

9. 高分子担持型二核金属錯体の創出と不斉触媒反応の開発

橋本 俊一

Key words : 二核ロジウム(II)錯体,
不溶性高分子担持錯体, エナンチオ選択的反応,
分子内 C-H 挿入反応,
カルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応

北海道大学 大学院薬学研究院

緒言

優れた反応性・不斉識別能と触媒回転能を兼ね備えた不斉触媒の創出を機軸とした触媒的不斉合成反応の開発は、精密有機合成化学における最も重要かつ挑戦的な研究課題の一つである。私達はこれまで、*N*-フタロイルアミノ酸を架橋配位子として組み込んだ Rh(II) 錯体を基盤とする不斉カルベン反応の開発に取り組んできた。なかでも、*N*-フタロイル-*tert*-ロイシナートを組み込んだ Rh₂(*S*-PTTL)₄ は各種ジアゾ基質の分子内 C-H 挿入反応において極めて高い不斉収率を示す¹⁾。また、Rh₂(*S*-PTTL)₄ のフタルイミド基の水素原子をハロゲン原子で置換した Rh₂(*S*-TFPTTL)₄ および Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ を創出することで、シリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応²⁾ およびカルボニルイリドの不斉付加環化反応³⁾ において良好な収率および不斉収率を得ることに成功している。

ところで、ロジウムは極めて高価な金属であるため、触媒の回収と再利用は極めて重要な課題となる。Doyle, Davies らは彼らの開発した不斉 Rh(II) 錯体の固相への担持を試みているが、これらの錯体の反応性・選択性は母型錯体より低下し、再利用回数は数回程度であった。市販の高分子樹脂上に担持した配位子と不斉 Rh(II) 錯体の配位子交換を経る従来の担持法は、未反応のリンカーや配位子が Rh(II) カルベン中間体と反応し、触媒の性能を低下させる一因となっている可能性がある。さらに従来法では、触媒の担持が樹脂表面付近に集中しやすく、樹脂内部へ拡散したジアゾ基質が反応出来ないという問題点を抱えている。この問題に対する解決策として、単量体金属錯体の共重合により、未反応のリンカーや配位子が存在しない高分子担持型金属錯体を調製する方法が挙げられる。二つ以上の配位子を修飾した単量体を用いた場合には、共重合により得られる高分子が Rh(II) 錯体を介して架橋され、母型錯体の不斉空間が損なわれる可能性がある。そこで本研究では、四つの架橋配位子のうち一つの配位子を選択的に修飾した単量体 Rh(II) 錯体の共重合による不溶性高分子担持型 Rh(II) 触媒の合成を起点として、実践的不斉合成プロセスの開発に着手した。

方法、結果および考察

1. 不溶性高分子担持型 Rh(II) 錯体の創製と不斉カルベン反応および不斉ナイトレン反応への適用

四つの架橋配位子のうち一つの配位子のフタルイミド基だけに末端スチリル基を持つリンカーを組み込んだ単量体 Rh(II) 錯体 **2a,b** を調製し、スチレン (**1**) および架橋剤 **3** との懸濁共重合反応を行うことで不溶性高分子担持型 Rh(II) 錯体 **4a,b** を合成した (Fig. 1)^{4,5)}。高分子担持錯体の組成は、元素分析および誘導結合プラズマ原子発光分析 (ICP-AES) によるロジウム含有量から、いずれも共重合反応に使用した単量体の混合比を反映していることが判明した。また、X 線分析機付走査型電子顕微鏡 (EDS-SEM) によってロジウムの分布を測定した結果、今回の担持法によって従来法では困難であった高分子樹脂に均一に分散した触媒部位をもつ固相触媒を調製できることが分かった。錯体 **4a** は α -ジアゾ- β -ケトエステルの芳香環 C-H 挿入反応において母型錯体 Rh₂(*S*-PTTL)₄ と同程度の収率および不斉収率を示し、100 回の繰り返し使用が可能であった。この結果は、今回の担持法が錯体の不斉反応場に殆ど影響を与えていないことを示している。

