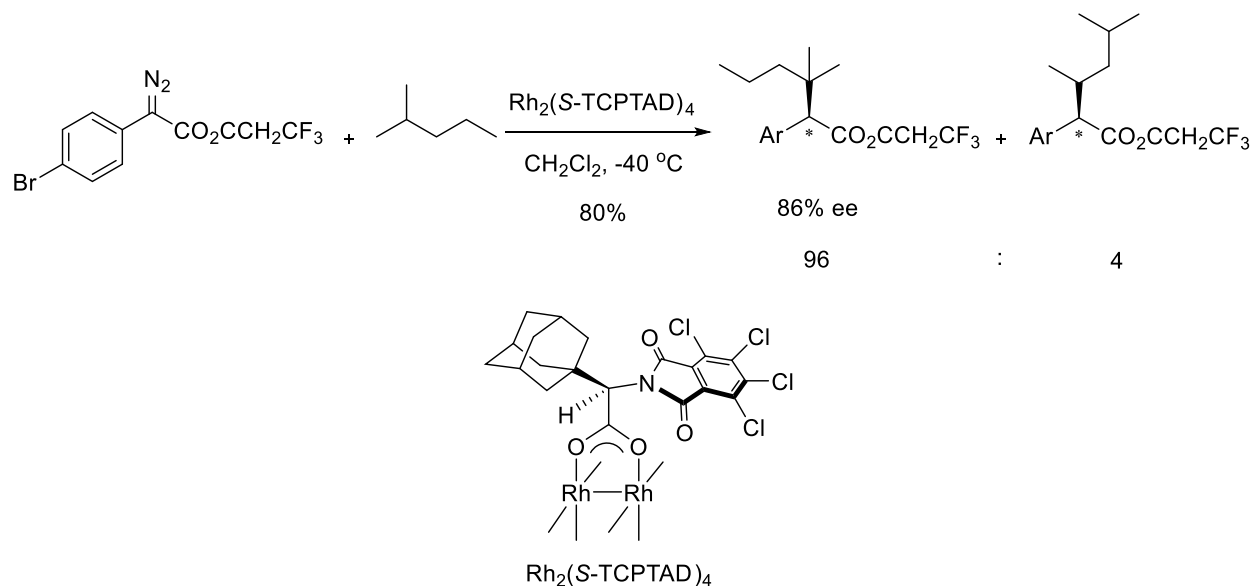
Hashimoto *et al.* (2003)



Scheme 6. Intramolecular C-H insertion reaction using Rh₂(*S*-PTPA)₄ or Rh₂(*S*-PTTL)₄.

不斉 C-H 挿入反応では位置選択性を制御することは困難な課題の一つとされていたが、Davies らは不斉リガンドをもつ種々の二核ロジウム錯体を検討し、位置選択的および立体選択的な不斉 C-H 挿入反応を報告した¹³⁾。2-メチルペンタンとフェニルジアゾエステルを基質とし、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ を触媒として用いることで、2-メチルペンタンの3級 C-H 結合間に高選択的かつ高エナンチオ選択的に挿入反応が進行することを見出した (Scheme 7)。

Davies *et al.* (2017)

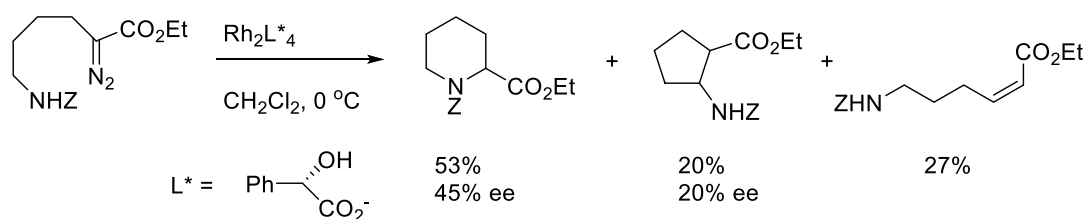


Scheme 7. Site-selective and enantioselective C-H insertion reaction of non-activated tertiary C-H bonds.

以上のように不斉 C-H 挿入反応においては不斉リガンドをもつロジウム錯体を用いることで立体および位置選択的な反応が可能であるが、N-H 挿入反応においては、不斉ロジウム錯体による立体制御法は未だ十分に確立されていないのが現状である。

1996年 McKervey らは、キラルなマンデル酸を架橋配位子として組み込んだロジウムカルボキシラート錯体を用いたエナンチオ選択的分子内 N-H を報告した。本法ではピペコリン酸エステルが 45% ee の不斉収率で得られている (Scheme 8)¹⁴⁾。

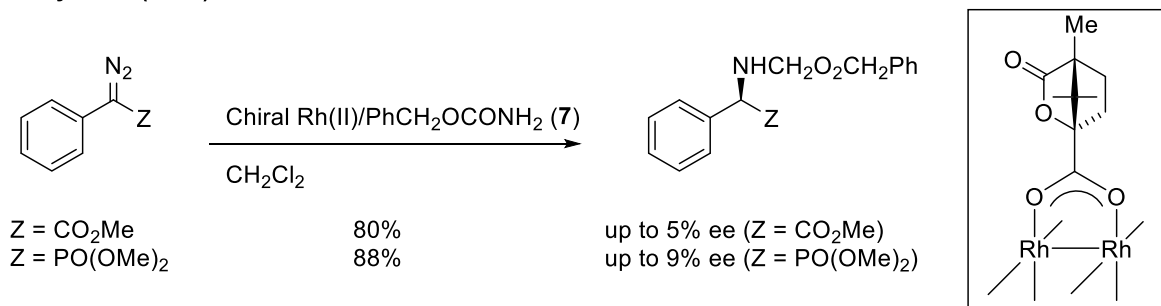
McKervey *et al.* (1996)



Scheme 8. Chiral Rh(II) mediated asymmetric intramolecular N-H insertion reaction.

また、2002 年 Moody らはフェニルジアゾ酢酸メチルあるいはフェニルジアゾリン酸エステルとベンジルカルバメートの分子間不斉 N-H 挿入反応を報告した。彼らは 21 種類ものキラルなロジウム(II)錯体を調製し、それらを用いて反応条件を検討しているが、得られた反応の不斉収率は最高でも 9%に留まっていた (Scheme 9)¹⁵⁾。

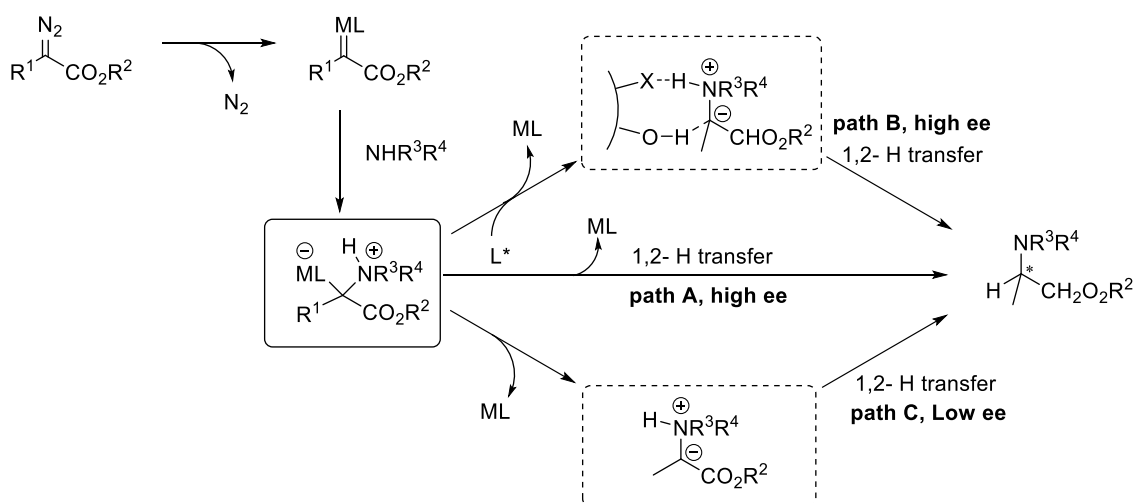
Moody et al. (2002)



Scheme 9. Chiral Rh(II) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction.

N-H 挿入反応における反応中間体の遷移状態にはいくつかの経路が提唱されており、最近提唱されている経路ではイリド中間体からエナンチオ選択的なプロトンの移動によって生成物に不斉が誘起されると述べられている (Scheme 10)¹⁶⁾。この不斉プロトンの移動にはさらに 3 つの経路が提唱されている。金属錯体がイリドに結合した状態でプロトン移動が進行する経路では不斉リガンドによる立体制御が機能する (Scheme 10, path A)。キラル分子が不斉源としてイリド中間体のプロトン移動に介在する経路もエナンチオ選択性が高い (Scheme 10, path B)。ロジウム錯体の場合は、遷移状態においてロジウム錯体が解離し、フリーイリドによるプロトン移動を経るため、不斉リガンドによる立体制御が機能しにくいことが示唆されている (Scheme 10, path C)¹⁷⁾。

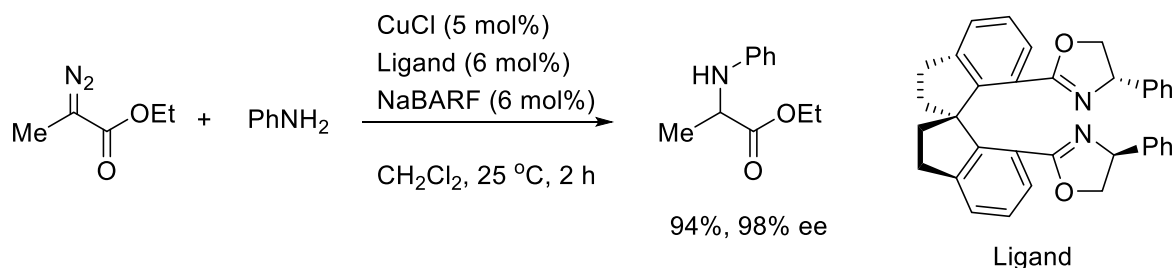
Fen et al. (2014)



Scheme 10. Possible mechanisms of the asymmetric N-H insertion reaction.

一方、2007年 Zhou らによりキラル銅触媒を利用した高エナンチオ選択的 N-H 挿入反応が報告された。 α -ジアゾエステルとアニリンとの分子間 N-H 挿入反応において、ビスオキサゾリンを配位子として組み込んだ塩化銅(I)を触媒として用いると、最高 98% ee という驚異的な選択性で挿入反応が進行することを明らかにした (Scheme 11)¹⁸。

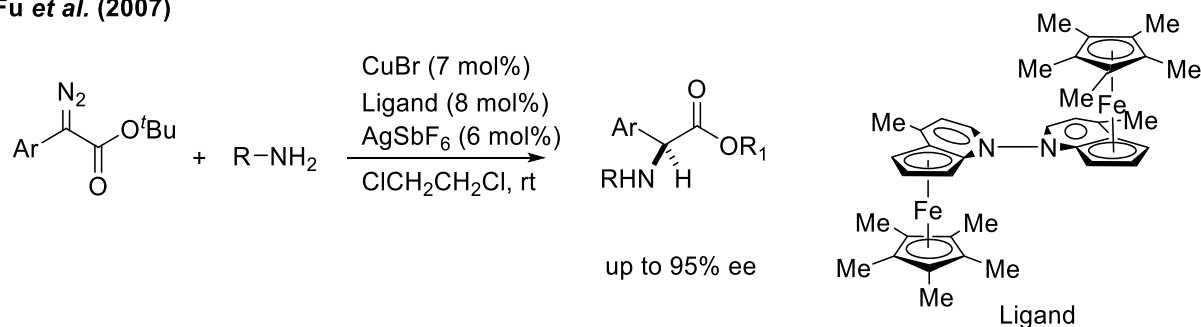
Zhou et al. (2007)



Scheme 11. Chiral Cu(I) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction of α -diazoesters **8** and anilines.

同年、Fu らも α -アミノ酸の合成を目的とした類似の反応系を報告した(Scheme 12)¹⁹。Zhou らの反応系では、アニリン誘導体を用いた場合には良好な結果を与える一方、脂肪族アミンでは反応が進行せず、カルバメートではラセミ体となった。一方、Fu らのキラル銅/ビピリジン触媒を用いる反応系ではカルバメートとフェニルジアゾ酢酸エステルを反応させると、最高 95% ee で挿入反応が進行した。本反応が進行するためには、 AgSbF_6 の存在が必須であり、ハロゲン原子が結合していない遊離の銅錯体の生成がエナンチオ選択性向上に重要であることを示唆している。

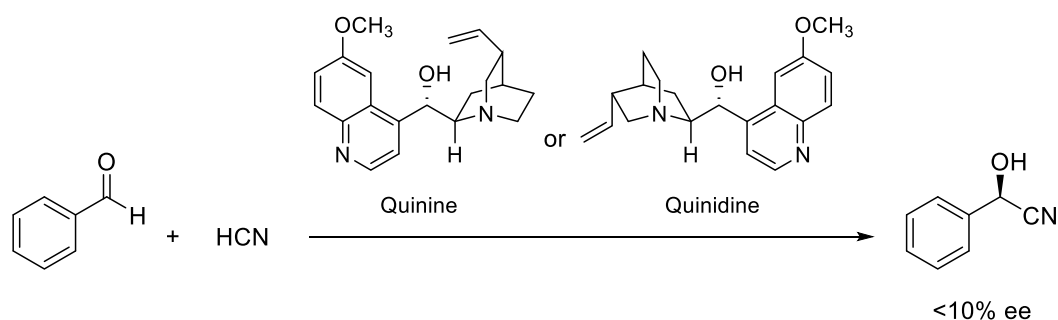
Fu et al. (2007)



Scheme 12. Chiral Cu(I) mediated asymmetric intermolecular N-H insertion reaction of phenyldiazoacetates and anilines.

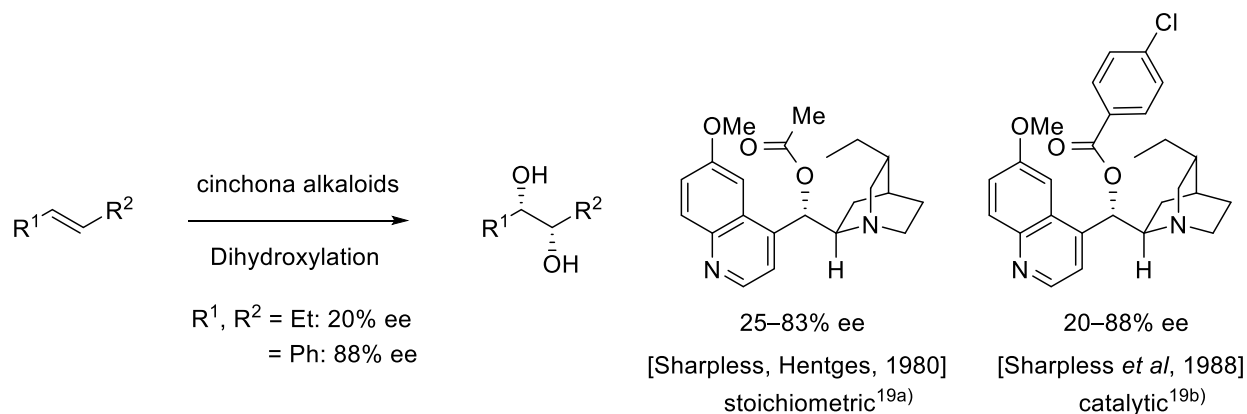
一般的に不斉反応を行う際、不斉源として用いられる有機分子触媒としては L-プロリンやシンコナアルカロイドなどの分子内に不斉点をもつ化合物が挙げられる。これらは天然に豊富に存在し、比較的安価であるため入手しやすい。特にシンコナアルカロイドを不斉源とした立体制御法は古くから存在し、最初の報告例は、1912年の Bredig らのベンズアルデヒドのシアノヒドリン化反応である(Scheme 13)²⁰。

Bredig et al. (1912)



Scheme 13. Utilization of cinchona alkaloid for steric regulation on addition reaction.

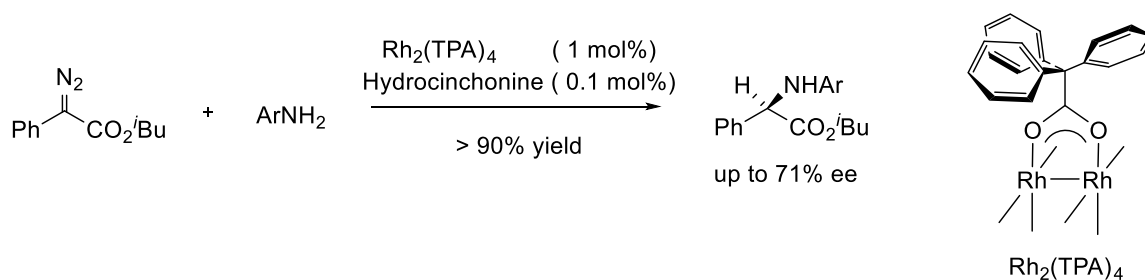
現在までにシンコナアルカロイドを起源とする有機分子触媒には、さらに改良が加えられ、(DHQD)₂PHAL, (DHQD)₂PYR, (DHQD)₂AQN のような分子が次々と設計・合成され市販されている(Scheme 14)²¹⁻²⁵。



Scheme 14. Sharpless asymmetric dihydroxylation.

シンコナアルカロイドを不斉源としたロジウムカルベン錯体による不斉 N-H 挿入反応が、2010年 Saito, Miyairi らによって報告された(Scheme 15)²⁶。この反応ではフェニルジアゾアセテートを基質とし、金属錯体として Rh₂(TPA)₄、不斉誘起触媒としてシンコナアルカロイドであるヒドロシンコニンを用いて、最高 71% ee でフェニルグリシン誘導体が得られた。この反応は、分子内に不斉点を持たない Rh₂(TPA)₄ がジアゾ分解、カルベン錯体に関与し、シンコナアルカロイドの存在により不斉素原子上に不斉を誘起する協同触媒反応の一つと考えられる。

Saito, Miyairi *et al.* (2010)



Scheme 15. Asymmetric N–H insertion reaction catalyzed cooperatively by achiral dirhodium(II) carboxylates and cinchona alkaloids.

