

二核ロジウム(II)錯体および有機分子触媒の共触媒系を利用した不斉反応の新展開

齋藤弘明, 宮入伸一

日本大学薬学部 有機化学研究室

千葉県船橋市習志野台 7-7-1

E-mail: saito.hiroaki@nihon-u.ac.jp; miyairi.shinichi@nihon-u.ac.jp

1. 緒言

医薬品をはじめとする有用な生物活性を有する化合物の効率的供給法の確立は社会的ニーズである。特に、副作用回避の面から光学活性な物質の供給法の確立が強く望まれている。このような観点から、有機合成化学の分野においても実用的な光学活性物質合成法の開発が行われている。中でも、少量の不斉源から大量の光学活性物質を作り出す触媒的不斉合成は、最も実用に適した方法として学術的のみならず工業的にも重要性が増しており、国内外において精力的に研究が展開されている。触媒に着目すると、20世紀後半には酵素等の生体触媒に加えて、配位子をキラル源とした金属触媒が急速な発展を遂げた。21世紀を迎えるころを契機としてプロリンのように比較的小分子の有機化合物が反応の触媒として使われはじめ、最近では有機分子触媒(organocatalyst)という言葉が生体触媒、金属触媒に次ぐ第三の触媒として認知されている^{1,2)}。さらに、遷移金属触媒と有機分子触媒の併用による新たな展開(共触媒系不斉反応)も試みられている(**Fig. 1**)³⁻⁵⁾。

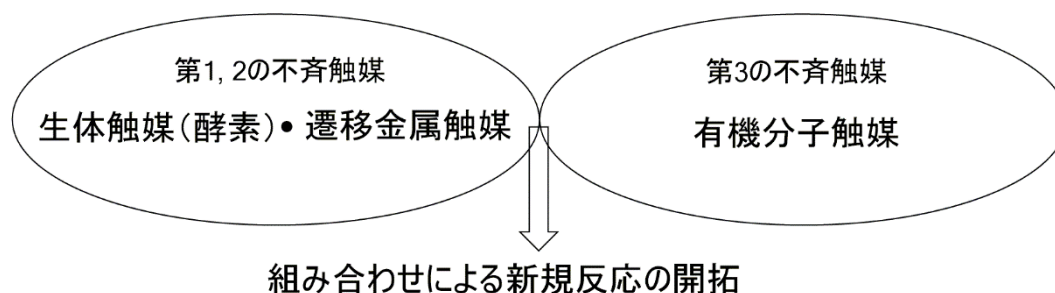


Fig. 1. 有機合成反応に用いられる不斉触媒の変遷

不斉触媒を用いた新たな結合の形成反応では、カルベノイド等を反応中間体とする炭素-炭素結合形成反応が精力的に検討されてきた。しかし、多くの生物活性分子においてはヘテロ原子が結合した炭素原子が不斉中心となっていることから、炭素-ヘテロ原子の不斉結合形成反応も重要な検討課題となっている⁶⁾。本総説では、炭素-ヘテロ原子結合形成に焦点を絞り、カルベンあるいはロジウム(II)カルベノイドを利用する共触媒系不斉反応について述べる^{7,8)}。二核ロジウム(II)錯体と有機分子を組み合わせることにより実現が困難とされていた反応例が報告されており、それらを概説する。

2. 二核ロジウム(II)錯体の構造および触媒機能⁷⁾

最も古い歴史を持つ二核ロジウム(II)の錯体は、酢酸ロジウム(II)錯体である。この錯体は、二つのロジウム原子が単結合で結ばれ、そのロジウムを核として四つの酢酸分子が配位した架橋構造体で、ランタン型構造と呼ばれる D_{4h} 対称性を持つユニークな構造体である (Fig. 2)。

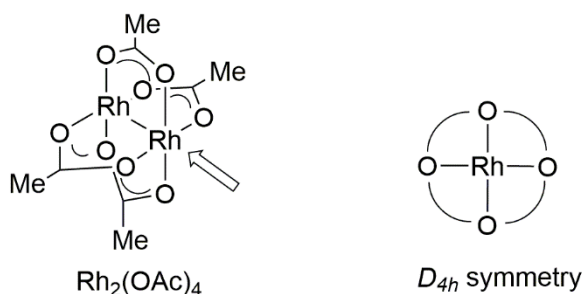


Fig. 2. 酢酸ロジウム(II): $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 錯体のランタン型構造