次に、均一系触媒反応では錯体の回収・再利用が困難な反応系に錯体 **4a** を適用し、この課題の克服を図った。Rh₂(*S*-PTTL)₄ を用いた α -メトキシカルボニル- α -ジアゾアセトアミド **5** の分子内不斉 C-H 挿入反応は、カルバベネム合成

中間体に容易に変換可能な二環性 β -ラクタム **6** を不斉収率 92% で与える (Table 1, entry 1)⁶。しかし、わずかに生じる副生成物が錯体に配位して触媒活性を低下させるため、反応完結には 5 mol % の触媒量が必要であり触媒の回収率も

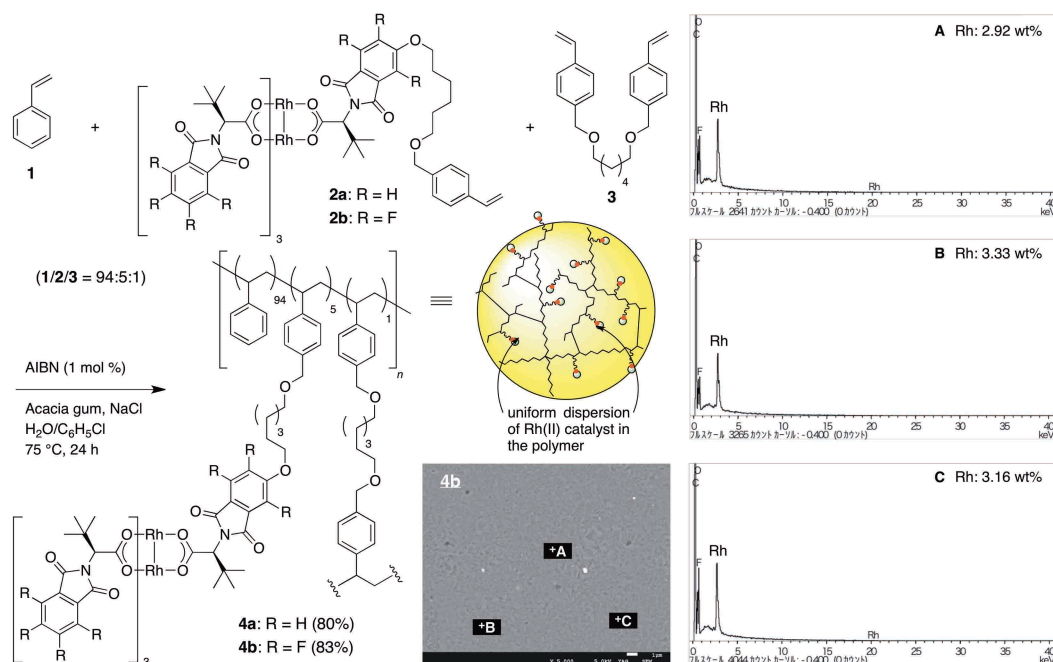


Fig. 1. Immobilization of chiral dirhodium(II) complexes.

大変低いものであった。錯体 **4a** を用いて反応を行った場合、均一系と同等の不斉収率で **6** が生成した (entry 2)。また、回収した **4a** に配位した副生成物は各種有機溶媒で洗浄することで容易に除去することができた。実際、固相触媒の再利用を検討したところ不斉収率を損なうことなく **4a** は 15 回の繰り返し使用が可能であった (entries 3-5)。

Table 1. Rhodium(II)-catalyzed enantioselective C-H insertion of α -diazoacetamide **5**

entry	Rh(II) catalyst	cycle	time, h	yield, %	ee, % ^a
1 ^b	Rh ₂ (S-PTTL) ₄	—	0.25	91	92
2 ^c	4a	1	2	90	95
3 ^c	4a	5	2	87	95
4 ^c	4a	10	2	86	94
5	4a	15	2	81	94

^aDetermined by HPLC. ^bChem. Commun. 1998, 1517. 5 mol % of Rh₂(S-PTTL)₄ was used. ^cCatalyst was reused after washing with each of MeOH, THF and EtOAc.