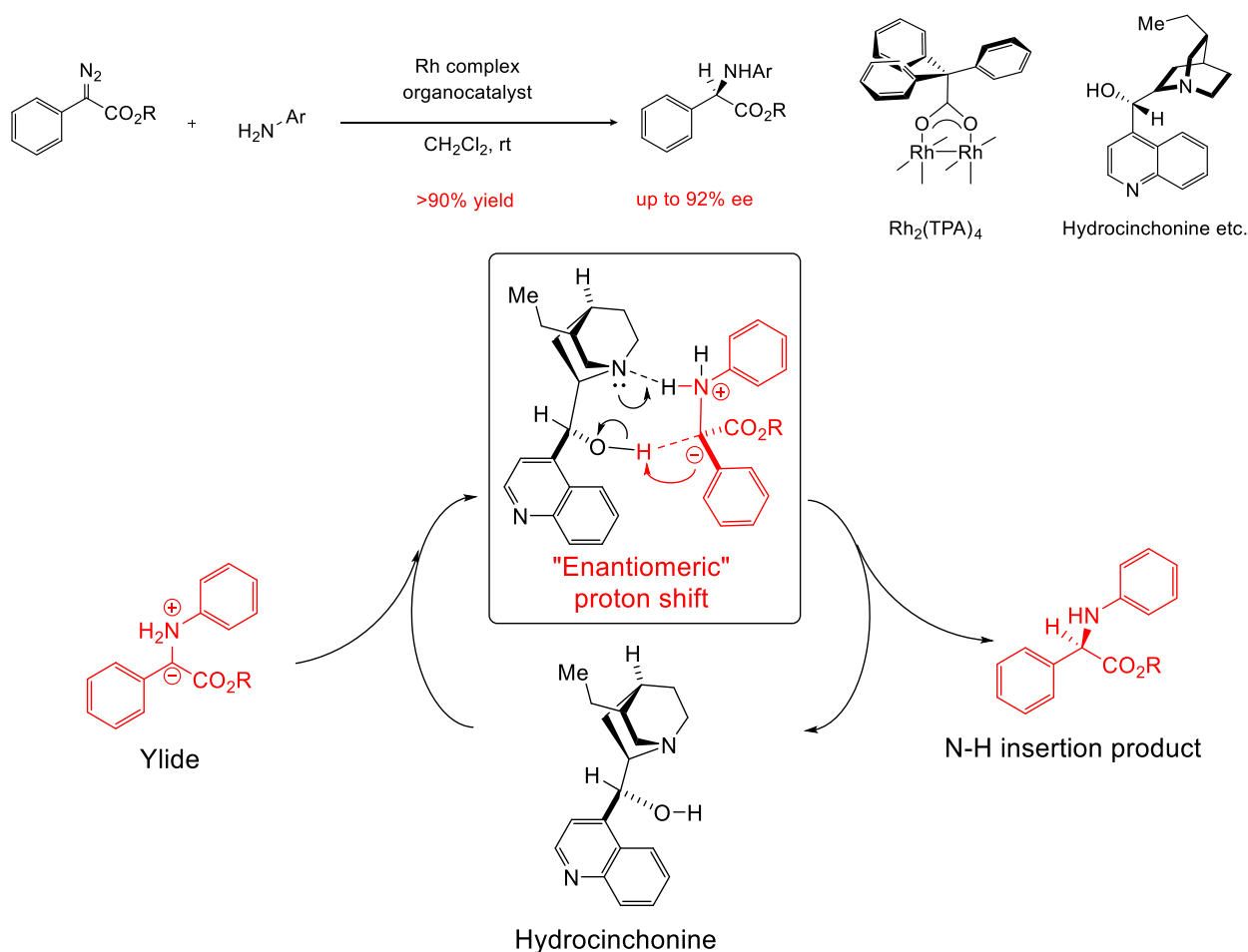
不斉 N–H 挿入反応は、不斉 C–H 挿入反応と比較して基質、窒素源の適用範囲は未だに限定的である。基質となるジアゾ化合物としては脱離反応を伴わないフェニルジアゾアセテートなどの比較的構造が単純な基質が多く用いられている。また、窒素源に関しては芳香族アミンやアミド、カルバメートを用いた反応が大部分であり、とりわけ脂肪族アミンを用いた報告例は極めて少ない。この理由は Lewis 酸性を示す金属原子に Lewis 塩基であるアミンが配位し、金属錯体が触媒活性を失うためである。したがって、脂肪族アミンを用いた反応系の探索は N–H 挿入反応における重要な課題の一つとなっている。

本論文では、協働触媒反応による不斉誘起反応機構の解明を目的とした、N–H 挿入反応における不斉誘起発現に必要な有機触媒のコア構造の探索研究、ならびに本研究で新しく見出された鉄ポルフィリン錯体による N–H 挿入反応を利用した、毒キノコ成分であるアミノ酸誘導體スチゾロビニン酸前駆体の形式全合成研究、について詳述する。

本 論

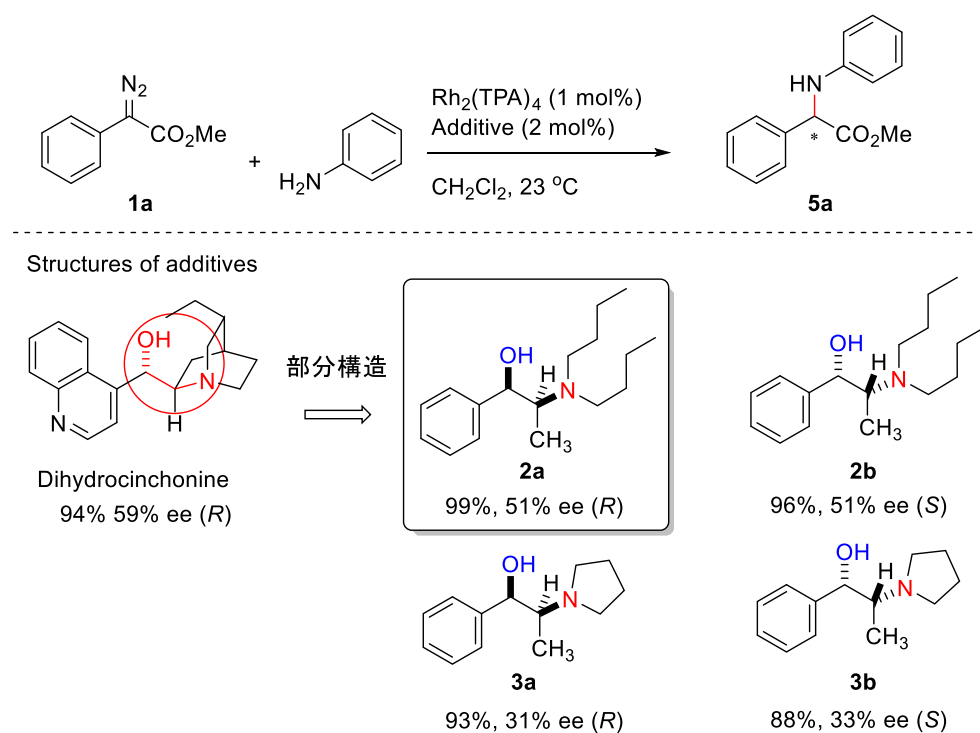
第 1 章 N-H 挿入反応の不斉を誘起するシンコナルカロイドのコア構造の解明

Saito, Miyairi らによるロジウム(II)錯体とシンコナルカロイドの共触媒条件下による不斉 N-H 挿入反応²⁶⁾において、ロジウム(II)錯体がアキラルであり立体選択性の発現にはシンコナルカロイドの不斉が関与しているという結果は、その反応機構を考察する上で大変興味深い。そこで、シンコナルカロイドのキラルβ-アミノアルコール部分がアンモニウムイリドに配位した八員環状遷移状態を経て反応が進行するとの仮説を立て、エナンチオ選択性の発現に重要なシンコナルカロイドの部分構造を明らかにするため、より単純な構造をもつβ-アミノアルコールのキラル分子を用いて反応に及ぼす影響を検討した(Scheme 16)。

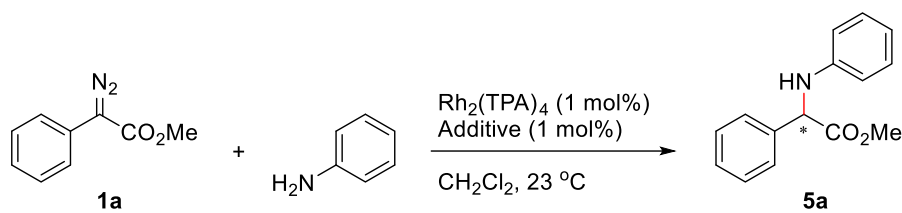


Scheme 16. Proposed catalytic mechanism of cinchona alkaloids.

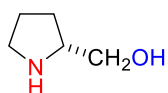
市販のβ-アミノアルコールを用いて N-H 挿入反応を行ったところ 4 種類のいずれのβ-アミノアルコールを使用した際にも高収率で目的とする N-H 挿入体 **6a** が得られ、31~51%の鏡像体過剰率 (enantiomeric excess; ee) ,すなわち不斉誘起が観察された。特に、直鎖アルキル置換型のβ-アミノアルコール **2a** を用いる時、収率 99% (51% ee (*R*)) で目的とする N-H 挿入体 **6a** が得られた。この結果は、ジヒドロシンコニンを使用した際に得られた収率 94% yield (59% ee (*R*)) と同等であった(Scheme 17)。用いたβ-アミノアルコールには2つのキラル中心が存在する。対して、キラル中心が1つの環状β-アミノアルコールの D-プロリノールでは生成物はラセミ体であった。また、キラルなジアミンである(-)-スパルテインや(-)-ブルシン、Rh₂(*S*-PTPA)₄ の架橋配位子の *N*-フタロイル-L-フェニルアラニンあるいはキラルなジオールを用いた場合においても不斉収率は極めて低いものであった(Scheme 18)。これらの実験結果は、シンコナルカロイドの共触媒による N-H 挿入反応の不斉発現には、その構造に含まれるキラルなβ-アミノアルコールが重要であることを示唆しており、今後エナンチオ特性に優れる触媒を設計する上での有用な知見となり得る。



Scheme 17. Chiral α -aminoalcohol **12** - **15** catalyzed asymmetric N-H insertion reaction.

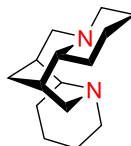


Structures of additives



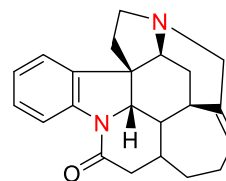
D-Prolinol

99% yield, <1% ee



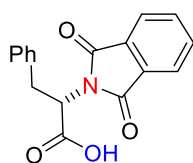
(-)-Sparteine

82%, 5% ee (S)



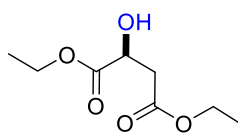
(-)-Brucine

65%, 7% ee (R)



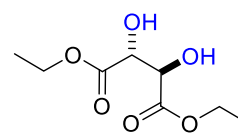
N-Phthaloyl-L-Phe

97%, 2% ee (S)



Diethyl L-malate

67%, 0% ee



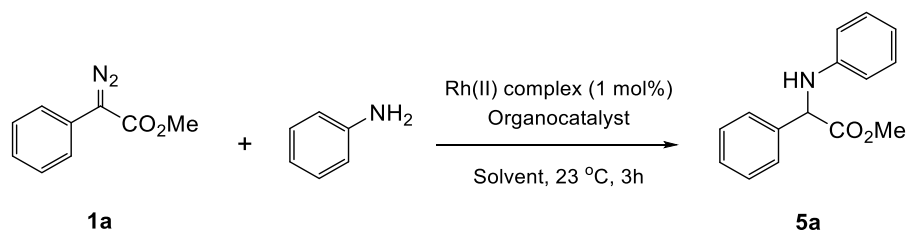
Diethyl L-tartrate

97%, 0% ee

Scheme 18. Chiral β -aminoalcohol catalyzed asymmetric N-H insertion reaction.

次に、2-アミノ-1-フェニルプロパノール誘導体を用いて不斉誘起能の評価を行うこととした(**Table 1**)。2-アミノ-1-フェニルプロパノール誘導体には窒素原子の置換基が異なる2種類とそれぞれのエナンチオマーの計4種(**Scheme 17; 2a, 2b, 3a, 3b**)を選択した。その結果、**2a**のエナンチオマーである**2b**を用いたとき、収率、エナンチオ選択性はほぼ同等ながら、生成物の立体配置が逆転した。一方、ロジウム錯体でリガンドに不斉点を持つ $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$ を用いてエナンチオ選択性への影響を確認したが、有機触媒を添加しない場合にはラセミ体を得られた。このことから本反応系において、ロジウム触媒の不斉は生成物の立体選択性に影響しないという興味深い結果が得られた。

Table 1. Enantioselective N–H insertion reaction of phenyldiazoacetate and aniline using Rh(II) and chiral 2-amino-1-phenylpropanol derivatives ^[a]



Entry	Rh(II)	Organocatalyst (mol%)	Amine (equiv.)	Solvent	α-Amino esters	
					Yield (%) ^[b]	Ee (%) ^[c]
1	Rh ₂ (TPA) ₄	Hydrocinchonin(1)	1.2	CH ₂ Cl ₂	83	58 (<i>R</i>)
2	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (10)	1.2	CH ₂ Cl ₂	96	48 (<i>R</i>)
3	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (10)	1.2	CHCl ₃	87	33 (<i>R</i>)
4	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (10)	1.2	toluene	91	44 (<i>R</i>)
5	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (10)	1.2	hexane	45	21 (<i>R</i>)
6	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (5)	1.2	CH ₂ Cl ₂	97	50 (<i>R</i>)
7	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	99	51 (<i>R</i>)
8	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (1)	1.2	CH ₂ Cl ₂	95	45 (<i>R</i>)
9 ^[d]	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	75	39 (<i>R</i>)
10 ^[e]	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	92	45 (<i>R</i>)
11	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (2)	2.0	CH ₂ Cl ₂	88	45 (<i>R</i>)
12	Rh ₂ (TPA) ₄	2a (2)	5.0	CH ₂ Cl ₂	74	38 (<i>R</i>)
13	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	2a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	86	43 (<i>R</i>)
14	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	-	1.2	CH ₂ Cl ₂	89	rac
15	Rh ₂ (R-PTTL) ₄	2a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	89	46 (<i>R</i>)
16	Rh ₂ (TPA) ₄	2b (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	96	51 (<i>R</i>)
17	Rh ₂ (TPA) ₄	3a (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	93	31 (<i>R</i>)
18	Rh ₂ (TPA) ₄	3b (2)	1.2	CH ₂ Cl ₂	88	33 (<i>R</i>)

[a] Reaction conditions: diazo ester (0.2 mmol), toluene (4 mL).

[b] Isolated yield (based on diazo ester).

[c] Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H).

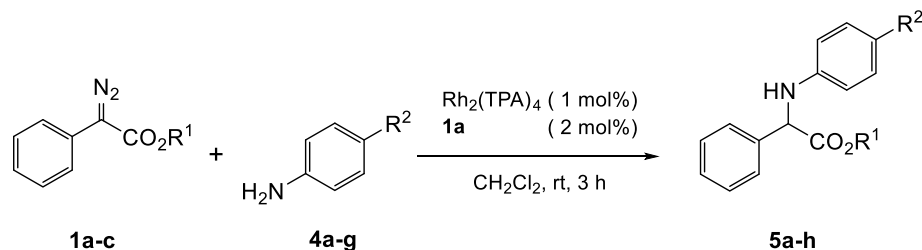
[d] The Reaction was carried out at 0 °C.

[e] The Reaction was carried out at reflux.

さらに、先の有機触媒 **2a** を用いて基質であるジアゾ化合物ならびにアニリンの置換基が異なる化合物について同様の検討を行ったところ、収率およびエナンチオ選択性はほぼ同等の結果となった(**Table 2**)。この結果から、2-アミノ-1-プロパノール誘導体が不

斉誘起触媒として、置換基の種類に関わらず機能することが明らかとなった。

Table 2. Enantioselective N–H insertion reaction of phenyldiazoacetate and aniline using Rh(II) and chiral 2-amino-1-phenylpropanol derivatives ^[a]



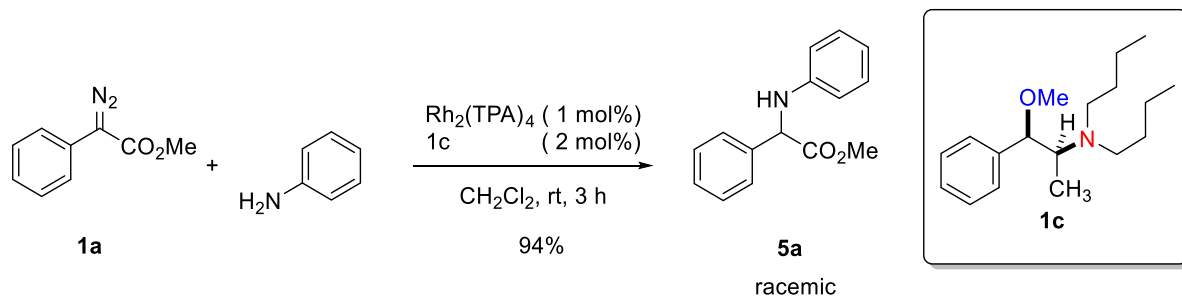
Entry	Diazo ester		Aniline		α-Amino ester	
		R ¹		R ²		Yield (%) ^[a] Ee (%) ^[b]
1	1a	Me	4a	H	5a	99 51
2	1b	Et	4a	H	5b	94 43 ^[c]
3	1c	ⁱ Bu	4a	H	5c	90 42
4	1a	Me	4b	F	5d	90 40
5	1a	Me	4c	Cl	5e	94 45
6	1a	Me	4d	Br	5f	94 45
7	1a	Me	4e	I	5g	93 41
8	1a	Me	4f	Me	5h	95 40
9	1a	Me	4g	OMe	No Reaction	

[a] Isolated yield (based on diazo ester).

[b] Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H) unless otherwise stated.

[c] Determined by HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H).

想定した反応機構である八員環状遷移状態において、不斉を誘起するためにはヒドロキシの存在が重要であることが考えられたので、ヒドロキシ基をメチル化したアミノアルコール体 **2c** を用いて同様の反応を行ったところ、予想どおり生成物がラセミ体として得られた(**Scheme 19**)。この実験事実は、本反応における不斉発現にはヒドロキシ基の存在が重要であることを示唆しており、八員環状遷移状態の反応機構モデルの仮説を支持するものである。



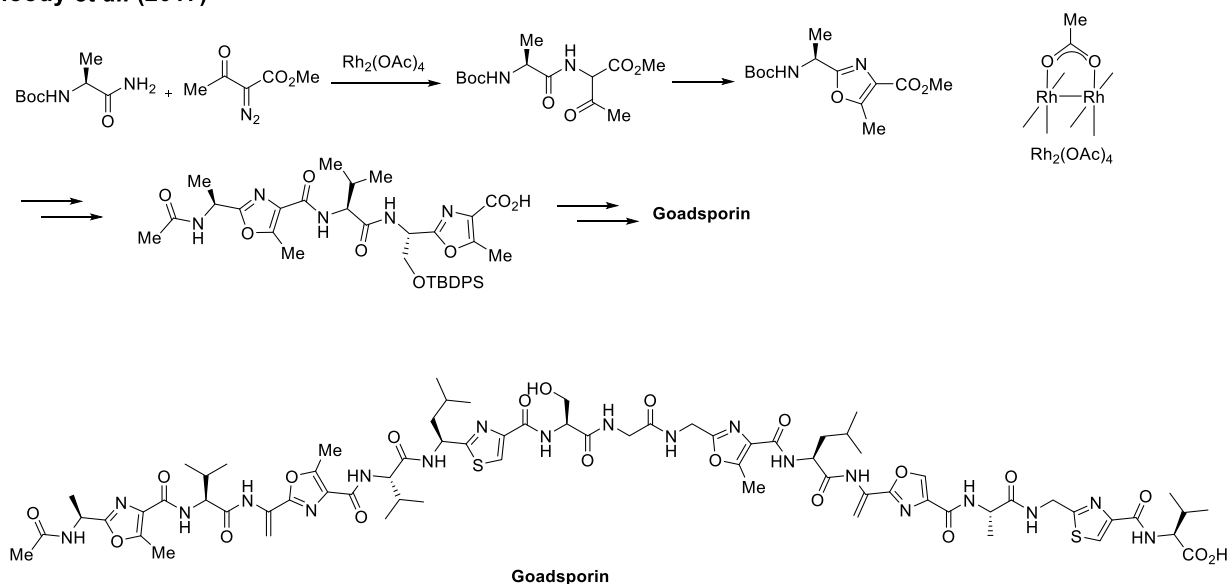
Scheme 19. Chiral β -aminoalcohol catalyzed asymmetric N–H insertion reaction.

第2章 鉄ポルフィリン錯体を用いたN-H挿入反応による毒キノコ成分スチゾロビニン酸の形式全合成

第1節 本研究の背景

序論で述べた Merck 社によるチエナマイシン合成をはじめ、N-H挿入反応はその有用性から多数の医薬品や生物活性物質の合成に利用されてきた。2017年に Moody らはロジウムカルベノイドによるN-H挿入反応を鍵工程とし、*Streptomyces sp.*から単離されたポリアゾールペプチド抗生物質 Goadsporin の全合成を行った(Scheme 20)²⁷⁾。ジアゾエステル化合物とカルボキサミド誘導体を $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を触媒として N-H挿入反応を行った後、付加環化反応を経て、オキサゾール環を形成した。

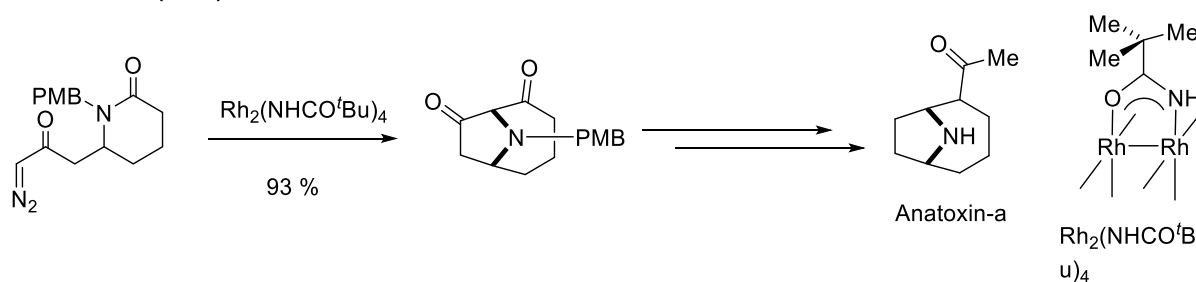
Moody et al. (2017)



Scheme 20. Total synthesis of Goadsporin via N-H insertion reaction of rhodium carbene complex.