このロジウム(II)錯体はルイス酸性を示し、再結晶に用いたアルコールや水等のルイス塩基性の分子が配位する。配位位置は、Fig. 2 に矢印で示したアキシアル位であることから、このような配位子を軸配位子という。この軸配位子は減圧下で加熱することで一旦除去できるが、保存中に空気中の水分子が配位してしまうため軸配位子を持たないロジウム(II)錯体の合成は困難である。酢酸ロジウム(II)錯体は α -ジアゾカルボニル化合物を速やかに分解し、ロジウムカルベン錯体(ロジウムカルベノイド)を生成すると考えられている。カルベン錯体は Fischer 型と Schrock 型に大別されるが、前者が求電子性を示すのに対して後者は求核性を示す。ロジウムカルベン錯体は高い求電子性を特徴とする Fischer 型錯体であり、電子密度が高い炭素-水素結合やヘテロ原子と反応する。ヘテロ原子との反応の第一段階は原子上のローンペアとの反応であり、オニウムイリドを形成する。例えば窒素原子と反応するとアンモニウムイリド、酸素原子と反応するとオキシオニウムイリドを形成する。このオニウムイリドはエネルギー状態が高く、形成された後は 1,2-Stevens 転位や 2,3-シグマトロピー転位または双極子付加環化反応が起きる。

3. 有機分子触媒の開発

毒性回避の面から医薬品への金属原子の混入は好ましくない。そのため、医薬品供給を目的とする有機合成化学においては、通例最終工程の数段階前から金属触媒の使用は制限されている。一方、有機分子触媒は金属触媒に比べて毒性低減への工夫が可能であり、かつ製品からの除去も比較的容易である。そのような観点から、有機分子触媒の不斉誘起触媒としての利用が種々模索されている。代表的な有機分子触媒を Fig. 3 に示す。

不斉誘起活性を持つ有機分子触媒の先駆けは、Wiechert らが報告した L-プロリンであり、天然物のキラリティーの直接利用である⁹⁾。彼らは反応機構の考察において不斉誘起

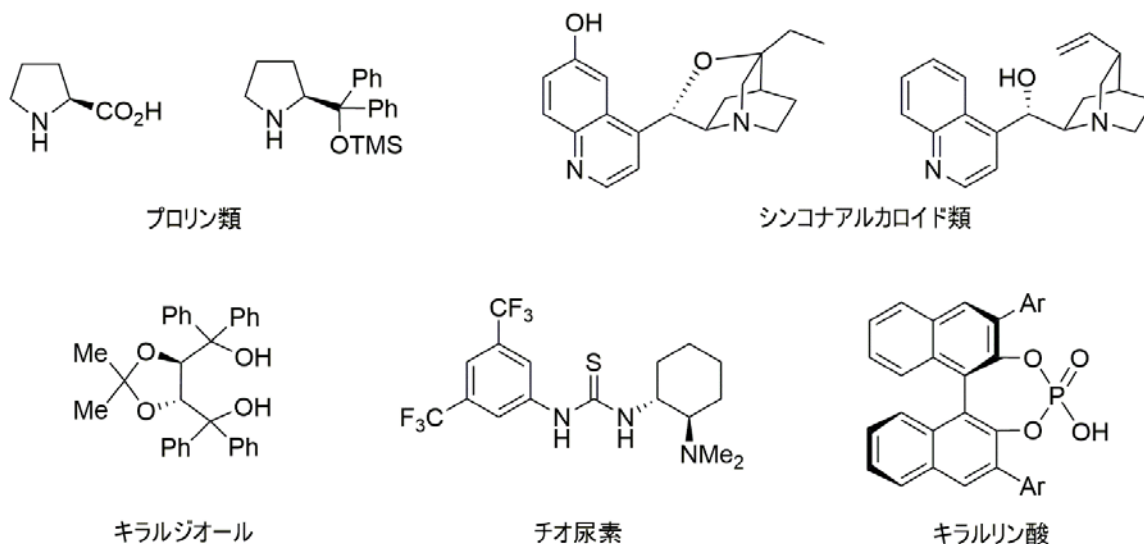
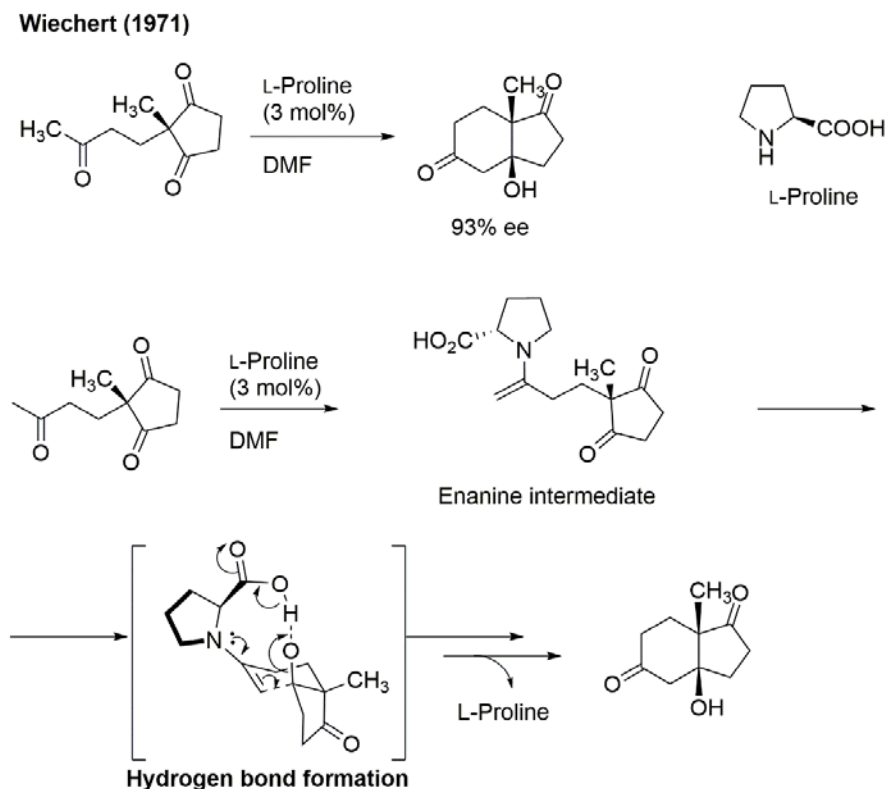