続いて、全てのフタルイミド基の水素原子をフッ素原子で置換した不溶性高分子担持型 Rh(II) 錯体 **4b** を用いて、(2-ニトロフェニルスルホニルイミノ)フェニルヨードイナン (**8**) をナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテル **7** の不斉アミノ化反応を検討した (Table 2)。Rh₂(S-TFPTTL)₄ よりも反応時間は延長したものの、固相触媒 **4b** は -20 °C で使用可能であり、母型錯体と同等のエナンチオ選択性 (92% ee) で α -アミノケトン **9** が得られた (entries 1 and 2)。ところで、ナイトレン前駆体 **9** は各種有機溶媒にほとんど溶解しない固体である (Fig. 2)。固体が共存する反応系に固相

触媒を適用した場合，固体同士の接触により担体が摩耗するため触媒の回収が困難となり，一般に数回の再利用に留まっているのが現状である．自由度の高い架橋構造をもつ **4b** は摩耗に強く，収率，不斉収率を損なうことなく 20 回の繰り返し使用が可能であった．以上の結果は，固相 Rh(II) 錯体を用いたアミノ化反応の初めての例である．

Table 2. Enantioselective amination of silyl enol ether **7** catalyzed by Rh(II) complexes

$\text{Ph}-\text{C}(\text{OSiEt}_3)=\text{C}(\text{Me})-\text{CH}_2 + \text{NsN=IPh} \xrightarrow[2. \text{aq TFA}]{1. \text{Rh(II) catalyst, CH}_2\text{Cl}_2, -20^\circ\text{C}}$
 $\text{Ph}-\text{CH}(\text{Me})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{NHNs}$

7 (1.1 eq) **8** **9**
Z:E = 96:4 *Ns* = 2-NO₂C₆H₄SO₂

entry	Rh(II) catalyst	mol %	cycle	time, h	yield, %	ee, %
1	Rh ₂ (<i>S</i> -TFPTTL) ₄	2	–	3.5	93	94
2	4b	5	1	20	94	92
3	4b	5	10	30	94	88
4	4b	5	15	48	95	89
5	4b	5	20	72	95	91

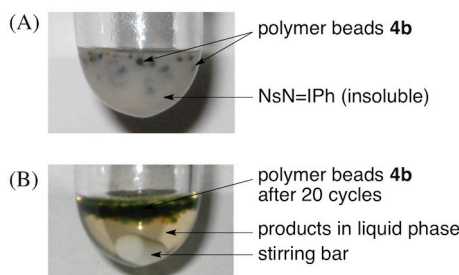


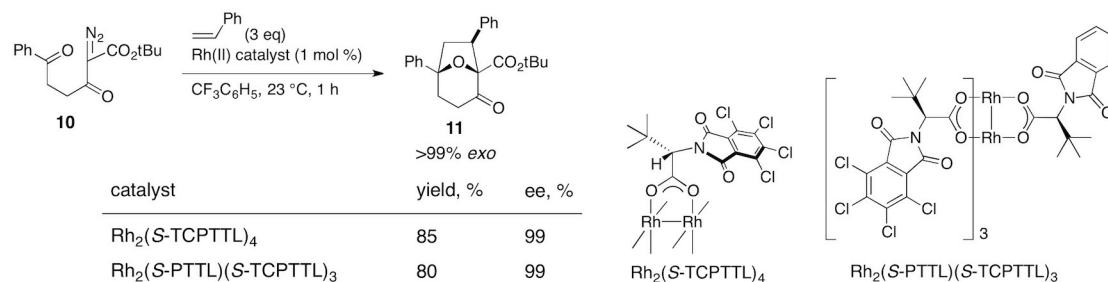
Fig. 2. Photographs of the Rh(II) catalyst **4b** .

A) immediately after addition of NsN=IPh (**8**). B) after 72 h of stirring (Table 2, entry 5).