Nemoto らは azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格の形成に 3 級アミドを用いた分子内 N-H挿入反応と、その遷移状態であるイリドを利用した Stevens 転位により、*Anabaena flos aquae* (Lyngb.)から単離された神経毒 Anatoxin-a のグラムスケールでの形式全合成を報告している(Scheme 21)²⁸⁾。

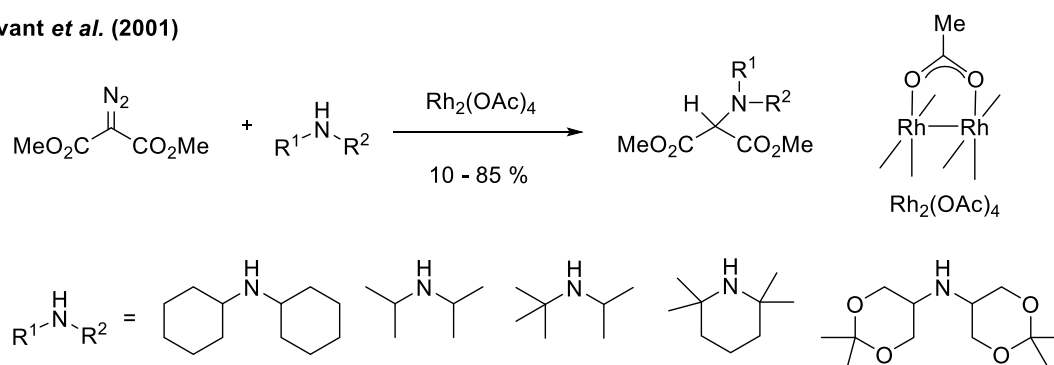
Nemoto et al. (2016)



Scheme 21. Formal total synthesis of anatoxin-a was performed on a gram scale by using rhodium-catalyzed intramolecular amide insertion reaction.

これらの報告は N-H 挿入反応が含窒素官能基の導入のみならず、複雑な天然物化合物の合成に応用可能であることを示唆している。金属錯体を用いた N-H 挿入反応が Yates により初めて報告されて以来、様々なジアゾ化合物および窒素源を用いた反応例が報告されてきた⁷⁾。これらの反応で用いられる窒素源に着目すると、芳香族アミンやアミド、カルバメートなどが一般的である⁴⁻⁶⁾。これらの窒素源に共通する特徴は窒素原子の Lewis 塩基性が比較的弱いことが挙げられる。この理由としては、Lewis 塩基性を示す含窒素官能基が Lewis 酸性を示す金属原子に配位し、その触媒活性を失活（被毒）させるためである。このことから、特に強い Lewis 塩基性を示す脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応はこれまでに報告例が少なく、N-H 挿入反応における課題の一つとなっている²⁹⁻⁴³⁾。N-H 挿入反応で用いられる遷移金属錯体の中で一般的な二核ロジウム錯体は、比較的高いジアゾ分解能をもつ一方、ロジウムの比較的高い Lewis 酸性からアミンによる被毒を受けやすい。二核ロジウム錯体を用いた N-H 挿入反応は芳香族アミンやアミドを窒素源とした報告例は多数あるものの、脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応は報告がほとんどない^{42,43)}。Livant らは嵩高いアルキル基を持つ2級脂肪族アミンを用いて、立体障害によりロジウム錯体の被毒を防ぎ、N-H 挿入反応が進行することを明らかにした(Scheme 22)⁴²⁾。

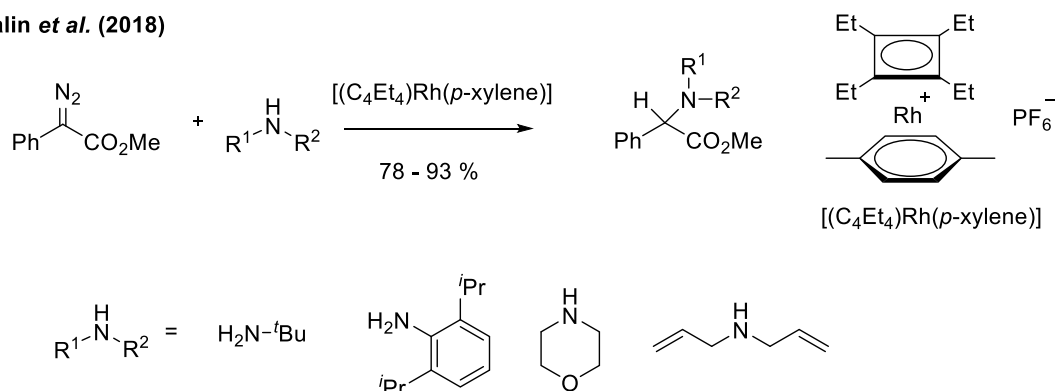
Livant et al. (2001)



Scheme 22. Rh₂(OAc)₄ catalyzed N-H insertion reaction applied to sterically hindered secondary aliphatic amines.

また Perekalin らは単核ロジウム錯体 cyclobutadiene rhodium complex $[(C_4Et_4)Rh(p\text{-xylene})]$ を用いて数種の脂肪族アミンによる N-H 挿入反応を報告している (Scheme 23)⁴³⁾。

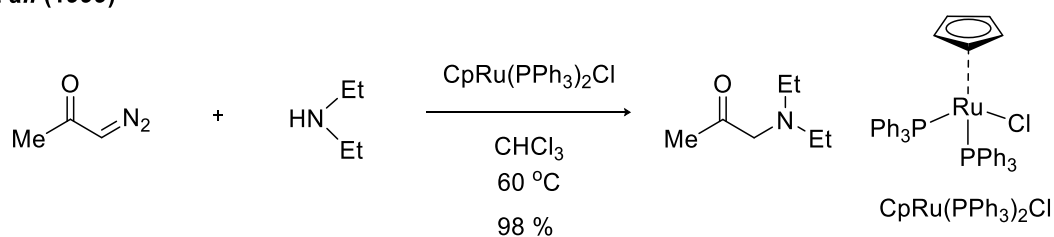
Perekalin et al. (2018)



Scheme 23. N-H insertion reaction catalyzed by cyclobutadiene rhodium complex $[(C_4Et_4)RhCl]_2PF_6$.

ロジウム錯体以外にも、銅、ルテニウム、鉄錯体などと脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応に関していくつか報告がある²⁹⁻⁴¹⁾。Zotto らはルテニウムを中心金属としたハーフサンドイッチ構造をもつ cyclopentadienylbis(triphenylphosphine)ruthenium (II) chloride $[CpRu(PPh_3)_2Cl]$ を用いて、種々の脂肪族アミンを窒素源とした N-H 挿入反応を報告した。その中で $CpRu(PPh_3)_2Cl$ による N-H 挿入反応の触媒反応機構を提示し、分光学的解析により本錯体が脂肪族アミンによる被毒を受けにくいことを説明している (Scheme 24)³⁴⁾。

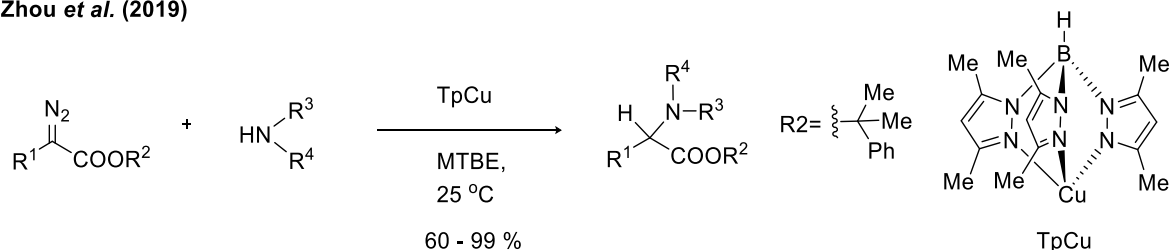
Zotto et al. (1999)



Scheme 24. N-H insertion reaction of half-sandwich ruthenium complex $CpRu(PPh_3)_2Cl$.

2019 年 Zhou らは、かさ高いホモスコルピオネートリガンドをもつ銅触媒 copper(I)-hydrotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borate (TpCu) を用いて、様々なジアゾ化合物および脂肪族アミンとのエナンチオ選択的 N-H 挿入反応を報告した (Scheme 25)²⁹⁾。このような脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応における網羅的検討はこれまでに報告例がなかった。

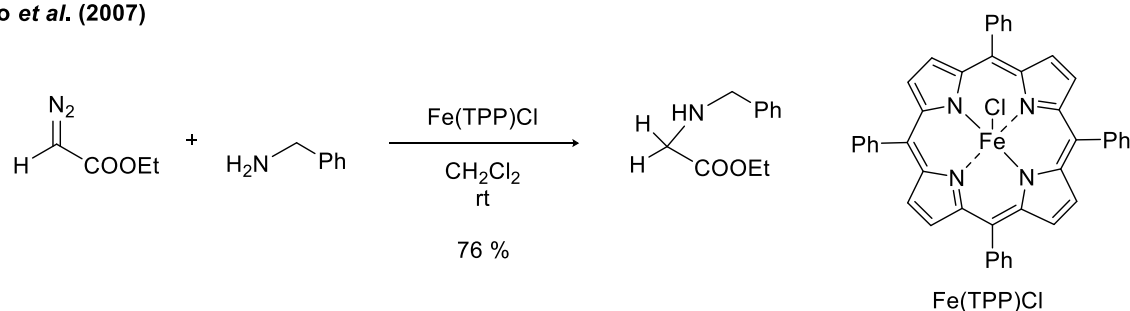
Zhou et al. (2019)



Scheme 25. N–H insertion reaction involving a wide variety of diazo esters and aliphatic amines catalyzed by a copper (I) complex comprising the bulky homoscorpionate ligand.

一方 Woo らはすでに、種々の中心金属をもつポルフィリン錯体と脂肪族アミンによる N–H 挿入反応を検討し、その中で中心金属に 3 価の鉄を持つ tetraphenylporphyrin iron (III) chloride [Fe(TPP)Cl]が有用であることを明らかにしていたが、その基質と用いられた脂肪族アミンは限定的なものであった (**Scheme 26**)³⁷⁾。

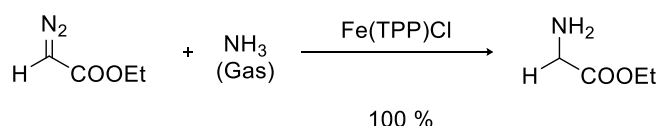
Woo et al. (2007)



Scheme 26. Fe porphyrin complex catalyzed N–H insertion reaction using aliphatic amine.

鉄ポルフィリン錯体は N–H 挿入反応において用いられるロジウム錯体や銅錯体と比べて異なる性質を備えている⁴⁴⁾。Gross らは鉄ポルフィリン錯体を用いて、アンモニアガスを用いた N–H 挿入反応を報告しており、保護基を用いることなく α -アミノエステル構造を構築した(**Scheme 27**)³⁹⁾。

Gross et al. (2006)

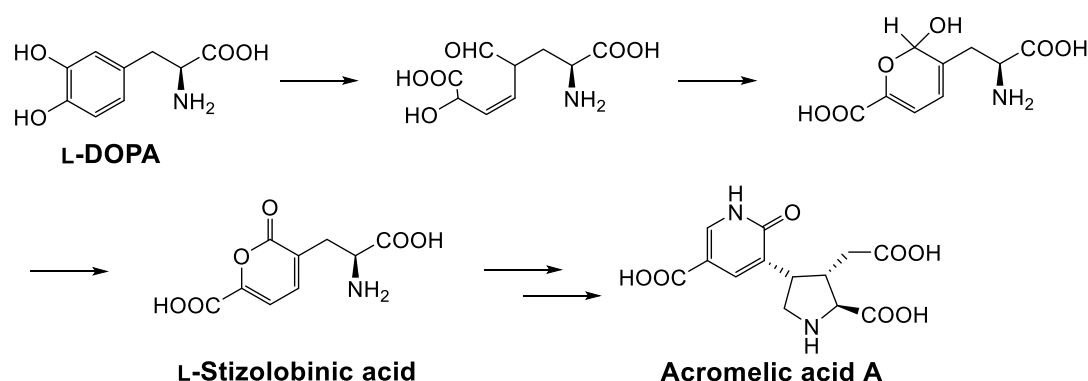


Scheme 27. N–H insertion reaction applied to non protected ammonia gas as a nitrogen source.

これまで述べてきた脂肪族アミンを用いた N–H 挿入反応では比較的高収率で N–H 挿

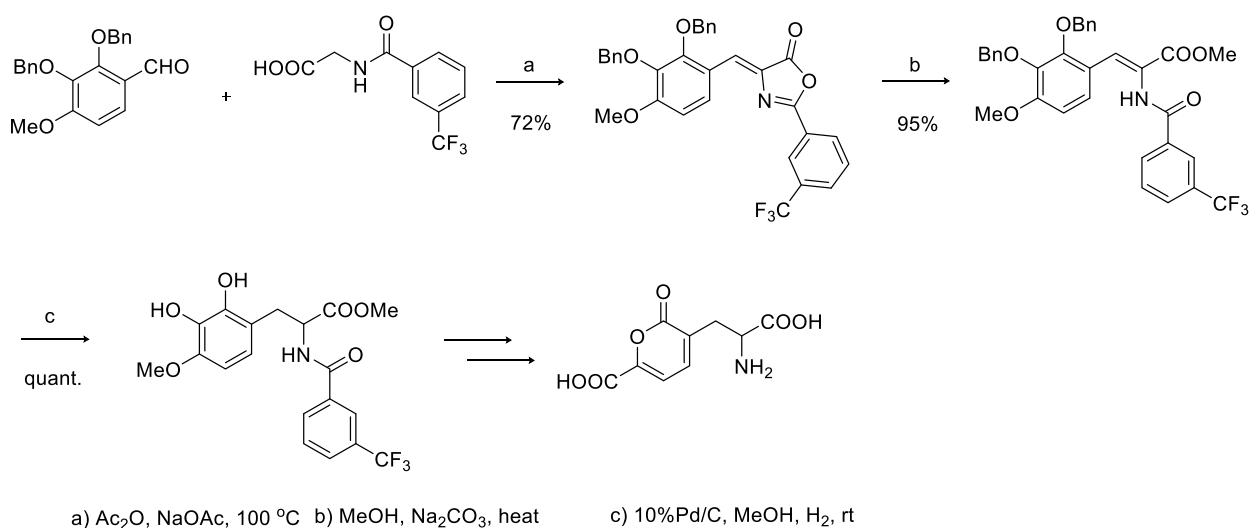
入体が得られているものの、基質として用いられるジアゾ化合物はエチルジアゾアセテートなどのジアゾ化合物としては比較的単純かつ副反応が起こりにくいものであり、窒素源であるアミンの構造も限定的である。特に基質であるジアゾエステルの適用範囲の狭さについてはまだ解決されているとはいえず、大きな課題の一つである。

スチゾロビニン酸は 1959 年に服部らによって八升豆 (*Mucuna pruriens* var. *utilis*) から初めて単離された非タンパク質性アミノ酸である⁴⁵⁾。L-DOPA から生合成されると推察されている化合物であり、グルタミン酸受容体に対する生理活性をもつ⁴⁶⁻⁵³⁾。スチゾロビニン酸は、本邦で度々食中毒が報告されるテングタケやドクササコなどのキノコ類にも含まれており、ドクササコに含まれる強力なグルタミン酸受容体のアゴニスト、アクロメリン酸の生合成前駆体と推定されている(Scheme 28)⁴⁶⁻⁴⁸⁾。ドクササコによる中毒症状は摂取からおよそ 1~2 週間後に発現し、激痛を伴う手足の腫脹、発赤が一カ月以上継続する。その特徴的な症状から中毒原因物質の特定に関する研究が数多く行われてきたが、未だ解明には至っていない⁴⁹⁻⁵¹⁾。その理由の一つに、生理活性を検討する上で必要な推定中毒原因化合物の入手が困難であることが挙げられる。

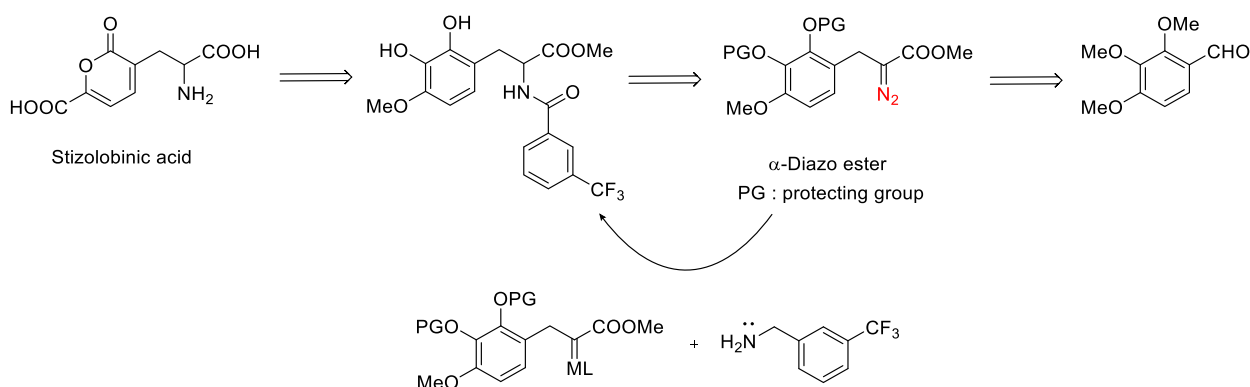


Scheme 28. Biosynthetic pathway of L-stizolobinic acid and acromelic acid A.

本品の合成に関する論文がこれまでに 3 例報告されている⁵⁴⁻⁵⁶⁾。例えば、Baldwin らは生合成経路を模したカテコールの酸化的開裂を利用してピロン環の構築を行い、鍵工程であるアミノ基の導入については Erlenmeyer 縮合を用いている(Scheme 29)⁵⁶⁾。

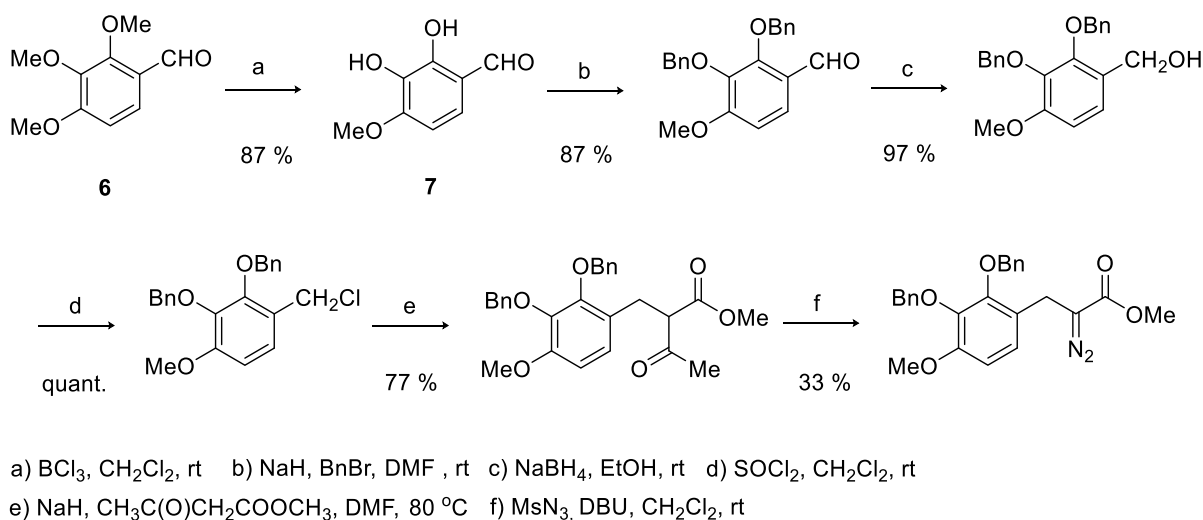
Baldwin et al. (1997)**Scheme 29.** Biomimetic synthesis of stizolobinic acid.

