

キラルな遷移金属錯体の不斉合成と応用

徳島大学大学院 社会産業理工学研究部

小笠原 正道

はじめに ~ 面不斉遷移金属錯体

ベンゼンやシクロペンタジエニドなどの平面化学種に非対称に置換基を導入すると、平面種の裏表の二つの面は互いにエナンチオトピックとなる。この面の片側に遷移金属が π 配位すると「面不斉」と呼ばれるキラリティが生じる¹⁾。このような面不斉はメタロセン²⁾や π -アレーン錯体³⁾などで良く知られており、不斉合成における有用な不斉源として利用されている (Figure 1)。しかしながら面不斉遷移金属錯体を光学活性体として得るための手段は、ラセミ体の光学分割や分割された前駆体の誘導化、あるいはキラルな置換基を利用したジアステレオ選択的反応などの古典的な手法に限られていた。

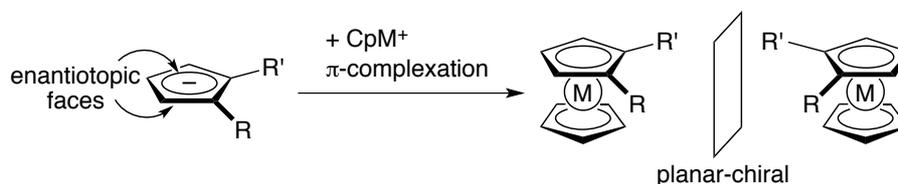


Figure 1. Enantiomeric Pair of Planar-Chiral 1,2-Substituted Metallocene

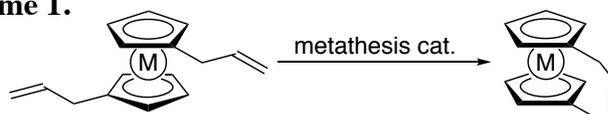
本講演では、「面不斉遷移金属錯体の触媒的な不斉合成法」に関する筆者らの研究を中心に述べる。

1. 架橋メタロセン

面不斉メタロセンの「触媒的」不斉合成法が最初に報告されたのは 1997 年であり^{4a)}、それに続く報告が発表されたのは 10 年近く後の 2006 年である^{4b,c,5a)}。

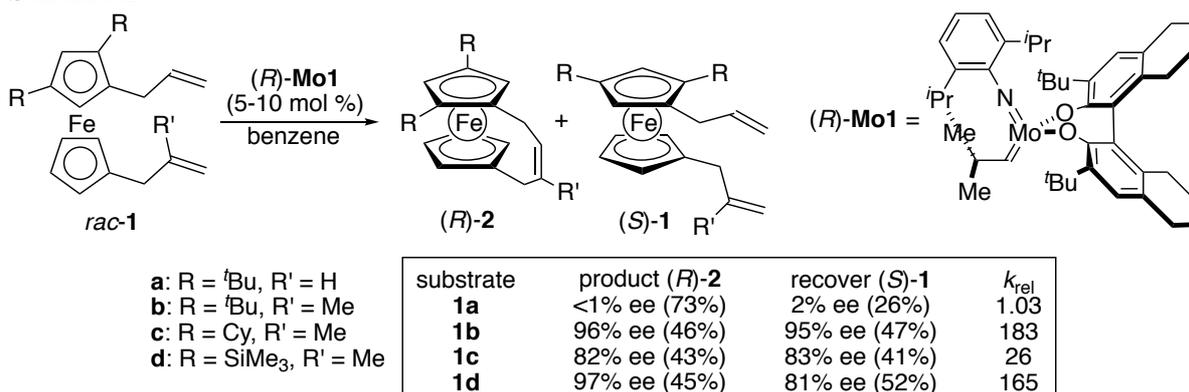
Grubbs 触媒や Schrock 触媒などの well-defined 触媒によるオレフィン・メタセシス反応は遷移金属基質に対しても活性であり、様々な遷移金属錯体の分子変換に利用できる⁶⁾。上下の Cp 環それぞれにアリル基を導入したメタロセン類に対してこれらの触媒を作用させると、閉環メタセシス反応が進行し架橋メタロセンが高収率で得られる (Scheme 1)⁷⁾。

Scheme 1.