2. 固相 Rh(II) 錯体充填型フローリアクターを用いたカルボニリドの不斉 1,3-双極付加環化反応

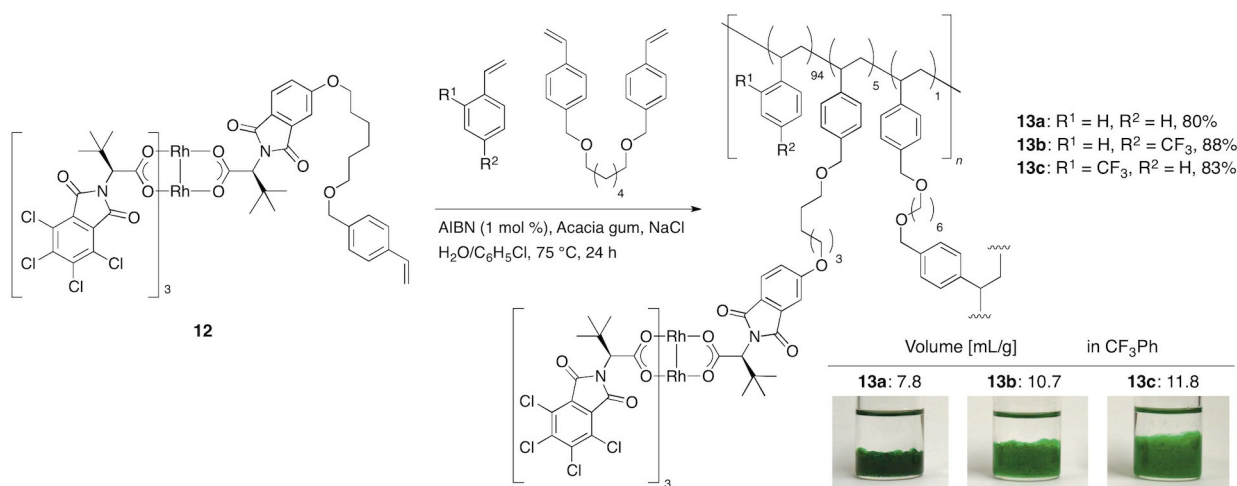
単量体 Rh₂(*S*-TFPTTL)₄ 誘導体 **2b** の合成を踏襲し，単量体 Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ 誘導体の合成を検討したが，代替配位子を調製することはできなかった．幸運にも，Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ の四つの架橋配位子のうち一つの配位子のフタルイミド基の水素原子を塩素原子で置換していない Rh₂(*S*-PTTL)(*S*-TCPTTL)₃ が， α -ジアゾ- β -ケトエステル **10** をカルボニリド前駆体，スチレン (**1**) を求双極子剤とする逆電子要請型不斉付加環化反応において母型錯体と同等のエンアンチオ選択性を示し，両錯体が類似した不斉反応場をもつことが判明した (Table 3)⁷.

Table 3. Enantioselective cycloaddition of 2-diazo-3,6-diketoester **10** with styrene (**1**)



上記知見を基に *N*-4-ヒドロキシフタロイル-*(S)*-*tert*-ロイシン⁴⁾から単量体 **12** を合成し、共重合反応を行うことで固相 Rh(II) 錯体 **13a-c** を調製した (Scheme 1). トリフルオロメチル基を組み込んだ **13b** および **13c** は、カルボニリドの不斉 1,3-双極付加環化反応の溶媒として用いるベンゾトリフルオリドに対し **13a** よりも高い膨潤性を示した.

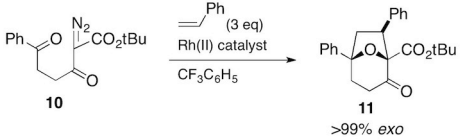
調製した固相 Rh(II) 錯体の性能を評価するため、 α -ジアゾ- β -ケトエステル **10** とスチレン (**1**) との付加環化反応に **13a-c** を適用したところ、いずれも極めて高いエナンチオ選択性 (99% ee) で付加環化体 **11** が生成した (Table 4). ベンゾトリフルオリドに対して優れた膨潤性を示す **13b** や **13c** を用いた場合、**13a** を用いるよりも良好な収率で **12** が得られた (entries 1-3). 以上の結果は、固相 Rh(II) 錯体を用いたカルボニリドの 1,3-双極付加環化反応の初めての例である. ところで、環境負荷低減に資する次世代合成プロセスとしてマイクロリアクターやフローリアクターに代表される微細な管内で反応を行う合成技術が近年注目を集めている. これらの合成プロセスでは、基質に対する見かけ上の触媒量が増加することから、収率や選択性がしばしば向上することが知られている. そこで、管径 11 mm、管長 80