今回、我々はスチゾロビニン酸合成の鍵工程であるアミノ基の導入について、新規 N-H 挿入反応を用いる経路を企図した(**Scheme 30**)。すなわち、カルベン前駆体となるジアゾ化合物を合成し、N-H 挿入反応によってベンズアミド部分を導入、Baldwin らが報告したスチゾロビニン酸合成中間体へと導く形式全合成経路である。この経路の利点は、窒素源の構造を変更することで窒素官能基が異なる様々な類縁化合物の合成にも応用できる点と、前述の通り不斉源の添加による立体制御ができる可能性があることが挙げられる。これは医薬品開発や医薬品研究等において必須となる構造活性相関の検討においても有用である。なお、基質となるジアゾフェニルプロパン酸エステルと脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応はこれまでに報告例がないものであり、この合成経路を確立することができれば N-H 挿入反応の適用範囲を拡大できると考えられる。

**Scheme 30.** Retrosynthetic analysis of rac-stizolobinic acid.

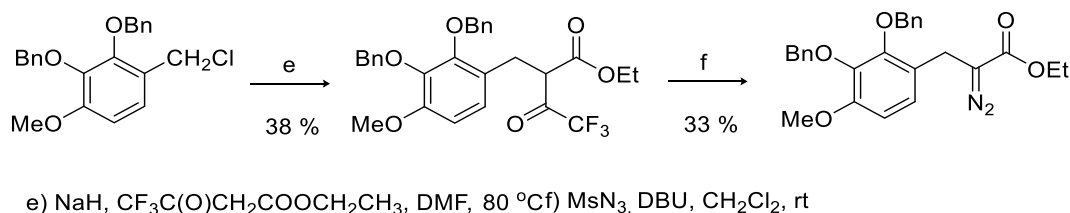
2節 N-H挿入反応の基質となるジアゾ化合物ジアゾフェニルプロピオネート誘導体の合成

まず、N-H挿入反応の基質となるジアゾ化合物ジアゾフェニルプロピオネート誘導体の合成を行った(Scheme 31)。Kaisalo らの報告に従い、出発物質に 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde を選択し、三塩化ホウ素を用いて 2,3-dihydroxy-4-methoxybenzaldehyde へと変換した⁵⁷⁾。次いでカテコール性水酸基を benzyl 基で保護した後、水素化ホウ素ナトリウムで還元し、得られたアルコールを塩化チオニルで処理したところ、定量的に塩化物が得られた。続いて、アセト酢酸メチルを用いた求核置換反応を行ない、ジアゾ化を行うことによりカルベン前駆体であるジアゾエステルを得た⁵⁸⁾。しかしながら、ジアゾエステルは TLC 上では 1 スポットであるものの、NMR では不純物のピークが存在しており分離が困難だった。



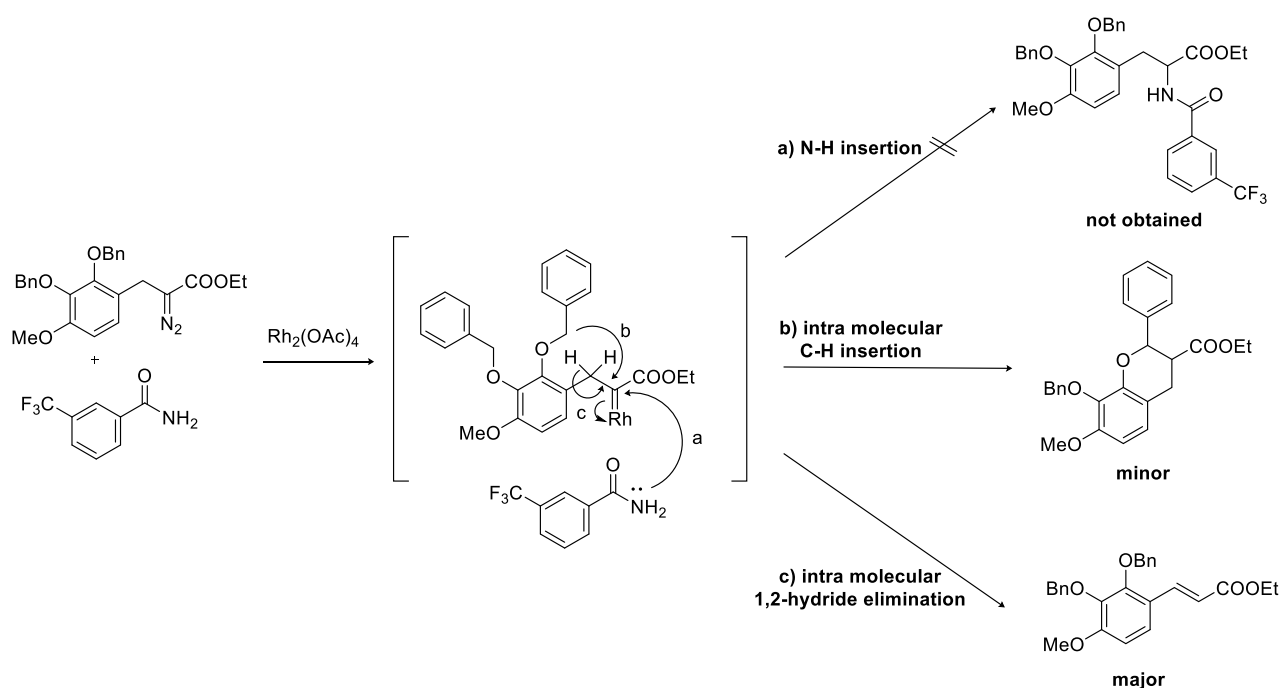
Scheme 31. Preparation of diazo substrate for the N-H insertion reaction.

そこで、基質となるジアゾエステルのエステル部分をメチル基からエチル基に変更し、また、Danheiser らの手法を参考に、ジアゾトランスファーにおいて trifluoroacetyl 基が脱離基となるよう、アセト酢酸メチルの代わりにトリフルオロアセト酢酸エチルを用いた⁵⁹⁾。その結果、エチルジアゾエステルを純品として得ることができた (Scheme 32)。



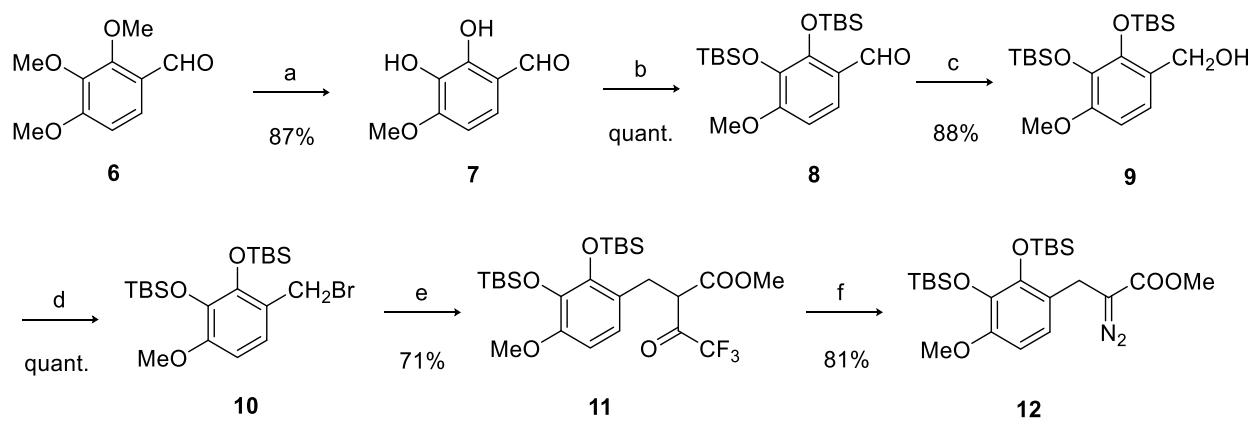
Scheme 32. Preparation of diazo substrate for the N-H insertion reaction.

次に、ジアゾエステルを基質とした N-H 挿入反応の検討を開始した。窒素源に *m*-trifluoromethyl benzamide を用いて、触媒はアミドを窒素源とした N-H 挿入反応で一般的に用いられる $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を選択した (Scheme 33)。その結果、N-H 挿入体は全く得られず、主生成物としてシキミ酸エステルが得られたことから、N-H 挿入体に対して分子内 1,2 水素移動が優先していることがわかった。また、副生成物として、保護基であるベンジル基とカルベノイドによる分子内 C-H 挿入反応の生成物が確認された。



Scheme 33. N-H insertion reaction of diazoester and benzamide derivative catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

そこで、カテコールの保護基をベンジル基から *tert*-butyldimethylsilyl ether (TBS 基) に変更した (Scheme 34)。加えて、トリフルオロアセト酢酸エステルによる求核置換反応における収率向上のため、塩化物より反応性の高い臭素化物に変換することとした。アルコール **9** を三臭化リンで処理し、定量的にブロミド **10** を得た。次の工程であるジアゾ化合物前駆体の合成において、トリフルオロアセチル基の導入によって目的とするジアゾ化合物との分離には問題はなかったため、エステル部分はメチルエステルとした。すなわちトリフルオロアセト酢酸メチルを用いて、ブロミドとの求核置換反応を行った。次いで常法にてジアゾトランスファーを行い、カルベン前駆体のジアゾエステル **12** を化合物 **6** より 6 工程、総収率 41% で得た。合成したジアゾエステル **12** を用いて N-H 挿入反応を検討した。



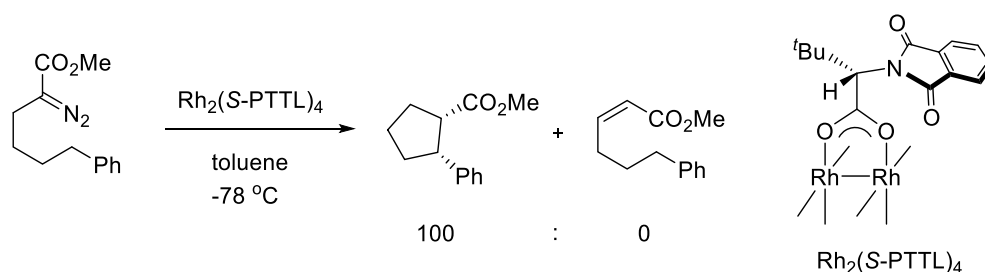
a) $\text{BCl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}$ b) $\text{TBSCl}, \text{imidazole}, \text{DMF}, \text{rt}$ c) $\text{NaBH}_4, \text{EtOH}, \text{rt}$ d) $\text{PBr}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}$
 e) $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe}, \text{NaOtBu}, \text{toluene}, \text{rt}$ f) $\text{MsN}_3, \text{DBU}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}$

Scheme 34. Preparation of modified diazo substrate for the N–H insertion reaction.

3節 種々の金属錯体を用いた N-H 挿入反応の検討

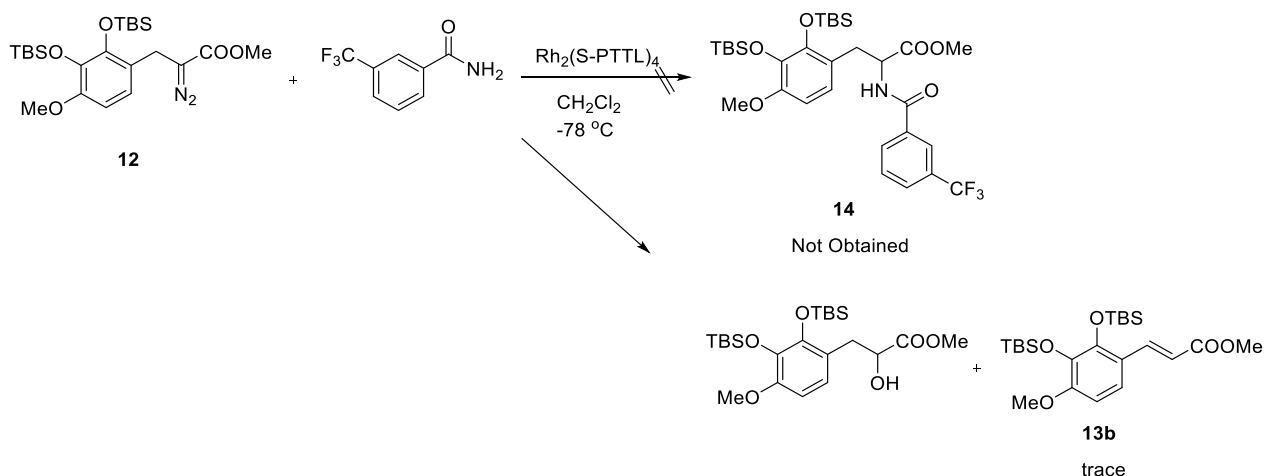
窒素源に *m*-trifluoromethyl benzamide、触媒に $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ を用いて N-H 挿入反応を検討したが、N-H 挿入体は全く得られなかった。主生成物はシキミ酸エステルであり、分子内 1,2 水素移動が優先していることがわかった。N-H 挿入反応に限らず、 β 位が脂肪族炭素鎖に置換されたジアゾエステル化合物を用いた各種カルベン反応では、分子内 1,2 水素移動を制御することが N-H 挿入反応における問題点であることは、すでに報告されている⁶⁰⁾ Hashimoto らは C-H 挿入反応において光学活性なフタルイミド誘導体を不斉リガンドとして組み込んだ錯体である $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$ を -78°C の反応条件下で用いることで、完全に分子内 1,2 水素移動を制御できることを報告している (Scheme 35)⁶¹⁾。

Hashimoto et al. (2005)



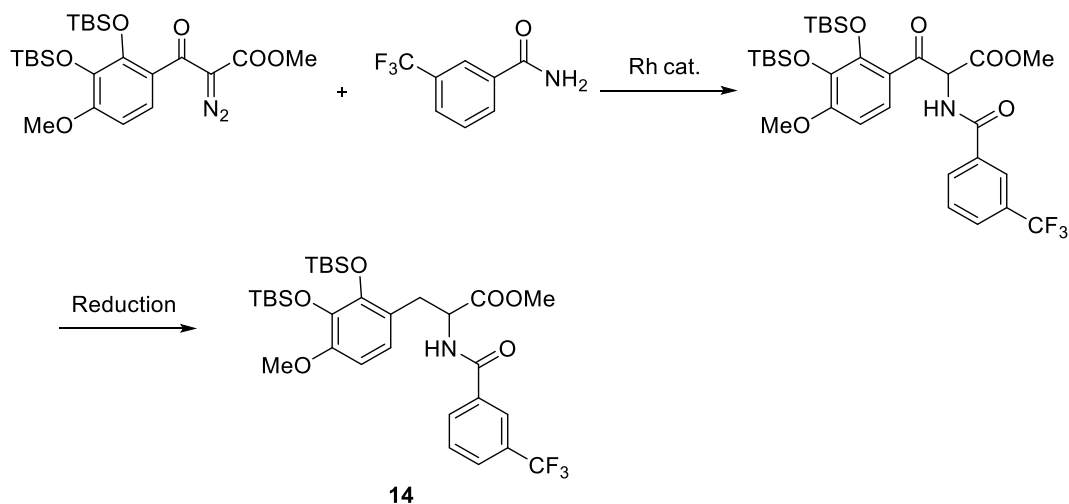
Scheme 35. Temperature dependent chemoselectivity in Rh-catalyzed Intramolecular C-H Insertion.

そこで同様の触媒・温度条件で検討を行った結果、シキミ酸エステルの収率は痕跡量であり、本反応条件により分子内 1,2 水素移動を抑制できることを確認した(Scheme 36)。しかし、N-H 挿入体は全く得られず、主生成物として 2-ヒドロキシ体が得られたことから、系中の水とカルベノイドが反応し、O-H 挿入反応が進行したと推定した。



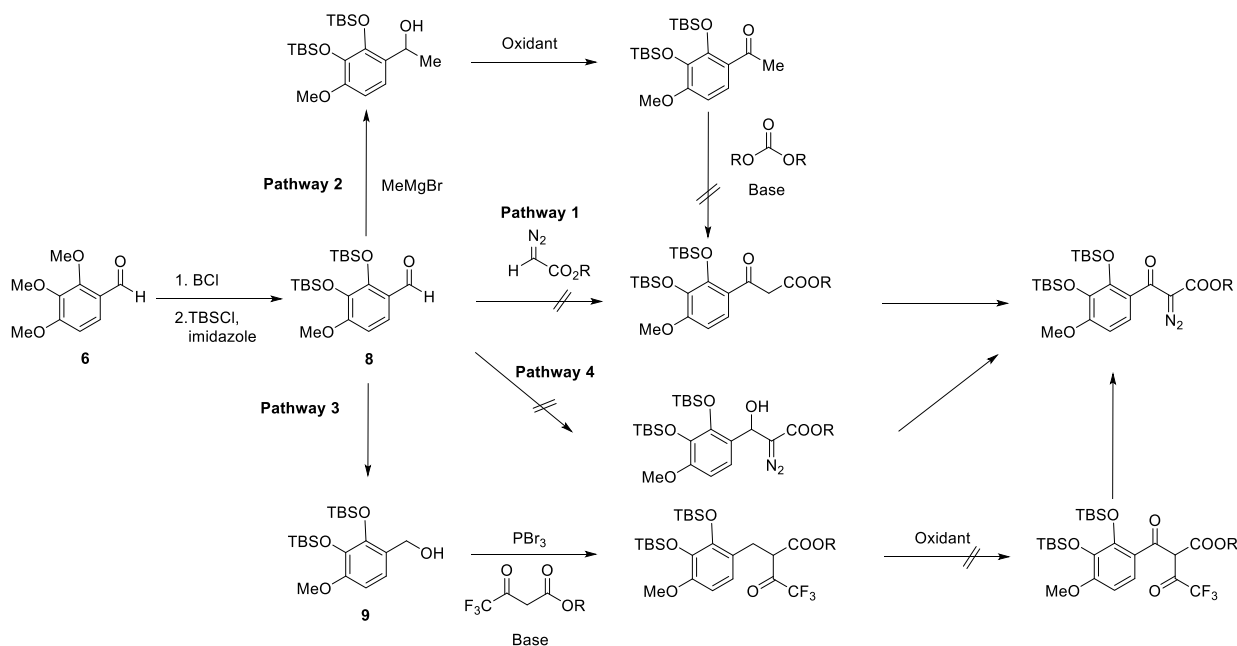
Scheme 36. N-H insertion reaction of diazoester and benzamide derivative catalyzed by $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$.

分子内 1,2 水素移動を抑制する手段として、カルボニルの β 位にケトンをもつ β -ケトジアゾフェニルプロピオネートをカルベン前駆体とする経路を考え、 β -ケトジアゾフェニルプロピオネートの合成を検討した(Scheme 37)。 β -ケトジアゾエステルを基質とし、窒素源としてアミドを用いた N-H 挿入反応はこれまでにいくつかの報告例があり⁶²⁾、N-H 挿入反応の後、 β 位を還元することで目的とするスチゾロビニン酸前駆体へと導く経路を想定した。

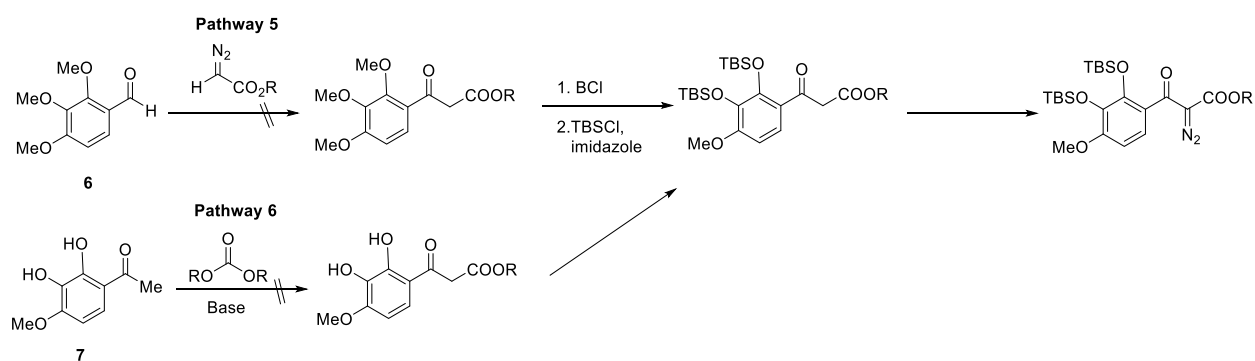


Scheme 37. β -Keto-diazophenylpropionate applied to amide N-H insertion reaction of rhodium carbenoid.