Fig. 3. 代表的なキラル有機分子触媒の構造

における水素結合の重要性を指摘している (**Scheme 1**)。すなわち、本反応の遷移状態において基質分子のカルボニル基とプロリンのカルボキシル基との間に形成される水素結合が反応の方向性を規定しているとするものである。しかし水素結合の結合力は、金属触媒が形成する配位結合のそれに比べて小さく、10分の1程度である。そのため、有機分子触媒が高い不斉誘起活性を獲得するためには金属錯体以上に立体効果の利用が必要不可欠である。



Scheme 1. L-プロリンを利用した不斉誘起反応の反応機構

有機分子触媒は、プロセス化学においても興味を持たれており、実際に Maruoka らが開発したキラルな相間移動触媒は非天然アミノ酸合成に応用されている²⁾。なお、いくつかの有機分子触媒は、既に試薬として販売されている。有機合成化学領域では、今後の発展が期待されている一分野である。

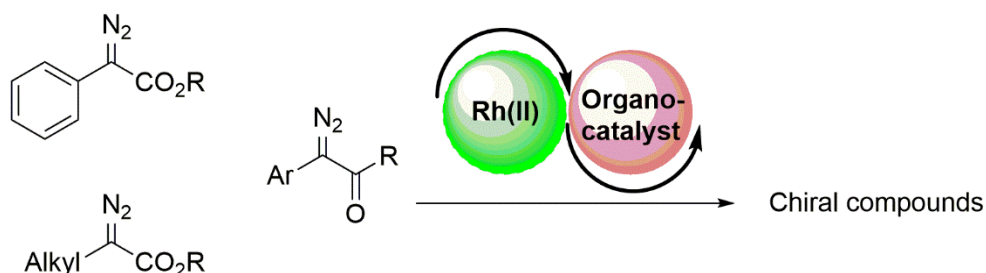
4. カルベンの不斉 N-H 挿入反応

生物活性を有する分子には窒素原子を持つものが多い。例えば、天然物すべてにおいて一分子当たりの窒素原子数は平均 0.7 個であるのに対して医薬品では一分子当たり 3.0 個に上昇することが報告されている¹⁰⁾。窒素原子を持つ生物活性分子がキラル分子として広範に見いだされることから、炭素-窒素結合を立体選択的に構築できる方法の開発は極めて重要である。炭素-窒素原子の構築法としては、カップリング反応とカルベノイドあるいはカルベンの窒素-水素結合への挿入反応が有力な方法論である。本総説では、後者の挿入反応について紹介する。