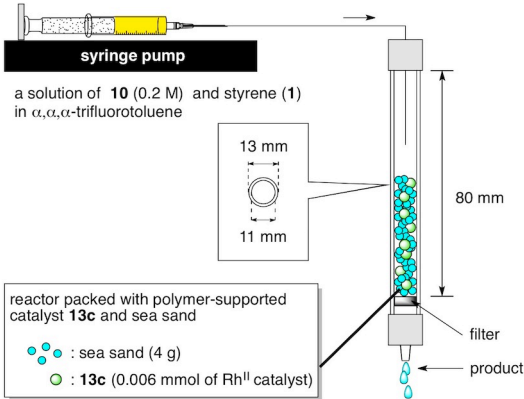
Scheme 1. Preparation of polymer-supported complexes **13a-c**.

mm の反応容器に錯体 **13c** と海砂を充填したフローリアクターに **10** と **1** のベンゾトリフルオリド溶液を流速 0.5 mL/h で注入したところ、期待通り良好な収率で **11** を得ることができた (entry 4). 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) による反応残渣への金属ロジウム の浸出は 2.1 ppm であり、これは反応に使用した錯体の 0.013% に相当する. また、本フローリアクターは 60 時間の連続使用に耐えることが判明した (entry 5).

Table 4. Enantioselective cycloaddition of 2-diazo-3,6-diketoester **10** with styrene (**1**) catalyzed by polymer-supported Rh(II) complexes



10 → **11**
>99% *exo*



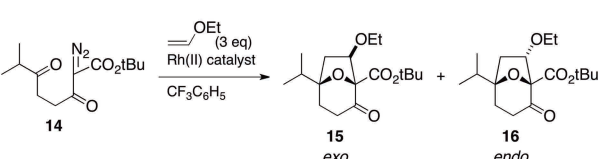
reactor packed with polymer-supported catalyst **13c** and sea sand
● : sea sand (4 g)
● : **13c** (0.006 mmol of Rh^{II} catalyst)

entry	catalyst	mol %	time, h	yield, %	ee, % ^a
1	13a	3	3	56	99
2	13b	3	3	64	99
3	13c	3	3	69	99
4	flow reactor with 13c	3	2	80	99
5	flow reactor with 13c	0.1	60	78	99

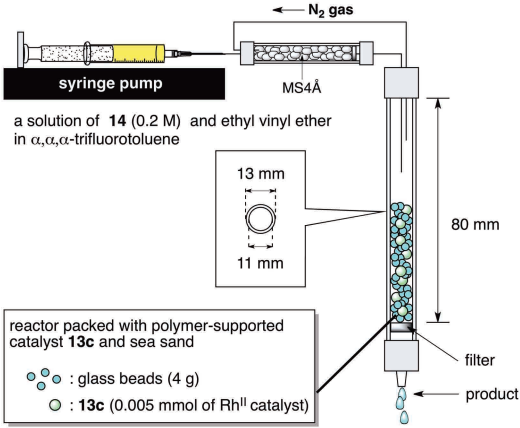
^aDetermined by HPLC.

最近私達は、カルボニリドとビニルエーテルの付加環化反応により、腎臓がん細胞に対して選択的かつ極めて強力な増殖阻害活性を示すエンゲレリン A 合成中間体である付加環化体が良好な収率かつ不斉収率 95%で得られることを見出している⁸⁾。そこで、生物活性化合物に至る不斉合成プロセスへの応用を志向して、固相 Rh(II) 錯体充填型フローリアクターの本反応系への適用を検討した (Table 5)。MS4Å を充填したガラス管を反応容器に連結したフローリアクターを用いて流速を検討したところ、反応中に生じる窒素ガスを利用することで加圧ポンプを用いることなく最大 10 mL/h で基質を流すことができた (entries 1-3)。本合成プロセスでは、基質を連続して加えることで小スケールでの反応条件をそのまま大量合成に適用することができる。27 mg の固相 Rh(II) 錯体に対して、少なくとも 6.7 g の α -ジアゾ- β -ケトエステル **14** を連続して処理することが可能であり、ろ液を再結晶するだけで光学的に純粋な付加環化体 **15** が得られた (entry 4)。以上の結果は、固相 Rh(II) 錯体をフローシステムに適用した初めての例である。