しかしながら、いくつかの合成経路を検討したものの、いずれも目的とする β -ケトジアゾフェニルプロピオネートの合成は達成できなかった(Scheme 38, 39)。

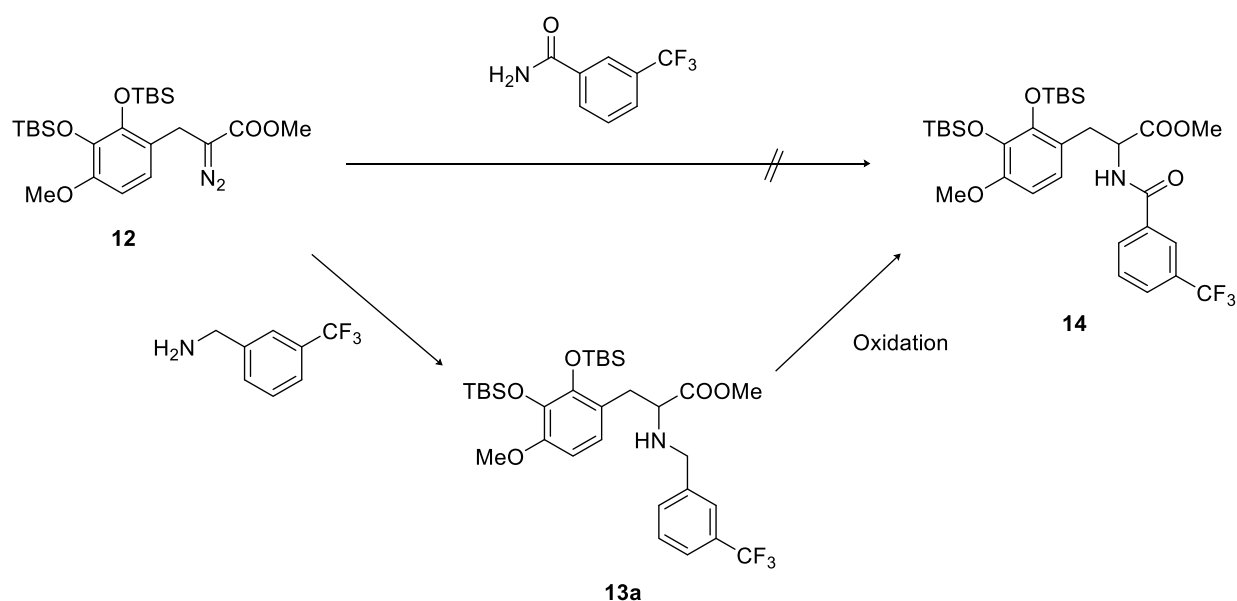


Scheme 38. Synthesis of β -keto-diazophenylpropionate.



Scheme 39. Synthesis of β -keto-diazophenylpropionate.

Scheme 36 において、所望の N-H 挿入反応が進まなかった理由の一つとして、アミド窒素原子の求核性の低さが考えられる。そこで、ベンズアミドよりも窒素原子の求核性が高いベンジルアミン誘導体を用いて N-H 挿入反応を行い、続く酸化反応によりスチゾロビニン酸中間体へと導く経路を考案した(Scheme 40)。



Scheme 40. N-H insertion with aliphatic amine.

まず、脂肪族アミンを用いた N-H 挿入反応の報告がある種々の触媒について、一般的な反応条件であるジクロロメタンを溶媒とし、室温または還流条件下で検討を行った。しかし、いずれの触媒も反応はほとんど進行しなかったため、より高い沸点をもつトルエンに変更し、80 °Cで同様の検討を行った(Fig 2, Table 3)。Entry 1,2 の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ を用いた場合、N-H 挿入体はほとんど得られず、桂皮酸エステル類が主生成

物であったことから 1,2 水素移動が優先していることがわかった。Entry 3 の methylrhenum (VII) trioxide (MeReO_3)では、ほぼ原料が定量的に回収されたことから、ジアゾ分解そのものが進行していないと推察した。Entry 4 の TpCu は前述の通り、Zhou らによって汎用性の高さが示唆されているが、本反応系で得られた N-H 挿入体は痕跡量であり、ほとんどが原料回収であった。Entry 5 で dichloro(*p*-cymene)ruthenium (II) dimer ($[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymene})]_2$)を用いた場合、N-H 挿入体は痕跡量であり、主に 1,2 水素移動が進行することがわかった。原料は回収されなかったため、先の Re、Cu 触媒と比べて、本基質に対し十分なジアゾ分解活性をもつと考えられる。Entry 6 の $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ は 67% と中程度の収率で N-H 挿入体を得られたが、桂皮酸エステル誘導体も 30%生成しており、1,2-水素移動が競合していることがわかった。

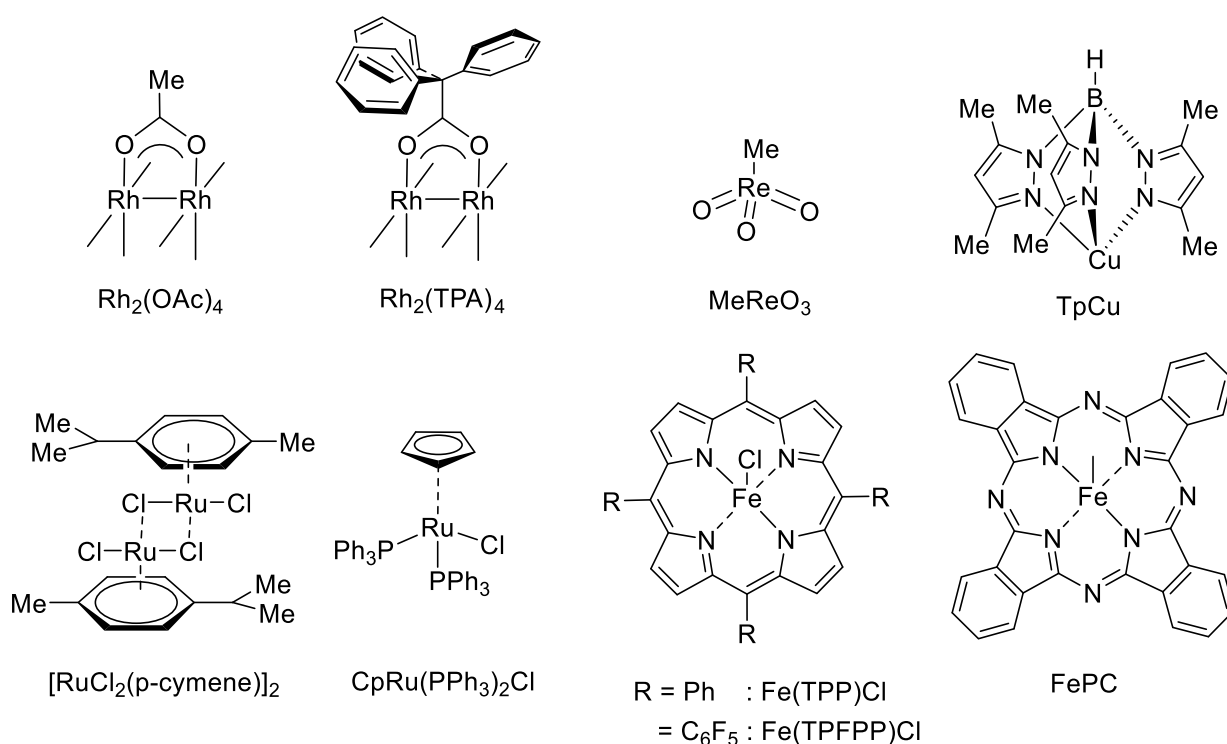
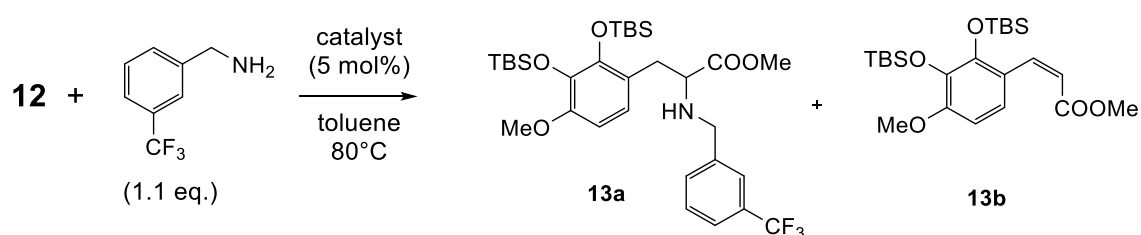


Fig. 2. Structure of various metal complexes.

Entry 7 の鉄ポルフィリン錯体の一つである tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin iron (III) chloride $[\text{Fe}(\text{TPFPP})\text{Cl}]$ を用いたとき、これまでの検討において最も高い収率で N-H 挿入体を得られた。同様に entry 8 の Fe ポルフィリン錯体 $\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$ を用いた場合、48 時間経過後も反応が完結せず、収率も 52%にとどまった。この際、48%の原料が回収されたことから基質に対するジアゾ分解活性が低いことが予想された。これら 2 つの触媒の構造上の違いはリガンドのフェニル基上のフッ素原子の有無である。リガンドにフッ素原子を持つ $\text{Fe}(\text{TPFPP})\text{Cl}$ は $\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$ と比べ、中心金属である Fe の Lewis 酸性が高く、基質に対し十分なジアゾ分解活性をもつと考えられる。また、桂皮酸エステル類の収率が

他の触媒と比べて低く、競合する分子内 1,2 水素移動に対し、N-H 挿入反応が優位に進行していることがわかる。Entry 9 で中心金属が 2 価の iron (II) phthalocyanine (FePC) では N-H 挿入体の生成は痕跡量であり、ほとんどが原料回収だった。このことから、Fe 触媒がジアゾ分解活性を示すには Fe が +3 の酸化数を持つ必要性が示唆された。また、触媒を加えない場合、原料が定量的に回収されたことから、熱によるジアゾ分解は起こっていないと考えられた(Entry 10)。

Table 3. N-H insertion reaction of diazophenylpropionate and benzylamine derivatives.



Entry	Catalyst	Time(hr)	Yield (%) ^[b]		Recovery (%) ^[b]
			13a	13b	12
1	Rh ₂ (OAc) ₄	20	7	61	-
2	Rh ₂ (TPA) ₄	48	-	72	-
3 ^[c]	CH ₃ ReO ₃	48	-	-	93
4 ^[c]	TpCu	48	6	-	83
5	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymeme)] ₂	48	2	55	-
6	CpRu(PPh ₃) ₂ Cl	24	67	30	-
7	Fe(TPFPP)Cl	8	77	14	-
8 ^[c]	Fe(TPP)Cl	48	52	-	48
9 ^[c]	FePC	48	-	-	92
10 ^[c]	-	48	-	-	91

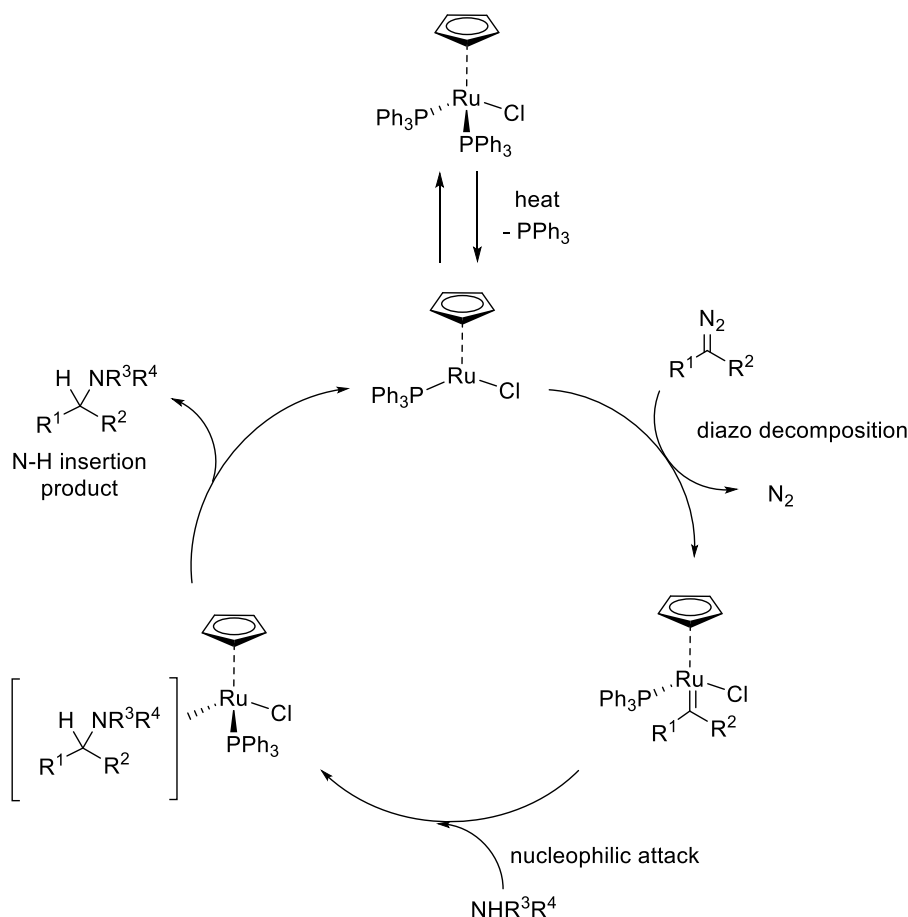
[a] Reaction conditions: diazo ester **7** (0.05 mmol), *m*-trifluoromethylbenzylamine (0.055 mmol), toluene (2 mL)

[b] Isolated yield (based on diazo ester **7**)

[c] Reaction was not complete after 48 hours.

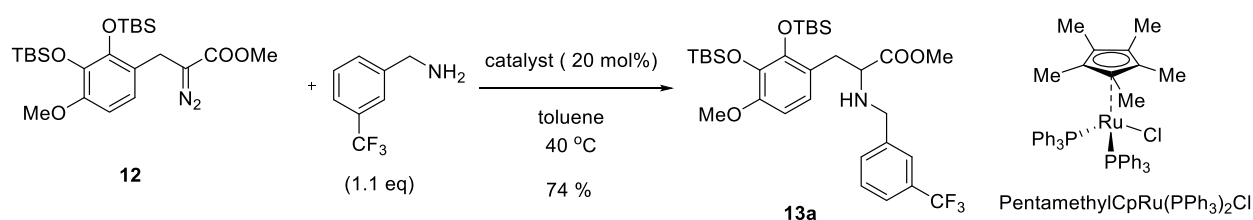
収率の向上を目的に、CpRu(PPh₃)₂Cl と Fe(TPFPP)Cl を用いてさらに検討を行った。まず、CpRu(PPh₃)₂Cl を用いた場合、先の検討結果から収率向上には N-H 挿入反応と競合する分子内 1,2-水素移動の抑制が課題と考えた。CpRu(PPh₃)₂Cl は加熱により一つのト

リフェニルホスフィン基が解離し、中心金属の価電子が 16 電子となることでジアゾ分解活性を示す(Scheme 41)³⁴⁾。前述の通り、分子内 1,2-水素移動は反応温度を下げることで抑制できることが報告されているが、 $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ の反応機構を考慮すると、反応温度を下げることは好ましくない。Zotto らは種々の $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ アナログを合成し、ジアゾ分解活性を示す温度とリガンド構造の相関について報告している⁶³⁾。そこで、より低い温度でもジアゾ分解が可能な $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ アナログを用いることで反応温度を下げるのが可能となり、分子内 1,2-水素移動が抑制できると考えた。Zotto らの報告では、シクロペンタジエニル基にハロゲン等の電子求引性置換基を組み込んだ場合にはジアゾ分解活性を示す温度が 80 °C 以上で、メチル基などの電子供与性置換基をもつ場合には 30~40 °C でジアゾ分解活性を示した。トリフェニルホスフィン基の脱離のし易さはリン原子とフェニル基の結合角によって変化する。フェニル基のオルト位にメチル基などもつ場合には、フェニル基同士の立体的反発により結合角が大きくなるため、トリフェニルホスフィン基が脱離しやすくなる。同報告では、 PPh_3 基の代わりに $\text{P}(2\text{-MePh})\text{Ph}_2$ 基を組み込んだ場合、20 °C 以下でジアゾ分解活性を示している。

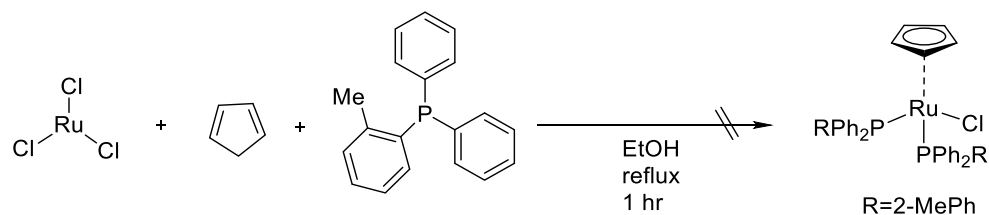


Scheme 41. Proposed mechanism of N-H insertion catalyzed by $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$.

この報告に基づき、市販されている pentamethylcyclopentadienylbis(triphenylphosphine)–ruthenium (II) chloride [PentamethylCpRu(PPh₃)₂Cl]を用いたところ、触媒量 20 mol%、40 °C の反応条件において収率 74%で N–H 挿入体が得られた(Scheme 42)。CpRu(PPh₃)Cl を用いた場合には 60 °C以下では N–H 挿入反応が進行しないことから、この結果は Zotto らの報告を支持するものである。しかし、この反応系では触媒量が 20 mol%必要であり、反応の再現性が乏しかった。さらに室温でジアゾ分解活性をもつ CpRuP(2-MePh)Ph₂Clは市販されていないため、既報を参考に合成を試みたが、触媒の不安定さゆえに合成することができなかった(Scheme 43)⁶³。これらの結果から、より取り扱いやすい鉄ポルフィリン錯体を主として検討を行うことにした。



Scheme 42. N–H insertion reaction catalyzed by pentamethyl CpRu(PPh₃)Cl.