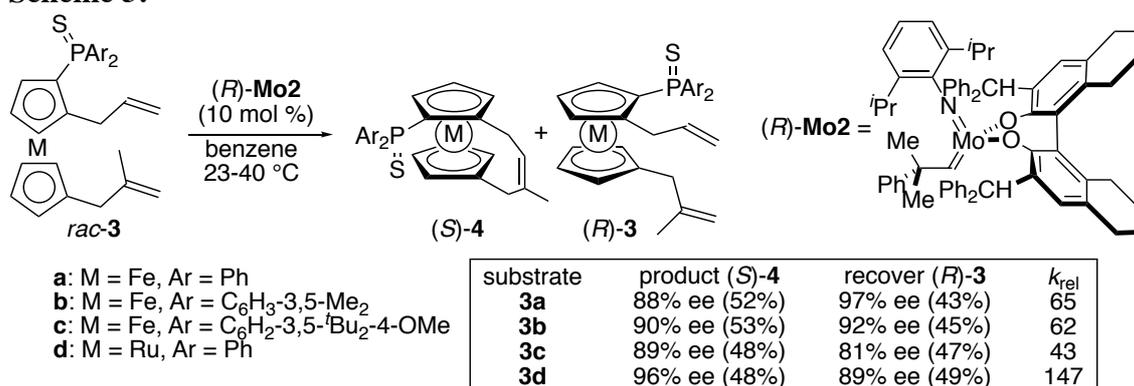
面不斉フェロセン **1** のラセミ体を基質として、不斉メタセシス触媒 (*R*)-**Mo1**^{8,9)} を用いて架橋反応を行うと、両エナンチオマーの速度論分割が起こる (Scheme 2)⁵⁾。この速度論分割のエナンチオ選択性は、一置換 Cp 上のアリル置換基の構造に大きく影響を受ける。1,1'-ジアリル体 **1a** の反応では非常に低い選択性しか示さないが ($k_{rel} = 1.03$)、一置換 Cp 上にメタリル基を持つ **1b** ではエナンチオ選択性が飛躍的に向上し、架橋体 (*R*)-**2b** が 96% ee, 46% 収率で得られ、47% で回収された (*S*)-**1b** は 95% ee である ($k_{rel} = 183$)。同様に **1c**, **1d** の速度論分割も高いエナンチオ選択性で進行する。

Scheme 2.



Mo-alkylidene 触媒による速度論分割反応を応用し、不斉配位子である「面不斉メタロセニルホスフィン誘導体」が高いエナンチオ選択性で得られる (Scheme 3)¹⁰⁾。メタロセニルホスフィン基質 **3** は以下の 3 つの特徴を有する：(1) C₁-対称面不斉、(2) 嵩高い Ar₂P(=S)- の隣接位に導入された無置換アリル基、(3) 一置換 Cp 上のメタリル基。モリブデン触媒の失活を防ぐため、ホスフィン置換基はスルフィドで保護している。いずれの基質も高い選択性で速度論分割され、90% ee を超える面不斉メタロセニルホスフィン誘導体得られる。基質 **3** の速度論分割には (*R*)-Mo2 触媒の選択が重要であり、(*R*)-Mo1 は十分な活性を示さない。

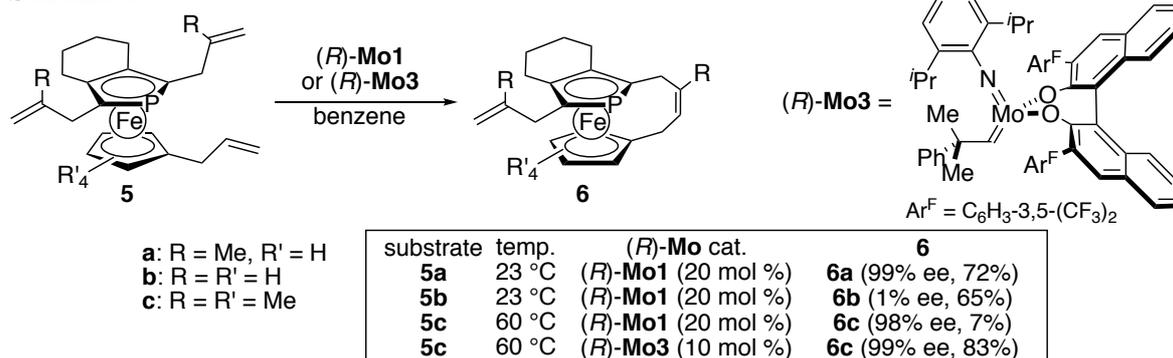
Scheme 3.