Table 5. Enantioselective carbonyl ylide cycloaddition under continuous flow conditions



14 → **15** (*exo*) + **16** (*endo*)



reactor packed with polymer-supported catalyst **13c** and sea sand
● : glass beads (4 g)
● : **13c** (0.005 mmol of Rh^{II} catalyst)

entry	mol %	flow rate	time, h	15/16	cycloadduct 16	
					yield, %	ee, %
1	0.5	2.5	2	85:15	66	93
2	0.5	5	1	84:16	70	94
3	0.5	10	0.5	83:17	70	95
4	0.02	10	12.5	79:21	63 ^a	>99 ^a

^aAfter recrystallization.

以上、不溶性高分子担持型 Rh(II) 錯体が母型錯体の不斉空間を保持しつつ、均一系錯体と同程度の反応性を示すことが分かった。また各種有機溶媒に対する優れた膨潤性を示し、繰り返し使用に十分耐える物理的強度を持つことが明らかになった。また、固相触媒 **13c** はフローシステムにも応用可能であり、 α -ジアゾ- β -ケトエステルをカルボニリド前駆体、アルキンやスチレンを求双極子剤とする逆電子要請型不斉 1,3-双極付加環化反応を機軸とする含酸素多環式化合物のグラムスケール合成を行うことができた。今後、各種ジアゾ基質を用いた各種カルベン反応を機軸とする有用生物活性物質の不斉合成プロセスへの不溶性高分子担持型 Rh(II) 錯体の適用を展開したい。

共同研究者

本研究の共同研究者は、穴田仁洋准教授と竹田幸司博士である。最後に、本研究に対しご援助いただきました上原記念生命科学財団に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 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.*, **56** : 1397-1400, 2015.
- 2) Anada, M., Tanaka, M., Washio, T., Yamawaki, M., Abe, T. & Hashimoto, S. : Catalytic enantioselective amination of silyl enol ethers using chiral dirhodium(II) carboxylates: Asymmetric formal synthesis of (-)-metazocine. *Org. Lett.*, **9** : 4559-4562, 2007.
- 3) Shimada, N., Anada, M., Nakamura, S., Nambu, H., Tsutsui, H. & Hashimoto, S. : Catalytic enantioselective intermolecular cycloaddition of 2-diazo-3,6-diketoester-derived carbonyl ylides with alkynes and styrenes using chiral dirhodium(II) carboxylates. *Org. Lett.*, **10** : 3603-3606, 2008.
- 4) Takeda, K., Oohara, T., Anada, M., Nambu, H. & Hashimoto, S. : A polymer-supported chiral dirhodium(II) complex: Highly durable and recyclable catalyst for asymmetric intramolecular C-H insertion reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49** : 6979-6983, 2010.
- 5) Oohara, T., Nambu, H., Anada, M., Takeda, K. & Hashimoto, S. : A polymer-supported chiral fluorinated dirhodium(II) complex for asymmetric amination of silyl enol ethers. *Adv. Synth. Catal.*, **354** : 2331-2338, 2012.
- 6) Anada, M., Watanabe, N. & Hashimoto, S. : Highly enantioselective construction of the key azetidin-2-ones for the synthesis of carbapenem antibiotics *via* intramolecular C-H insertion reaction of α -methoxycarbonyl- α -diazoacetamides catalysed by chiral dirhodium(II) carboxylates. *Chem. Commun.*, 1517-1518, 1998.
- 7) Takeda, K., Oohara, T., Shimada, N., Nambu, H. & Hashimoto, S. : Continuous flow system with a polymer-supported dirhodium(II) catalyst: application to enantioselective carbonyl ylide cycloaddition reactions. *Chem. Eur. J.*, **17** : 13992-13998, 2011.
- 8) Hanari, T., Shimada, N., Kurosaki, Y., Thrimurtulu, N., Nambu, H., Anada, M. & Hashimoto, S. : Asymmetric total synthesis of (-)-englerin A through catalytic diastereo- and enantioselective carbonyl ylide cycloaddition. *Chem. Eur. J.*, **21** : 11671-11676, 2015.