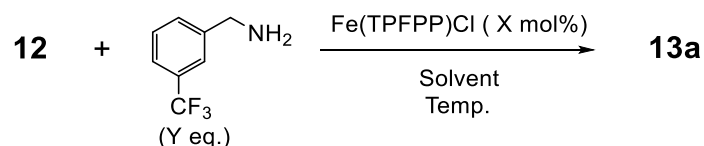


Scheme 43. Synthesis of CpRuP(2-MePh)Ph₂Cl

Fe(TPFPP)Cl を用いた N–H 挿入反応の反応条件検討を示す(Table 4)。まず、反応溶媒について、比較的高沸点の溶媒を選択した (entry 1–7)。DMF を用いた場合を除き、いずれの溶媒も同程度の収率だった。このことから、Fe(TPFPP)Cl の触媒活性に溶媒がほとんど影響せず、様々な極性をもつジアゾ化合物やアミン類へ適用できる可能性がある。本反応系においては、N–H 挿入反応で一般的な溶媒であるトルエンを選択した。反応温度は室温または 40 °Cでは反応が完結しなかったが、温度を上げるにつれて反応時間が短縮した (Entry 8–11)。反応が完結した 60、80、100 °Cでは収率には差がなかったが、反応温度の上昇は副反応の増加やジアゾ化合物の熱分解等を引き起こす可能性があるため、80 °Cが最適と考えた。次に触媒量を検討したところ、触媒量が 1 mol%の場合でも反応は完結し、収率の低下はなかったものの、反応時間は大幅に延長した (Entry 12–15)。ベンジルアミンの当量数を増やした場合にも反応時間の延長が見られた (Entry 16

–18)。これらの結果から、本反応系における最適な条件は entry 3 の反応条件と考えた。さらに、反応スケールを 10 倍にした場合でも収率の変化はなかったことから (entry 19)、天然物合成等における大スケールでの反応にも適用できる可能性が高い。

Table 4. Optimisation of N–H insertion condition using Fe(TPFPPCl)



Entry	Solvent	Temp.	X	Y	Time	Yield (%) ^[b]
1	benzotrifluoride	80	5	1.1	10	78
2	chlorobenzene	80	5	1.1	9	77
3	toluene	80	5	1.1	8	77
4	o-xylene	80	5	1.1	6	71
5	1,4-dioxane	80	5	1.1	10	76
6	1,2-dichloroethane	80	5	1.1	12	74
7	DMF	80	5	1.1	10	58
8 ^[c]	toluene	rt.	5	1.1	48	22
9 ^[c]	toluene	40	5	1.1	48	60
10	toluene	60	5	1.1	12	76
11	toluene	100	5	1.1	2	75
12 ^[c]	toluene	80	1	1.1	48	75
13	toluene	80	2	1.1	36	76
14	toluene	80	3	1.1	20	78
15	toluene	80	10	1.1	3	75
16	toluene	80	5	2	18	77
17	toluene	80	5	5	24	74
18 ^[c]	toluene	80	5	10	48	70
19 ^[d]	toluene	80	5	1.1	8	79

[a] Reaction conditions: diazo ester **7** (0.05 mmol), toluene (2 mL)

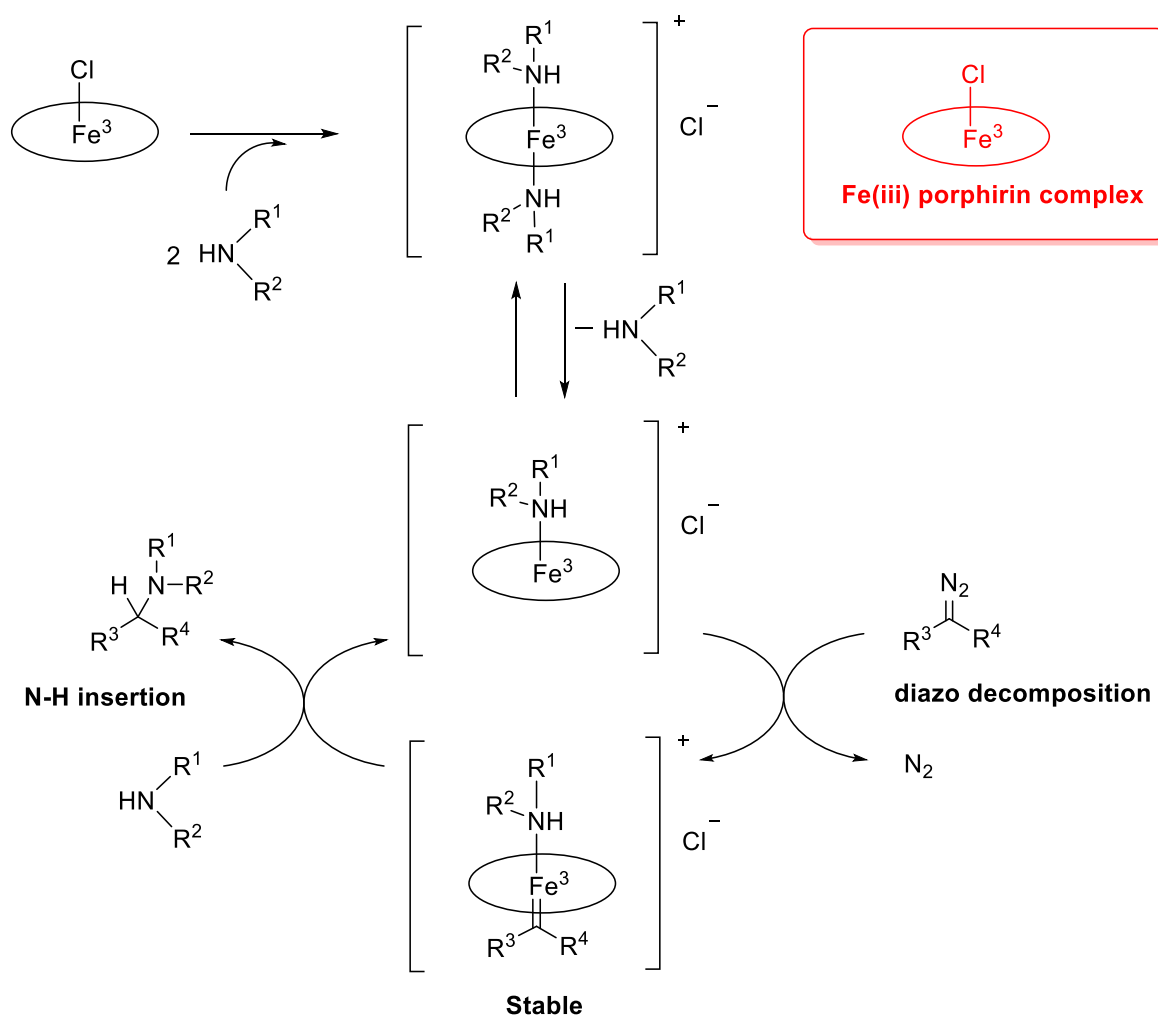
[b] Isolated yield (based on diazo ester **7**)

[c] Reaction was not complete after 48 hr.

[d] Reaction conditions: diazo ester **7** (0.5 mmol), toluene (10 mL)

4節 N-H 挿入反応における鉄ポルフィリン錯体の反応機構

Woo らにより、N-H 挿入反応における鉄ポルフィリン錯体の触媒機構が提唱されている(Scheme 44)³⁷⁾。この論文によると鉄ポルフィリン錯体がジアゾ分解の活性を示すためには、中心金属の Fe³⁺ にアミンが配位し、その酸化状態が変化する必要がある。我々の反応系においてもジアゾエステル 7 と触媒のみを 80 °C で反応させた場合には 24 時間経過後もジアゾ分解が進行しなかった。鉄ポルフィリン錯体は、このような他の金属錯体にはないユニークな性質を有することから、アミンによる被毒の影響を受けにくく、脂肪族アミン存在下においてもジアゾ分解が進行すると考えられる。



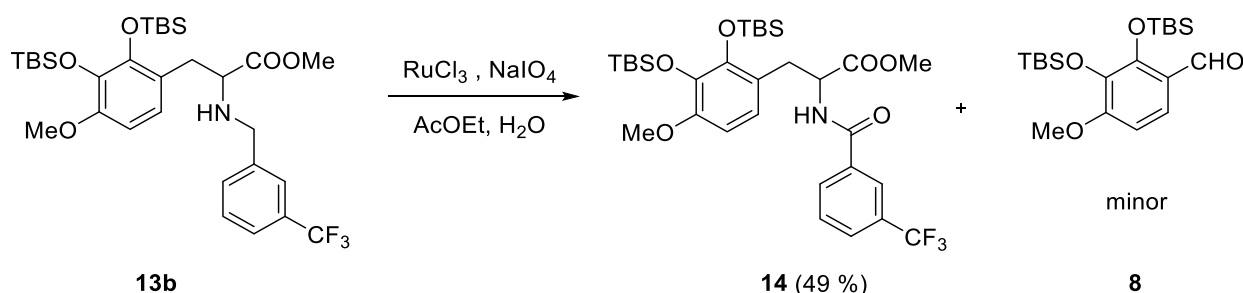
Scheme 44. Proposed mechanism of N-H insertion catalyzed by iron(III) porphyrins.

また、鉄カルベン錯体はロジウムやルテニウム錯体と比べて安定であることが報告されており、鉄カルベン錯体を結晶として単離した報告もある⁶⁴⁾。N-H 挿入反応の反応機構において、ロジウムやルテニウム錯体を用いた場合にはジアゾ分解と金属カルベン錯

体の形成が律速となるが、鉄カルベン錯体はその安定さゆえに、含窒素化合物の求核攻撃が律速となる^{37,65-67})。本反応系で用いたジアゾフェニルプロピオネートは前述の通り、副反応として分子内 1,2 水素移動が競合する。遷移状態におけるロジウムやルテニウムカルベン錯体のエネルギー順位は、二量化や脱離によるオレフィン生成の方が挿入反応よりも低いエネルギー準位となることが報告されている⁶⁸⁻⁷⁰)。このことから、ロジウムやルテニウムカルベン錯体は鉄カルベン錯体と比べ不安定であり、一般的に分子間反応よりも分子内反応が優先しやすいなどの要因により本反応系において分子内 1,2 水素移動を抑制するには不利である。今回の実験結果もこの報告を支持するものと考えられる。一方、鉄カルベン錯体はその安定性に加え、脱離によるオレフィン生成よりも挿入反応の方が遷移状態のエネルギー準位が低い⁶⁵)。すなわち、鉄カルベン錯体は脂肪族アミン存在下においても触媒活性が維持され、N-H 挿入反応が進行すると考えられた。

5節 スチゾロビニン酸の形式全合成

得られた N-H 挿入体におけるベンジルアミンのベンジル位を選択的に酸化する条件を検討した。酸化剤として tetrabutylhydroperoxide (TBHP) / I₂ を用いた反応では TLC 上にて目的物の生成を確認できたが、RuCl₃ を用いた場合に比べて多数のスポットがあり、複数の副反応の進行が示唆された⁷¹⁾。また、ピリジンを溶媒として TBHP / Zinc acetate [Zn(OAc)₂] または Iron(III) chloride (FeCl₃) を用いた反応を行ったが、いずれも収率は 10% 以下であった⁷²⁾。酸化剤として RuCl₃, NaIO₄ を用いて反応条件を検討したところ、収率 49% で化合物 **14** を得た^{73,74)}。



Scheme 45. Oxidation of benzylic position

生成物 **14** の ¹H NMR および COSY におけるフェニルプロピオン酸部のメチンプロトン (δ_{H} 4.75 1H m)、ベンジル位プロトン (δ_{H} 3.09 - 3.16, 2H m) ならびに ¹³C NMR におけるアミドカルボニル基由来のシグナル (δ_{C} 166.0 ppm) および HMBC における *m*-trifluoromethylphenyl 基の 2 つのオルト位の水素 (δ_{H} 8.00 ppm (1H, s) and 7.72 ppm (1H, d, $J = 6.0$ Hz)) とアミドカルボニル炭素の相関は、目的物の構造を強く支持していた (Fig. 3)。

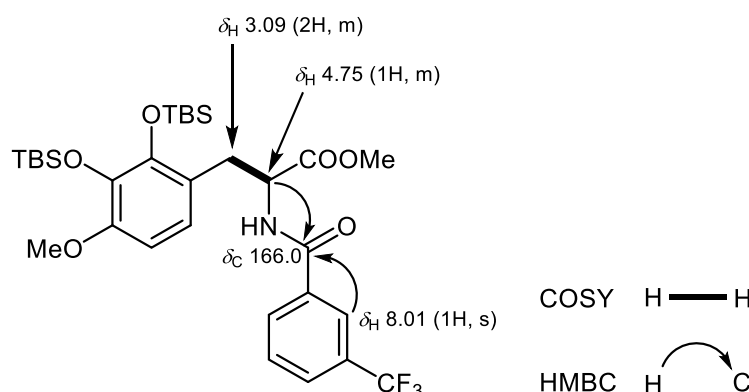
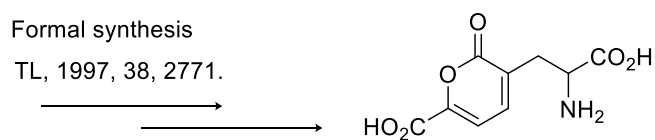
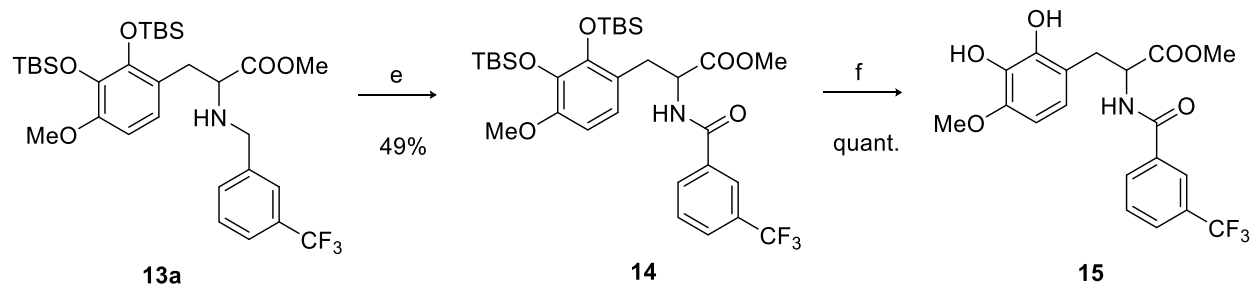


Fig. 3. Structure elucidation of amide **9**.

COSY: correlation spectroscopy; HMBC: heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy.

最後に、酸化体 **14** の TBS 基を tetrabutylammonium fluoride (TBAF)により脱保護し、Baldwin らの報告にあるスチズロビン酸の前駆体 **15** を化合物 **6** より 9 工程、収率 16% で合成することに成功した (Scheme 46)。



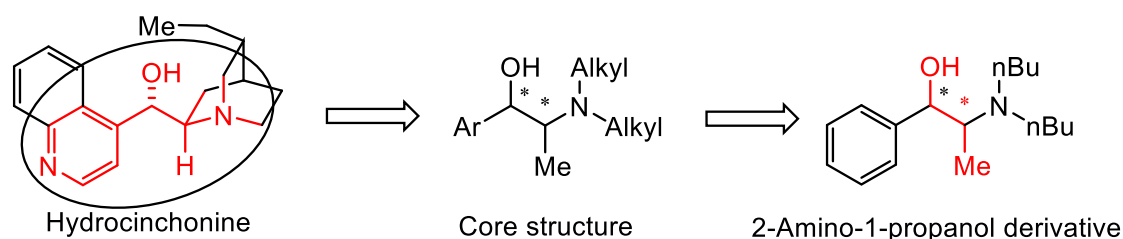
e) RuCl_3 , NaIO_4 , CCl_4 , MeCN , H_2O , rt f) TBAF, AcOH , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$

Scheme 46. Formal total synthesis of Stizolobinic acid was accomplished *via* N–H insertion reaction.

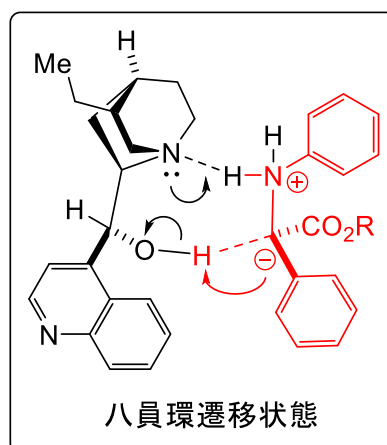
結 語

本論文は、C-N 結合形成の手法の一つである金属カルベン錯体を用いた N-H 挿入反応について、ロジウムカルベン錯体と有機触媒の併用系における不斉誘起反応機構の解明、および新規 N-H 挿入反応の開発とアミノ酸誘導体合成への応用を目的として遂行した研究について論述したものである。

第 1 章では、不斉誘起反応機構の解明のため、N-H 挿入反応における不斉誘起の発現に必要な有機触媒のコア構造の探索を行った。その結果、シンコナルカロイドを協働触媒として用いたロジウムカルベン錯体の不斉 N-H 挿入反応について詳細に検討を行い、シンコナルカロイドの構造に含まれるキラルな 2-アミノ-1-フェニルプロパノール構造が、不斉誘起に重要な部分構造であることを明らかにした（下図参照）。

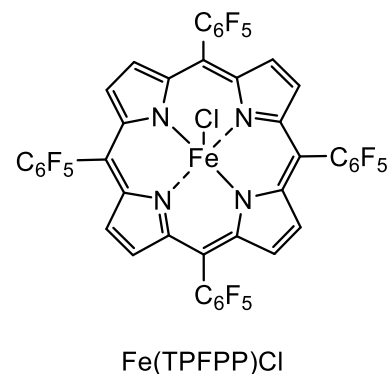


さらに、2-アミノ-1-フェニルプロパノール誘導体におけるヒドロキシ基が不斉誘起に必須であることも明らかとなったことから、本反応機構として提唱している八員環遷移状態モデルの仮説を支持することができた（下図参照）。

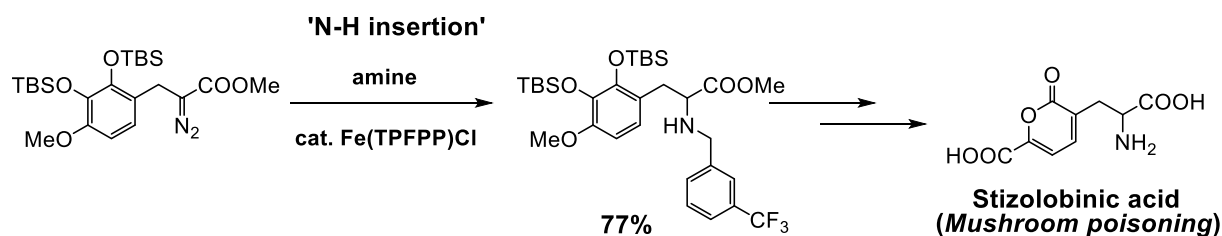


今後の課題として、より高い不斉収率を得るための有効な立体空間をもつ 2-アミノ-1-フェニルプロパノール型有機触媒の設計および合成が挙げられるが、以上の結果は、シンコナルカロイドの構造に基づく新規不斉誘起能をもつ触媒のデザイン・合成に大きく寄与するものである。

第2章では、N-H挿入反応における大きな課題の一つである、窒素源となる化合物の適用範囲の拡充を目的として有用な触媒の探索を行った。その結果、これまで困難とされてきた脂肪族アミンとジアゾフェニルプロピオネートの金属カルベノイドを経る N-H 挿入反応について、鉄ポルフィリン錯体である Fe(TPFPP)Cl (右図参照) が有用であることを世界で初めて明らかにした。本法は脂肪族アミンを用いた反応と分子内 1,2-水素移動の抑制という現在のカルベン N-H 挿入反応の課題を克服した方法である。



さらに、この N-H 挿入反応を鍵工程として、キノコ毒成分であるスチゾロビニン酸の前駆体全合成にも適用することに成功し、グラムスケールの大量合成にも適用可能であった (下図参照)。



ドクササコ

Clitocybe acromelalga

(出典: 山形県衛生研究所)

鉄ポルフィリン錯体を用いた不斉反応の開発が今後の大きな課題であるが、脂肪族アミンの汎用性を考慮すると、1,2-水素移動による副生成物を伴うことなく所望の N-H 挿入反応が進行する鉄ポルフィリン錯体を見出したことの意義は大きい。

アルカロイドに代表される含窒素化合物は強力な生物活性を有することが多く、そのためそれらをシード化合物として医薬品に応用された例も数多く存在することから、含窒素化合物の化学合成法の探索研究は医薬品開発においても重要な課題である。以上のことより、本研究により得られた結果は、医薬品開発を目指した合成研究の発展に資するものと考えられる。

Experimental Section

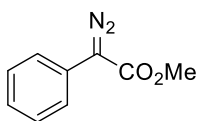
General

Melting points were determined with a Yanagimoto micromelting point apparatus and are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX600 (600 MHz) or JEOL JNM-ECX500 (500 MHz) spectrometers. Chemical shifts are reported relative to internal standard (tetramethylsilane; δ_{H} 0.00, CDCl_3 ; δ_{H} 7.26). Data are presented as follows: chemical shift (δ , ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, hept = heptet, sept = septet, m = multiplet, br = broad), coupling constant, integration and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded on JEOL JNM-ECX600 (150 MHz) or JEOL JNM-ECX500 (125 MHz) spectrometers. The following internal reference was used: CDCl_3 (δ 77.0). Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 digital polarimeter at the sodium D line (589 nm). Electron impact (EI) mass analyses and fast atom bombardment (FAB) mass analyses were carried out with a JEOL JMS-GCMATE. Electrospray ionization (ESI) mass analyses were carried out with a Waters Xevo G2-S Q-Tof. Column chromatography was carried out on Wakogel C-200 (100–200 mesh) or Kanto Silica gel 60N (63–210 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was carried out using Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ plates with visualization by ultraviolet light ($\lambda = 254$ nm), anisaldehyde stain solution or phosphomolybdic acid stain solution. Reagents and solvents were purified by standard means.