挿入反応に用いられるカルベン類は、遊離カルベンと金属原子に配位したカルベノイドに大別される。遊離カルベンは、 α -ジアゾカルボニル化合物の熱分解、光分解により生成する。またカルベノイドは、ロジウム(II)錯体や銅(I・II)錯体を使用して分解反応を行うとカルベンの金属錯体複合体(金属カルベノイド)が生成する。とりわけ、ロジウム(II)錯体を用いた報告は多い。カルベノイドを用いる N-H 挿入反応の有用性は、Merck 社のプロセス合成チームにより報告された β -ラクタム系抗生物質(+)-チエナマイシンの合成で示された¹¹⁾。一方、カルベノイドの不斉反応への応用については、キラルなロジウム(II)錯体を用いる不斉 N-H 挿入反応が McKervey らにより報告されている¹²⁾。この報告はキラルロジウム(II)錯体を用いる N-H 挿入反応で最高値のエナンチオ選択性を示したものであるが、45% ee に留まっていた。一方、キラルな銅触媒では 90% ee を超える極めて高いエナンチオ選択性で反応が進行することが最近報告されている¹³⁻¹⁵⁾。これらの報告では銅触媒の使用量が 5 mol %~10 mol %を必要とする。ロジウム(II)錯体は銅触媒と比較して触媒活性に優れており、一般には 1 mol %、特に高活性なものでは 0.001 mol %にまで触媒の使用量を低減しても良好な結果が得られることも報告されている¹⁶⁾。オニウムイリドを経るカルベン挿入反応の反応機構については、Yu らが DFT 計算等を駆使して詳細に検討している¹⁷⁾。それによると、反応中間体のオニウムイリドは、錯体中のロジウム(II)原子とは緩やかな結合を形成するがエネルギー的には解離状態に近いとの結果が示され、一方銅原子とは配位結合を形成して通常の共有結合に近い強い結合状態にあるとの結果となっている。この知見は、銅触媒の高い不斉制御能をよく説明しており、またロジウム(II)錯体では生成物に不斉が発現し難いという実験事実もよく支持している。

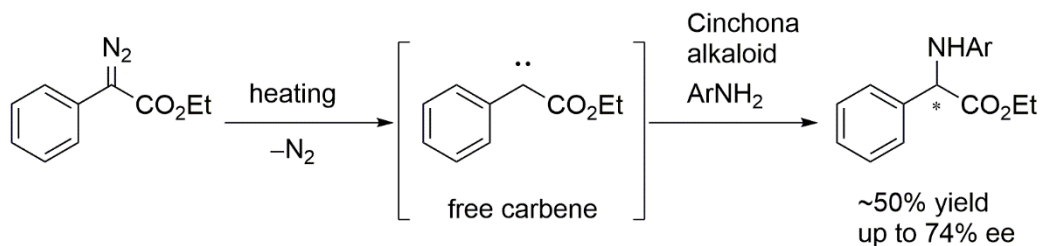
5. ロジウム(II)錯体とシンコナアルカロイドを併用する不斉 N-H 挿入反応

我々は、ロジウム(II)錯体により発生させたカルベノイドの N-H 挿入反応への適用を研究対象としている。しかし、前述の如くキラルなロジウム(II)錯体による不斉制御は困難であることは明らかである。そのような観点から、ロジウム(II)カルベノイドの反応系での不斉制御に適した新規手法の開発を試みた。反応はフェニルジアゾアセタートとアニリンを基質とした。まず、様々なキラル二核ロジウム(II)錯体を用いて反応性および不斉発現について検討したが、これまでの報告と同様に化学収率は 90% を超えるものの十分な不斉制御を達成する錯体分子を見出すことができなかった。なお、不斉収率は最高でも 14% であった。前述の如く、本反応の反応中間体であるアンモニウムイリドは錯体中のロジウム(II)から遊離状態にあるため、ロジウム(II)錯体は不斉誘起反応の場にはなりにくく、一方アンモニウムイリドに親和性を有する化合物を添加した場合には、それが新たな反応の場になり得るものと考えた。そこでキラルな第三級アミンを添加したところ、不斉誘起効果が認められ、目的物であるフェニルグリシン類が 71% の不斉収率で得られた。このようなロジウム(II)錯体と有機塩基触媒を組み合わせた報告例は極めて少ない(Scheme 2)。なお、添加アミンについて種々検討したところ、シンコナアルカロイドおよびそのアナログが最も不斉制御に優れているとの結果を得た¹⁸⁾。