HPLC analyses were performed on a Shimadzu LC-10AD and SPD-10A (detector $\lambda = 254$ nm). Chiral separation were performed using a Daicel Chemical Industries Chiralcel OD-H, OJ-H Chiralpak AD-H, AS-H column. Retention time (t_{R}) and peak ratios were determined with a System Instruments Co., Ltd. Chromatocorder 21. Reagents and solvents were purified by standard means or used as received unless otherwise noted. Dehydrated CH_2Cl_2 , toluene, and *o*-xylene were purchased from Kanto Chemical Co. Inc. $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ $\text{Rh}_2(\text{R-PTTL})_4$ were purchased from TCI. TpCu and $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ were prepared by published procedures^{29,75}. Other catalysts and reagents were purchased from TCI or Sigma-Aldrich. Cinchona alkaloids: Dihydrocinchonine was purchased from Aldrich. Cinchonine, cinchonidine, quinine, quinidine and β -isocupreidine were purchased from TCI.

第 1 章

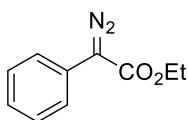
Typical Procedure for Preparation of α -Diazophenylacetates: Preparation of Methyl phenyldiazoacetate (**1a**).



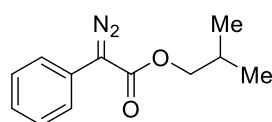
This compound was prepared according to the protocol reported by Davies.⁷⁶⁾ To a solution of methyl phenylacetate (2.25 g, 15.0 mmol) and *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide (4.0 g, 16.7 mmol) in MeCN (25 mL) at 0 °C was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.7 mL, 18.0 mmol) dropwise. The mixture was stirred at rt for 5 h under Ar atmosphere. The orange-colored reaction mixture was partitioned between Et₂O (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed successively with 10% NaOH aq. (50 mL), water (2 x 50 mL) and brine (50 mL), and dried over anhyd. Na₂SO₄. Filtration and evaporation gave crude product, which was purified by column chromatography (50 g of silica gel, hexane/EtOAc = 20:1 as an eluent) to provide **3a** (2.2 g, 82%) as an orange oil. It was identical to the material described in literature.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.18 (tt, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.38 (tt, J = 1.0, 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.48 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH).

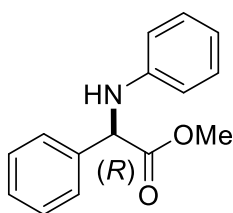
Ethyl phenyldiazoacetate (1b)⁷⁷⁾. Yield 50%; an orange oil, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 7.18 (tt, J = 1.4, 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.38 (tt, J = 1.4, 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.49 (dd, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, ArH).



Isobutyl phenyldiazoacetate (1c). Yield 77%; an orange needle, R_f = 0.70 (hexane/EtOAc = 8:1); mp 39–40 °C (hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 2.01 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H, OCH₂CH), 7.18 (tt, J = 1.1, 7.2 Hz, 1H, ArH) 7.37–7.40 (m, 2H, ArH), 7.48–7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 19.0 (2 x CH₃), 27.9 (CH), 70.9 (CH₂), 123.9 (2 x CH), 125.6 (C), 125.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 165.2 (C); HRMS (EI) calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂ (M⁺) 218.1055, found 218.1058



Typical Procedure for Intermolecular N–H Insertion Reactions Using Rh₂(TPA)₄ and **1a** (Table 1): Preparation of (*R*)-Methyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (**5a**) from **3a** using Rh₂(TPA)₄ and β -aminoalcohol **2a** (Table 1, entry 7).



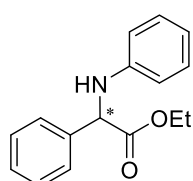
A mixture of **1a** (35 mg, 0.20 mmol) and aniline (22 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added to a solution of Rh₂(TPA)₄ (2.8 mg, 2.0 x 10⁻³ mmol, 1 mol%) and **1a** (1.1 mg, 4.0 x 10⁻³ mmol, 2 mol%) in CH₂Cl₂ (1 mL) over 10 seconds at room temperature. After 3 h of stirring at the same temperature, the whole was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (15g of silica gel, hexane/EtOAc = 15:1 as an eluent) to afford (*R*)-**5a** (47 mg, 99%, 51% ee) as a colorless needle.

(*R*)-**5a**⁷⁷⁾: R_f = 0.32 (hexane/EtOAc = 8:1); δ 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.08 (d, J =

5.8 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.71 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.49 (m, 2H, ArH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 52.8 (CH₃), 60.7 (CH), 113.3 (2 x CH), 118.1 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.6 (C), 145.9 (C), 172.3 (C).

The enantiomeric excess of **5a** was determined to be 51% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD–H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 9.0 min (major), 10.0 (minor).

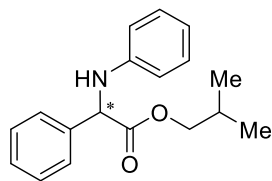
Ethyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (5b)⁷⁸ (Table 2, entry 2). Yield 94%; a colorless needle; *R*_f = 0.52



(hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5b** was determined to be 43% by chiral HPLC: using Daicel Chiralcel OJ–H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 16.3 min (minor), 17.4 (major).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 4.13 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.23 (dq, *J* = 7.2, 10.7 Hz, 1H, one of CH₂CH₃), 4.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.06 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.71 (m, 1H, ArH), 7.11–7.13 (m, 2H, ArH), 7.29–7.31 (m, 1H, ArH), 7.34–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH).

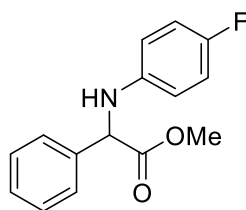
Isobutyl 2-phenyl-2-(phenylamino)acetate (5c). Yield 90%; a colorless needle; *R*_f = 0.58 (hexane/EtOAc =



8:1); The enantiomeric excess of **5c** was determined to be 42% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD–H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 7.9 min (minor), 8.9 (major).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.87 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 3.89 (dd, *J* = 6.5, 10.7 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 3.93 (d, 1H, *J* = 6.5, 10.7 Hz, 1H, one of CO₂CH₂CH), 5.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH), 5.07 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, ArCHCO₂), 6.56 (m, 2H, ArH), 6.68–6.70 (m, 1H, ArH), 7.10–7.13 (m, 2H, ArH), 7.28–7.31 (m, 1H, ArH), 7.33–7.36 (m, 2H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (2 x CH₃), 27.7 (CH), 60.8 (CH), 71.7 (CH₂), 113.4 (2 x CH), 118.0 (CH), 127.2 (2 x CH), 128.2 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.9 (C), 146.0 (C), 171.8 (C); IR (KBr) ν 3404, 1725, 1607, 1509 cm⁻¹; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₁NO₂ (M⁺) 283.1572, found 283.1577; Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NO₂: C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94. Found: C, 76.32; H, 7.56; N, 4.88.

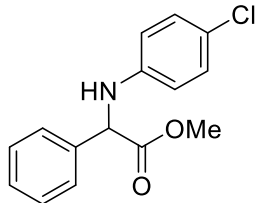
Methyl 2-(4-fluorophenyl)-2-(phenylamino)acetate (5d)⁷⁹. Yield 90%; a colorless needle; *R*_f = 0.38



(hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5d** was determined to be 40% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD–H; hexane/ⁱPrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; *t*_R = 11.8 min (minor), 13.1 (major).

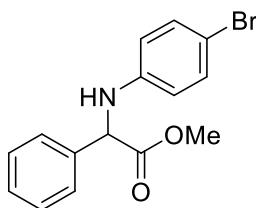
A colorless needle; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.84 (brs, 1H, NH), 5.01 (s, 1H, ArCHCO₂), 6.49 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.82 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.29–7.33 (m, 1H, ArH), 7.34–7.38 (m, 2H, ArH), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(phenylamino)acetate (5e)⁸⁰. Yield 94%; a colorless needle; $R_f = 0.43$ (hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5e** was determined to be 45% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 11.8$ min (minor), 13.1 (major).



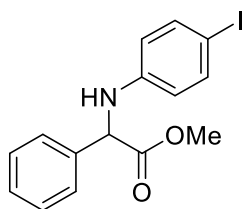
A colorless needle; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.02 (brs, 1H, NH), 5.03 (s, 1H, ArCHCO₂), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.29–7.38 (m, 3H, ArH), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-bromophenyl)-2-(phenylamino)acetate (5f)⁷⁹. Yield 94%; a colorless needle; $R_f = 0.39$ (hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5f** was determined to be 45% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 12.9$ min (minor), 14.1 (major).



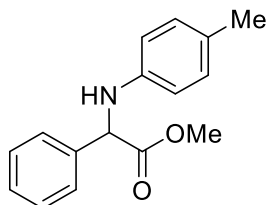
A colorless needle; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.02 (s, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, ArCHCO₂), 6.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.29–7.38 (m, 3H, ArH), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH).

Methyl 2-(4-iodophenyl)-2-(phenylamino)acetate (5g)⁸¹. Yield 93%; a colorless needle; $R_f = 0.45$ (hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5g** was determined to be 41% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 14.5$ min (minor), 15.3 (major).



A colorless needle; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.02 (s, 1H, ArCHCO₂), 5.04 (brs, 1H, NH), 6.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.28–7.36 (m, 5H, ArH), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH).

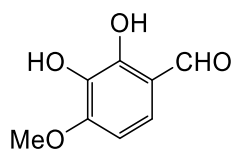
Methyl 2-(4-methylphenyl)-2-(phenylamino)acetate (5h)⁷⁹. Yield 95%; a colorless needle; $R_f = 0.42$ (hexane/EtOAc = 8:1); The enantiomeric excess of **5h** was determined to be 40% by chiral HPLC: using Daicel Chiralpak AD-H; hexane/*i*PrOH = 9:1 as an eluent; flow rate = 1.0 mL/min; detector: ultraviolet absorption at 254 nm; $t_R = 10.7$ min (minor), 12.5 (major).



A colorless needle; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.19 (s, 3H, ArCH₃), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.81 (brs, 1H, NH), 5.05 (s, 1H, ArCHCO₂), 6.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H).

第 2 章

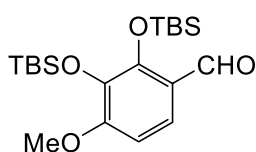
2,3-Dihydroxy-4-methoxybenzaldehyde (7)⁵⁷⁾ To a solution of 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde (25 g, 130



mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) at 0 °C was added boron trichloride (260 mL of a 1 M solution in CH₂Cl₂, 260 mmol) dropwise slowly. The mixture was stirred at room temperature (rt) for 16 h under Ar atmosphere. To the reaction mixture was then added saturated NaHCO₃ aq.; the resulting mixture was stirred for 30 min, and its pH was

rendered acidic with 1 M HCl. The organic layer was separated from the aqueous one, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and filtered. After the solvent was evaporated *in vacuo*, the crude product was purified by column chromatography (100 g of silica gel, CHCl₃ : CH₃OH = 40 : 1 as an eluent) to provide **7** (19 g, 87%) as a yellow solid. The properties of this solid were identical to those described in the literature. mp: 115–116 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ_H 3.99 (s, 3H, OCH₃), 5.54 (s, 1H, OH), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 9.76 (s, 1H, CHO), 11.12 (s, 1H, OH).

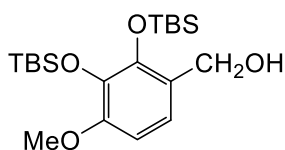
2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxybenzaldehyde (8) To a well-stirred solution of **7** (1.7 g, 10



mmol) in anhydrous dimethylformamide (50 mL) at 0 °C was added imidazole (2.0 g, 30 mmol) under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 10 min. Subsequently, *tert*-butyldimethylsilyl chloride (4.5 g, 30 mmol) was added in portions.

The reaction mixture was stirred for 12 h, and, subsequently, H₂O (20 mL) was added to it. The organic layer was separated from the aqueous phase, which was extracted with ethyl acetate (EtOAc, 2 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and their solvent evaporated *in vacuo* to yield the crude product, which was purified by column chromatography (50 g of silica gel, hexane : EtOAc = 20 : 1 as an eluent) to afford **8** (3.3 g, 83%) as a colorless solid. The properties of this solid were identical to those described in the literature. mp: 55–56 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.15 (12H, s, 2 x Si-(CH₃)₂), 0.99 (9H, s, Si-C(CH₃)₃), 1.05 (9H, s, Si-C(CH₃)₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 10.23 (s, 1H, CHO).

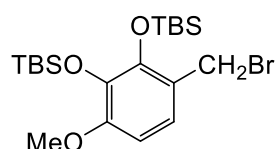
{2,3-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxyphenyl}methanol (9) To a stirred solution of **8** (2.1 g, 5.3



mmol) in anhydrous ethanol (20 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (1.8 g, 5.3 mmol) in portions. The reaction mixture was stirred for 30 min at rt, and the reaction was quenched by the cautious addition of H₂O (10 mL). Solvents were removed *in vacuo*, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. The filtrated organic solvents were evaporated *in vacuo*, and the crude product thus obtained was purified by column chromatography (50 g of silica

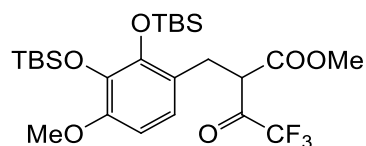
gel, hexane : EtOAc = 20 : 1 as an eluent) to provide **9** (1.7 g, 87%) as a colorless solid. The properties of this solid were identical to those described in the literature. mp: 75–76 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.09 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.13 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH).

{[3-(Bromomethyl)-6-methoxy-1,2-phenylene]bis(oxy)}bis(*tert*-butyldimethylsilane) (10**)⁸²⁾** To a well-



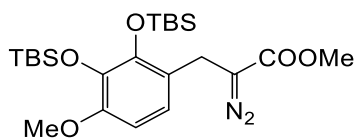
stirred solution of **9** (2.4 g, 6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (50 mL) at 0 °C was added PBr₃ (0.6 mL, 6.6 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 h at 0 °C under Ar atmosphere; H₂O (20 mL) was then added to it. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. Compound **10** (2.7 g, 5.9 mmol, quantitative yield) was obtained as a tan-colored solid, which needed no further purification. mp: 78–79 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.11 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.13 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.07 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (s, 2H, CH₂Br), 6.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH).

Methyl 2-{2,3-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxybenzyl}-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoate (11**)**



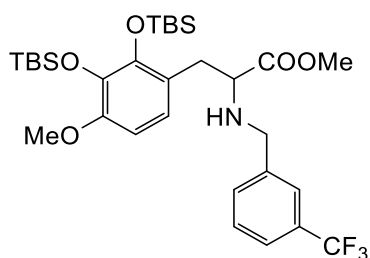
Sodium *tert*-butoxide (1.0 g, 10 mmol) dissolved in toluene (20 mL) was cooled to 0 °C, and methyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (1.5 g, 9 mmol) was added dropwise. After the addition was complete, a solution of **10** (2.7 g, 6 mmol) in toluene (10 mL) was added. After the reaction mixture was stirred at rt for 15 h under Ar atmosphere, 1 M HCl aq. (10 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. The organic solvents were evaporated to dryness, and the crude product was purified by column chromatography (20 g of silica gel, hexane : EtOAc = 15 : 1 as an eluent) to provide **11** (1.3 g, 71%) as a colorless oil. *R*_f = 0.35 (hexane : EtOAc = 6 : 1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (s, 3H, Si-CH₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.10 (s, 3H, Si-CH₃), 0.14 (s, 3H, Si-CH₃), 0.96 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.99 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 3.10 (dd, *J* = 9.0, 14.4 Hz, 1H, CH₂), 3.23 (dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz, 1H, CH₂), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.32 (dd, *J* = 6.6, 8.4 Hz, 1H, CH), 6.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ -4.2 (CH₃), -3.7 (2x CH₃), -3.3 (CH₃), 18.4 (3 x CH₃), 18.8 (3 x CH₃), 26.1 (C), 26.2 (C), 26.3 (CH₂), 30.4 (CH), 52.8 (CH₃), 55.0 (CH₃), 104.9 (CH), 121.0 (CH), 122.3 (C), 137.3 (C), 145.7 (C), 152.0 (C), 167.3 (C), 171.3 (C), 186.5 (q, *J* = 144 Hz, CF₃); high-resolution mass spectrometry (HRMS) electron ionization (EI) calcd for C₂₅H₄₁F₃NO₆Si₂ [M+Na]⁺ 605.2554, found 605.2553.

Methyl 3-{2,3-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxyphenyl}-2-diazopropanoate (**12**)

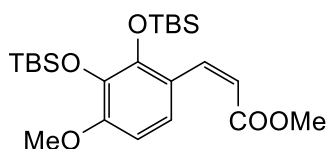


To a solution of **11** (900 mg, 1.6 mmol) and methanesulfonyl azide (290 mg, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (365 mg, 2.4 mmol) in CH₂Cl₂ dropwise. The obtained mixture was stirred at rt for 5 h under Ar atmosphere. The orange-colored reaction mixture was partitioned between CH₂Cl₂ (100 mL) and water (50 mL). The organic layer was washed in succession with 10% NaOH aq. (50 mL), water (2 x 50 mL), and brine (50 mL), and dried over anhydrous Na₂SO₄. Filtration and evaporation yielded the crude product, which was purified by column chromatography (20 g of silica gel, hexane : EtOAc = 20 : 1 as an eluent) to provide **12** (710 mg, 92%) as a yellow solid. R_f = 0.50 (toluene : diethyl ether = 20 : 1); mp 91–92 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.07 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.12 (s, 6H, Si-(CH₃)₂), 0.97 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.00 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ -3.8 (2 x CH₃), -3.4 (2 x CH₃), 18.5 (3 x CH₃), 18.8 (3 x CH₃), 24.1 (CH₂), 26.2 (C), 26.3 (C), 52.0 (CH₃), 55.0 (CH₃), 105.1 (CH), 121.3 (C), 121.6 (CH), 137.2 (C), 145.8 (C), 151.7 (C), 168.0 (C), 171.2 (C); HRMS (EI) calcd for C₂₃H₄₀N₂O₅Si₂ [M+Na]⁺ 503.2373, found 503.2375.

Typical procedure for the N–H insertion reaction (Table 1, entry 7) to produce methyl-3-{2,3-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxyphenyl}-2-{[3-(trifluoromethyl)benzyl]amino}propanoate (13a**) and methyl (*Z*)-3-{2,3-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxyphenyl}acrylate (**13b**)** A mixture of **12** (24 mg, 0.05 mmol) and *m*-trifluoromethyl benzylamine (9.6 mg, 0.055 mmol) in toluene (1 mL) was added to a solution of Fe(TPFPP)Cl (2.7 mg, 2.5 μmol, 5 mol%) in toluene (1 mL). The obtained solution was warmed to 80 °C. After stirring for 8 h at the same temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography (15 g of silica gel, hexane : EtOAc = 15 : 1 as an eluent) to afford **13a** (24 mg, 77%) as a brown oil and **13b** (3.1 mg, 14%) as a colorless solid.

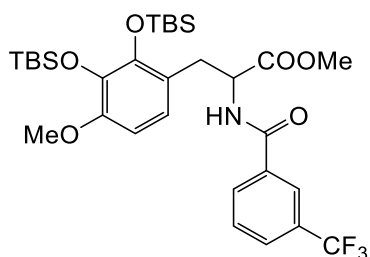


13a: R_f = 0.35 (toluene : diethyl ether = 20 : 1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (s, 3H, Si-CH₃), 0.05 (s, 3H, Si-CH₃), 0.10 (s, 3H, Si-CH₃), 0.14 (s, 3H, Si-CH₃), 0.95 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.00 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 2.76 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH₂), 2.98 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂), 3.54 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.50–3.59 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CH), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.35–7.41 (m, 2H, ArH), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.49 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ -4.1 (CH₃), -4.0 (CH₃), -3.5 (CH₃), -3.1 (CH₃), 18.5 (3 x CH₃), 18.8 (3 x CH₃), 26.2 (C), 26.3 (C), 35.1 (CH₂), 51.3 (CH₂), 51.8 (CH₃), 55.0 (CH₃), 61.5 (CH), 104.7 (CH), 122.1 (CH), 122.3 (C), 123.4 (CH), 123.9 (C), 125.1 (CH), 128.7 (CH), 130.5 (q, *J* = 127 Hz, CF₃), 131.7 (CH), 137.1 (C), 140.9 (C), 146.0 (C), 151.4 (C), 175.5 (C); HRMS (EI) calcd for C₃₁H₄₈F₃NO₅Si₂ [M+H]⁺ 628.3105, found 628.3104.



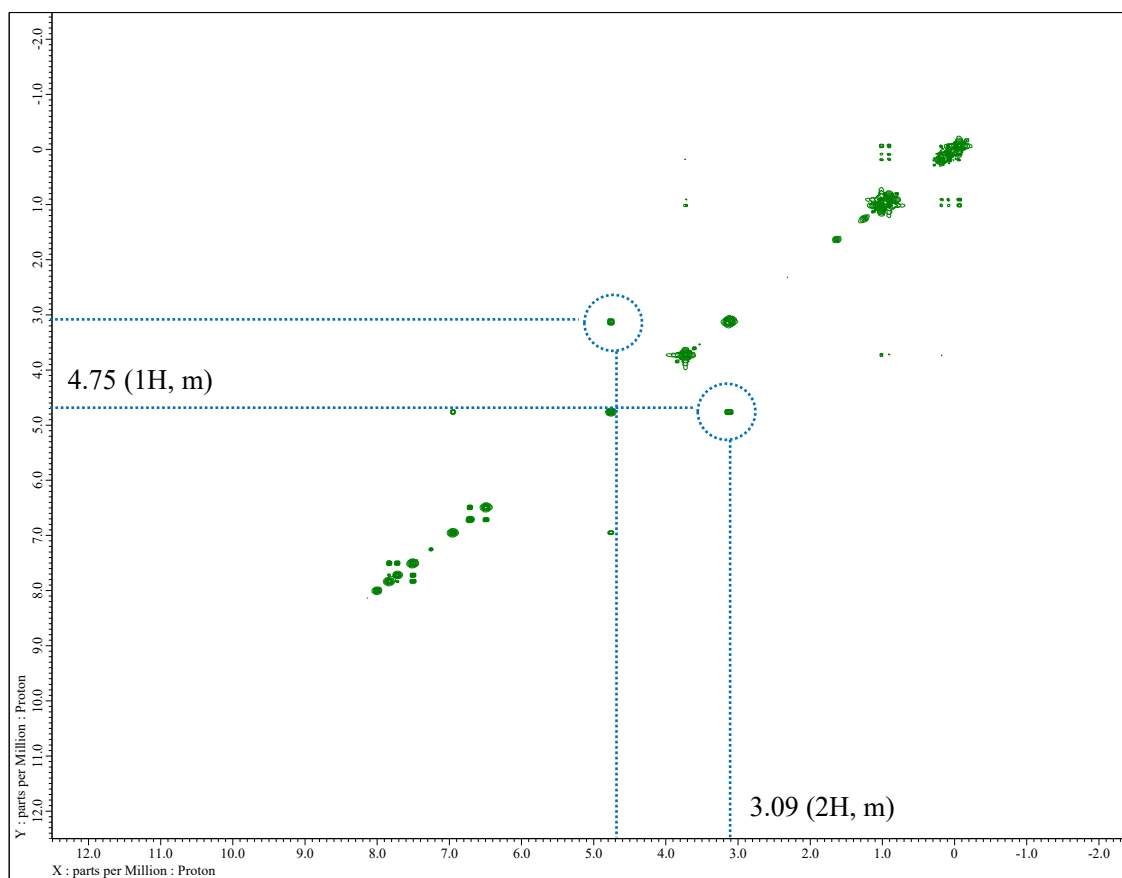
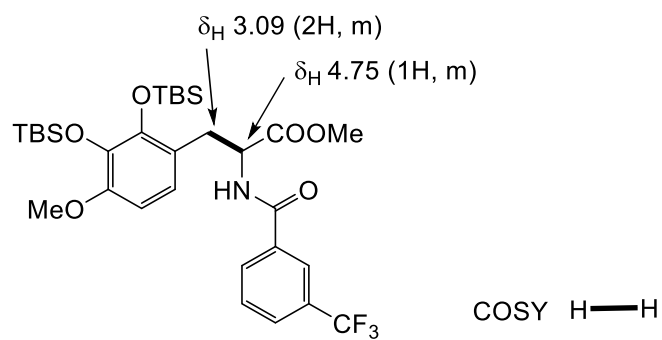
13b: R_f = 0.55 (toluene : diethyl ether = 20 : 1); mp: 85–86 °C; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 0.10 (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.99 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ -3.8 (2 x CH_3), -3.5 (2 x CH_3), 18.6 (3 x CH_3), 18.8 (3 x CH_3), 26.2 (C), 26.3 (C), 51.2 (CH_3), 55.0 (CH_3), 104.3 (CH), 116.6 (CH), 121.6 (C), 123.2 (CH), 136.5 (CH), 141.2 (C), 146.6 (C), 153.3 (C), 167.1 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.2312, found 475.2314.

Methyl 3-{2,3-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methoxyphenyl}-2-[3-(trifluoromethyl)benzamido]-propanoate (14)

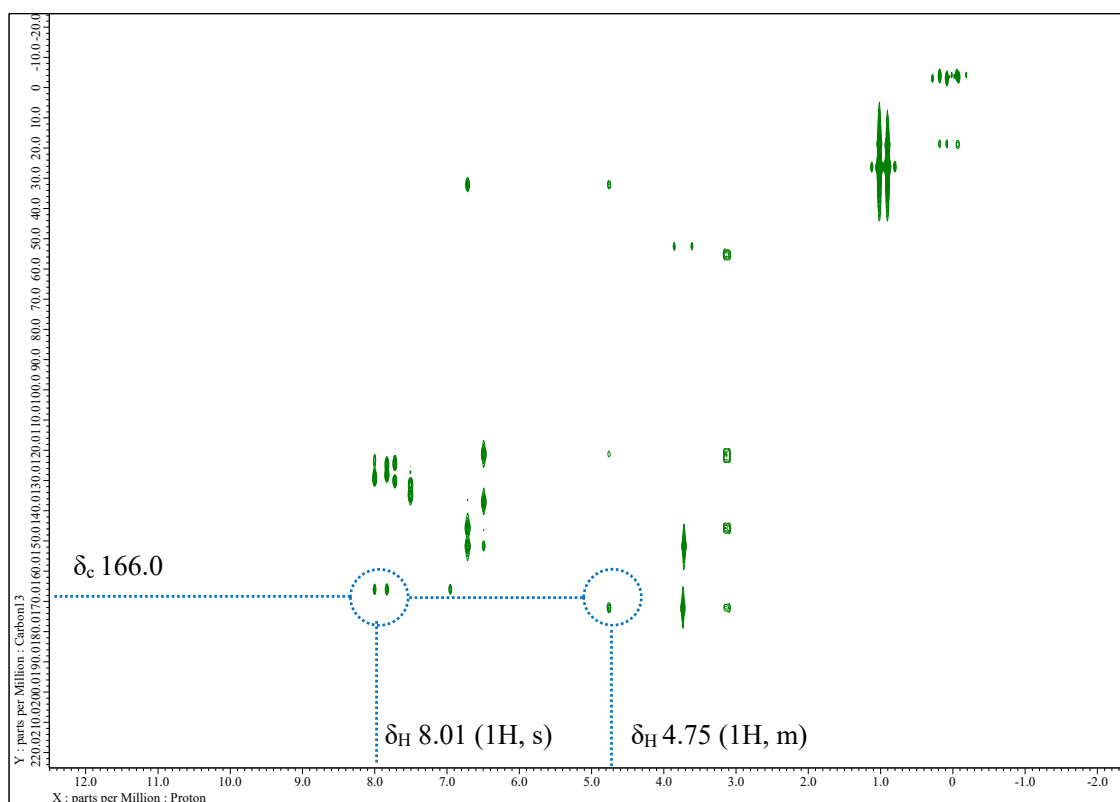
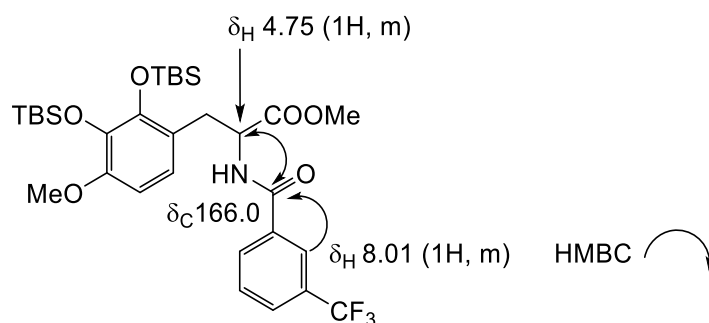


RuCl_3 (0.4 mg, 0.2 μmol) and NaIO_4 (34 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of **13a** (13 mg, 0.02 mmol) in EtOAc (1 mL), and H_2O (3 mL). The resulting mixture was vigorously stirred at rt until disappearance of the starting material. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and filtered. The organic solvents were evaporated to dryness, and the obtained crude product was purified by column chromatography (50 g of silica gel, hexane : EtOAc = 6 : 1 as an eluent) to provide **14** (6.5 mg, 49%) as a colorless oil. R_f = 0.33 (hexane : EtOAc = 4 : 1); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ -0.07 (s, 3H, $\text{Si}-\text{CH}_3$), -0.04 (s, 3H, $\text{Si}-\text{CH}_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}-\text{CH}_3$), 0.19 (s, 3H, $\text{Si}-\text{CH}_3$), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.09–3.16 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.75–4.80 (m, 1H, CH), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H, NH), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ -4.1 (CH_3), -3.8 (CH_3), -3.5 (CH_3), -3.1 (CH_3), 18.6 (3 x CH_3), 18.8 (3 x CH_3), 26.2 (C), 26.3 (C), 32.1 (CH_2), 52.4 (CH_3), 55.0 (CH_3), 55.2 (CH), 105.6 (CH), 121.2 (CH), 122.2 (C), 122.8 (C), 124.6 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 131.2 (q, J = 132 Hz, CF_3), 135.0 (C), 137.1 (C), 145.8 (C), 151.6 (C), 166.0 (C), 172.1 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 664.2714, found 664.2714.

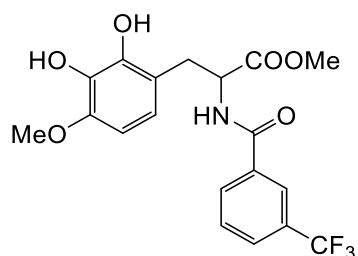
NMR COSY spectrum of **14**



NMR HMBC spectrum of **14**



Methyl 3-(2,3-dihydroxy-4-methoxyphenyl)-2-[3-(trifluoromethyl)benzamido]propanoate (15)



To a solution of **14** (6.4 mg, 0.01 mmol) in THF (5 mL) and acetic acid (1 mL) at 0 °C was added tetrabutyl ammonium fluoride 1 M in THF (0.02 mmol). The obtained mixture was stirred at 0 °C for 1 min, before being concentrated *in vacuo*. The obtained crude product was purified by column chromatography (15 g of silica gel, CHCl₃ : CH₃OH = 40 : 1 as an eluent) to afford **15** (4.1 mg, quant.) as a colorless oil. $R_f = 0.31$ (CHCl₃ : CH₃OH = 20 : 1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.17–3.26 (m, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.84–4.88 (m, 1H, CH), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, NH), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H,

ArH); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 31.8 (CH_2), 52.6 (CH_3), 54.7 (CH_3), 56.1 (CH), 103.4 (CH), 116.0 (C), 121.4 (CH), 124.4 (C), 124.4 (C), 128.3(CH) 129.2(CH), 130.4 (CH), 130.8 (q, $J = 127$ Hz, CF_3), 132.7 (CH), 134.7 (C), 142.3 (C), 146.5 (C), 166.1 (C), 172.2 (C); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 436.0984, found 436.0984.

参考文献

1. 吉川雅之：生薬学・天然物化学，化学同人
2. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629.
3. (a) 木崎昌弘：サリドマイドの光と影：from tragedy to promise. 血液フロンティア，**2003**年7月号 pp. 9–10 (b) Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760. (c) Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, *J. Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 753.
4. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
5. Gillingham, D.; Na, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918.
6. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
7. Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
8. Paulissen, R.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 607.
9. (a) Lama, L. D.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4233. (b) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.
10. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. 2014. 7.03
11. a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109.
12. a) Saito, H.; Oishi, H.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3887. (b) Minami, K.; Saito, H.; Tsutsui, H.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1483.
13. a) Liao, K.; Pickel, T. C.; Boyarskikh, V.; Becsa, J.; Musav, D. G.; Davies, H. M. L.* *Nature* **2017**, *551*, 609–613.
b) Liao, K.; Negretti, S.; Musaev, D. G.; Bacsa, J.; Davies, H. M. L. *Nature* **2016**, *533*, 230.
(c) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.
(d) Goto, T.; Takeda, K.; Shimada, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Shiro, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6803.
14. García, C. F.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1465.
15. Buck, R. T.; Moody, C. J.; Pepper, A. G. *ARKIVOC* **2002**, No. viii, 16.
16. Zhu, Y.; Liu, X.; Dong, S.; Zhou, Y.; Li, W.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1636.
17. Liang, Y.; Zhou, H.; Yu, Z. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783.
18. Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q. –L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
19. Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
20. Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
21. (a) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Knong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Zhang, X. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968. (b) Crispino, G. A.; Jeong, K. S.; Kolb, H. C.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3785. (c) Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448.
22. (a) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263. (b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.;

- Mungall, W. S.; Schroder, G.; Shapless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
23. Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, *8*, 1229.
24. Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725.
25. Linus, S.; Filippo, S.; Darren, D. J. *Chemical Science* **2012**, *3*, 942.
26. Saito, H.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Anada, M.; Hashimoto, S.; Takabatake, T.; Miyairi, S.; *Heterocycles*, **2010**, *81*, 1149.
27. Dexter, H. L.; Williams, H. E. L.; Lewis, W.; Moody, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3069.
28. Kono, M.; Harada, S.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1395.
29. Li, M. –L.; Yu, J. –H.; Li, Y. –H.; Zhu, S. –F.; Zhou, Q. –L. *Science* **2019**, 366, 990.
30. Deng, Q. –H.; Xu, H. –W.; Yuen, A. W. –H.; Xu, Z. –J.; Che, C –M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1530.
31. Zhu, Z.; Espenson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9901.
32. Morilla, M. E.; Díaz–Requejo, M. M.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenkob, S.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 2998.
33. Abu –Elfotouh, A. –M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4750.
34. Zotto, A. D.; Baratta, W.; Rigo, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, *11*, 3079.
35. Ma, C.; Xing, D.; Zhai, C.; Che, J.; Liu, S.; Wang, J.; Hu, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6140.
36. Ma, C.; Chen, J.; Xing, D.; Sheng, Y.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2854.
37. Baumann, L. K.; Mbuvi, H. M.; Du, G.; Woo, L. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 3995.
38. Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3995.
39. Aviv, I.; Gross, Z. *Chem. Commun.* **2006**, 4477.
40. Tanbouza, N.; Keipour, H.; Oliver, T. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 31241.
41. Damiano, C.; Sonzini, P.; Gallo, E. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 4867.
42. Baratta, W.; Zotto, A. D.; Herdtweck, E.; Vuano, S.; Rigo, P. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 6729.
43. Loskutova, N. L.; Shvydkiy, N. V.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin D. S.; *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, *867*, 86.
44. Zhu, S. –F.; Zhou, Q. –L. *National Science Review*, **2014**, *1*, 580.
45. Hattori, S.; Komamine, A. *Nature* **1959**, *183*, 1116.
46. Fushiya, S.; Sato, S.; Nozoe, S. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2337.
47. Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfune, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4807.
48. Saito, K.; Komamine, A. *J. Biosci.* **1976**, *31*, 15.
49. Minami, T.; Matsumura, S.; Nishizawa, M.; Sasaguri, Y.; Hamanaka, N.; Ito, S. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *142*, 679.
50. Soen, M.; Minami, T.; Tatsumi, S.; Mabuchi, T.; Furuta, K.; Maeda, M.; Suzuki, M.; Ito, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *575*, 75.
51. Omoto, H.; Matsumura, S.; Kitano, M.; Miyazaki, S.; Minami, T.; Ito, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *760*, 42.
52. Ishida, M.; Shinozaki, H. *Brain Res.* **1988**, *473*, 193.

53. Ishida, M.; Shinozaki, H. *Brain Res.* **1988**, *451*, 353.
54. Senoh, S.; Imamoto, S.; Maeno, Y.; Yamashita, K.; Matsui, M.; Tokuyama, T.; Sakan, T.; Komamine, A.; Hattori, S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *46*, 3437.
55. Baldwin, J. E.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6575.
56. Baldwin, J. E.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2771.
57. Kaisalo, L.; Latvala, A.; Hase, T. *Synthetic Commun.* **1986**, *16*, 645.
58. Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663.
59. Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959.
60. DeAngelis, A.; Panish, R.; Fox, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 115.
61. Minami, K.; Saito, H.; Tsutsui, H.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1483.
62. Cobb, J. E.; Blanchard, S. G.; Boswell, E. G.; Brown, K. K.; Charifson, P. S.; Cooper, J. P.; Collins, J. L.; Dezube, M.; Henke, B. R.; Hull—Ryde, E. A.; Lake, D. H.; Lenhard, J. M.; Oliver, W., Jr.; Oplinger, J.; Pentti, M.; Parks, D. J.; Plunket, K. D.; Tong, W.—Q. *N. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5055.
63. Baratta, W.; Herrmann, W. A.; Kratzer, R. M. Rigo. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 3664.
64. Wang, H.—X.; Wan, Q.; Low, K.—H.; Zhou, C.—Y.; Huang, J.—S.; Zhang, J.—L.; Che, C.—M. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 2243.
65. Griffin, J. R.; Wendell, C. I.; Garwin, J. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13624.
66. Sharon, D. A.; Mallick, D.; Wang, B.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9597.
67. Liu, Y.; Xu, W.; Zhang, J.; Fuller, W.; Schulz, C. E.; Li, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5023.
68. Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.
69. Caballero, A.; Diaz—Requejo, M. M.; Fructos, M. R.; Olmos, A.; Urbano, J.; Perez, P. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295.
70. Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162.
71. Chen, C.; Liu, W.; Zhou, P.; Liu, H.; *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 20394.
72. Wu, X.—F.; Bheeter, C. B.; Neuman—H.; Dixneufb, P. H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12237.
73. Lee, J. S.; Cao, H.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5820.
74. Florea, C. A.; Hirtopceanu, A.; Stavarache, C.; Petride, H. J. *J. Serb. Chem. Soc.* **2017**, *82*, 627.
75. Guptill, D. M.; Cohen, C. M.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6120.
76. Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R.; Romines, K. R.; Baum, J. S., *Org. Synth.* **1991**, *70*, 93.
77. Yu, W.—Y.; Tsoi, Y.—T.; Zhou, Z. Y.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469.
78. Saito, H.; Morita, D.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6662.
79. Xu, X.; Li, C.; Tao, Z.; Pan, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3341.
80. Bachu, P.; Zhu, C.; Akiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 3977.
81. Huang, W.—S.; Xu, Z.; Yang, K.—F.; Chen, L.; Zheng, Z.—J.; Xu, L.—W. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 46455. (2015).
82. Shirali, A.; Sriram, M.; Hall, J. J.; Nguyen, B. L.; Guddneppanavar, R.; Hadimani, M. B.; Ackley, F.; Siles, R.; Jelinek, C. J.; Arthasery, P.; Brown, R. C.; Murrell, V. L.; McMordie, A.; Sharma, S.; Chaplin, D. J.; Pinney, K. G. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 414.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻くださいました日本大学薬学部 内山武人教授に深く感謝いたします。

有益なるご助言を数多く賜りました日本大学薬学部 宮入伸一教授 三宅宗晴准教授、齋藤弘明専任講師に心から感謝いたします。

筆者の研究に対し、終始的確なご助言を下さいました山形県衛生研究所 水田克巳所長、中島克則理化学部長、山形県置賜総合支庁生活衛生室 本間弘樹室長、山形県庁薬務感染症対策室 阿部英明室長、山形県薬剤師会 佐田厚史常務理事に深謝いたします。

本論文を審査して頂きました日本大学薬学部 鳥山正晴教授、飯島洋教授に心より感謝いたします。

各種機器分析を行っていただきました日本大学薬学部機器分析センター 目鳥幸一博士に感謝いたします。

あらゆる面で私を支えてくれた妻 安友美をはじめ家族に心から感謝いたします。

2020年 秋