Scheme 2. ロジウム(II)錯体と有機分子触媒の共触媒系を利用する不斉合成の概念

以上の知見を基に、我々はこれまでに報告例がない遊離カルベンの不斉制御の可能性について検討した。すなわち、遊離カルベンの有機分子触媒のみによる不斉制御である。なお、本反応の検討には、先の共触媒系で不斉制御に適していると判断したジヒドロシンコニンを有機分子触媒として用いた。反応を **Scheme 3** に示す。



Scheme 3. 遊離カルベンを用いた不斉 N-H 挿入反応

加熱により生成した遊離カルベンによる N-H 挿入反応において、反応系中へのジヒドロシンコニンの添加により生成物に不斉が発現した。一方、シンコナアルカロイド非添加時には得られた生成物はラセミ体であった。この結果は、N-H 結合に対するカルベンの挿入過程においてもシンコナアルカロイドが反応の場となっていることを示唆している。反応は、ジヒドロシンコニンと中間体であるアンモニウムイリドがキラルな八員環状の遷移状態 (Fig. 4) を経て進むことで、N-H 挿入体にジヒドロシンコニンの不斉が転写されたものと推定される。遊離カルベンは非常に不安定で、そのためダイマーの生成が多く、N-H 挿入体の化学収率は 50%程度であった。なお、この知見は遊離カルベンによる N-H 挿入反応の不斉制御に関する最初の報告例であるとともに、有機合成化学分野における有機分子触媒の有用性を示す上でも重要な第一歩である¹⁹⁾。

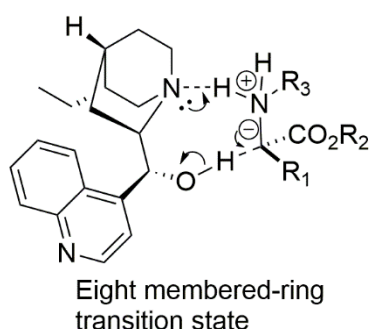


Fig.4. 遊離カルベンとジヒドロシンコニンとから形成される反応中間体の推定構造

最近、Zhu, Zhou らはキラル源として光学活性なスピロリン酸を用いた分子間 N-H 挿入反応の反応系を報告している²⁰⁾。本反応でもロジウム(II)錯体はアキラルな誘導体であり、不斉源はスピロリン酸のみである。さらに、彼らはこの反応系で考察した不斉プロトン移動のコンセプトを不斉 S-H 挿入反応²¹⁾および芳香環 C-H 挿入反応²²⁾にも応用し、一定の成果を得ている。

6. 総括

以上、ロジウム(II)錯体と有機分子触媒の特徴を述べ、またロジウム(II)錯体と有機分子触媒を併用するカルベンの不斉 N-H 挿入反応について概説した。我々は有機分子触媒として塩基性分子を使用しているが、一方で有機酸を併用する反応系も相次いで報告され、現在まさに大きく発展を遂げている分野と言える²⁰⁻²²⁾。さらにカルベン種は有機合成だけでなくケミカルバイオロジー分野を含む創薬研究でも利用され始めている。大変興味深いことにカルベンの前駆体となるジアゾ化合物は、その不安定性にも関わらず、天然物としても単離されることが知られている²³⁾。今後我々は、植物内での代謝産物生合成におけるカルベン種の関与の有無を明らかにしたいとも考えている。

参考文献

- 1) Mukherjee, S., Yang, J.W., Hoffmann, S. and List, B. (2007): Asymmetric enamine catalysis. *Chem. Rev.*, 107, 5471–5569.
- 2) Maruoka, K. Ed. (2008): Asymmetric phase transfer catalysis. Wiley-VCH, Weinheim.
- 3) Park, Y.J., Park, J.W. and Jun, C.H. (2008): Metal–organic cooperative catalysis in C–H and C–C bond activation and its concurrent recovery. *Acc. Chem. Res.*, 41, 222–234.
- 4) Zhou, J. (2010): Recent Advances in multicatalyst promoted asymmetric tandem reactions. *Chem. Asian J.*, 5, 422–434.
- 5) Stegbauer, L., Sladojevich, F. and Dixon, D.J. (2012): Bifunctional organo/metal cooperative catalysis with cinchona alkaloid scaffolds. *Chem. Sci.*, 3, 942–958.
- 6) Yudin, A.K. Ed. (2011): Catalyzed carbon–heteroatom bond formation. Wiley-VCH, Weinheim.
- 7) Doyle, M.P., McKervey, M.A. and Ye, T. (1998): Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds, Wiley, New York.
- 8) Ford, A., Miel, H., Ring, A., Slattery C.N., Maguire, A.R. and McKervey, M.A. (2015): Modern organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chem. Rev.*, 115, 9981–10080.
- 9) Eder, U., Sauer, G. and Wiechert, R. (1971): New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 10, 496–497.
- 10) Grabowski, K. and Schneider, G. (2007): Properties and architecture of drugs and natural products revisited. *Curr. Chem. Biol.*, 1, 115–117.
- 11) Ractcliffe, R.W., Salzmann, T. N. and Christensen, B.G. (1980): A novel synthesis of the carbapenem-2-em ring system. *Tetrahedron Lett.*, 21, 31–34.
- 12) García, C.F., McKervey, M.A. and Ye, T. (1996): Asymmetric catalysis of intramolecular N–H insertion reactions of α -diazocarbonyls. *Chem. Commun.*, 1465–1466.
- 13) Liu, B., Zhi, S.-F., Zhang, W., Chen, C. and Zhou, Q.-L. (2007): Highly enantioselective insertion of carbenoids into N–H bonds catalyzed by copper complexes of chiral spiro bisoxazolines. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 5834–5835.

- 14) Lee, E.C. and Fu, G.C. (2007): Copper-catalyzed asymmetric N–H insertion reactions: coupling of diazo compounds with carbamates to generate α -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 12066–12067.
- 15) Hou, Z.R., Wang, J., He, P., Wang, J., Qin, B., Liu, X.H., Lin, L. and Feng, X.M. (2010): Highly enantioselective insertion of carbenoids into N–H bonds catalyzed by copper(I) complexes of binol derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 4763–4766.
- 16) Tsutsui, H., Yamaguchi, Y., Kitagaki, S., Nakamura, S., Anada, M. and Hashimoto, S. (2003): Didhorium(II) tetrakis[*N*-tetrafluorophthaloyl-(*S*)-*tert*-leucinate]: an exceptionally effective Rh(II) catalyst for enantiotopically selective aromatic C–H insertion of diazo ketoesters. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 817–821.
- 17) Liang, Y., Zhou, H. and Yu, Z.-X. (2009): Why is copper(I) complex more competent than dirhodium(II) complex in catalytic asymmetric O–H insertion reactions? A computational study of the metal carbenoid O–H insertion into water. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 17783–17785.
- 18) Saito, H., Uchiyama, T., Miyake, M., Anada, M., Hashimoto, S., Takabatake, T. and Miyairi, S. (2010): Asymmetric intermolecular N–H insertion reaction of phenyldiazoacetates with anilines catalyzed by achiral dirhodium(II) carboxylates and cinchona alkaloids. *Heterocycles*, 81, 1149–1155.
- 19) Saito, H., Morita, D., Uchiyama, T., Miyake, M. and Miyairi, S. (2012): Cinchona alkaloids induce asymmetry in the insertion reaction of thermally generated carbenes into N–H bonds. *Tetrahedron Lett.*, 53, 6662–6664.
- 20) Xu, B., Zhu, S.-F., Xie, X.-L., Shen, J.-J. and Zhou, Q.-L. (2011): Asymmetric N–H insertion reaction cooperatively catalyzed by rhodium and chiral spiro phosphoric acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 11483–11486.
- 21) Xu, B., Zhu, S.-F., Zhan, Z.-C., Yu, Z.-X., Ma, Y. and Zhou, Q.-L. (2014): Highly enantioselective S–H insertion reaction cooperatively catalyzed by dirhodium complexes and chiral spiro phosphoric acids. *Chem. Sci.*, 5, 1442–1448.
- 22) Xu, B., Li, M.L., Zuo, X.D., Zhu, S.-F. and Zhou, Q.-L. (2015): Catalytic asymmetric arylation of α -aryl- α -diazoacetates with aniline derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 8700–8703.
- 23) Nawrat, C.C. and Moody, C.J. (2011): Natural products containing a diazo group. *Nat. Prod. Rep.*, 28, 1426–1444.