上記の「速度論分割法」により様々な面不斉メタロセン類が高い光学純度で得られるが、この方法では各エナンチオマーの収率は最大でも 50% であり、また反応後に生成物と未反応基質を分離する必要がある。これらの問題を回避すべく、「C_s-対称基質の非対称化」による面不斉メタロセンの不斉合成を開発した¹¹⁾。

架橋メタセシス反応による非対称化の基質として、ルイス塩基性を有するホスファフェロセン **5** を設計した。基質 **5** ではホスホリル基が左右対称で、2,5-位の 2 つのアリル基は互いにエナンチオトピックであり、不斉閉環メタセシス反応の際の 2 つのアリル基間での選択により面性のキラリティが誘起される。ホスホリル基上に 2 つのメタリル基を有する **5a** を (*R*)-Mo1 と反応させると、不斉メタセシス反応が速やかに進行し 99% ee の架橋体 **6a** が 72% の収率で得られる。一方、ジアリル体 **5b** の選択性はとても低い (1% ee)。立体的に込み合った基質 **5c** の場合、閉環反応と触媒の失活が競合し、高エナンチオ選択性 (98% ee) ではあるが閉環体 **6c** の収率はわずかに 7% である。ここで (*R*)-Mo3 を用いると 83% 収率で 99% ee の **6c** が得られる (Scheme 4)。

Scheme 4.

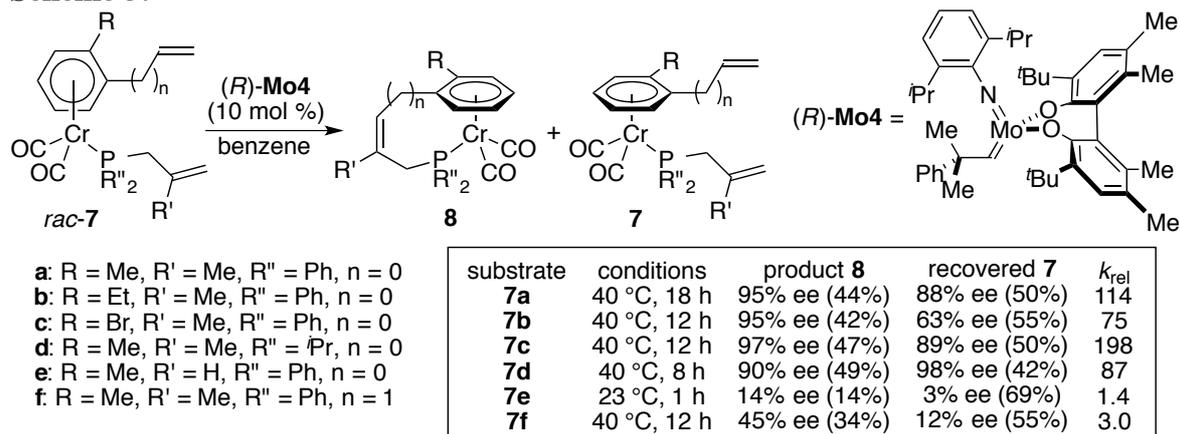


2. 面不斉 (π -アレーン) クロム錯体

非対称置換ベンゼン類が η^6 -配位した遷移金属錯体も面性のキラリティを示す。中でも面不斉アレーンクロム錯体は不斉合成に多方面で利用されているが³⁾、その触媒的不斉合成例は限られており、最初の報告は 1993 年である¹²⁾。メタロセン類とは異なりアレーンクロム錯体には π 性配位子が一つしか無いため、架橋閉環メタセシス反応の基質とするには細工が必要になる。Cr(CO)₃ 部位のカルボニル配位子一つをアリルホスフィン類で置換した (η^6 -アルケニルアレーン) クロム錯体は、閉環メタセシス反応により架橋体を高収率で与える¹³⁾。

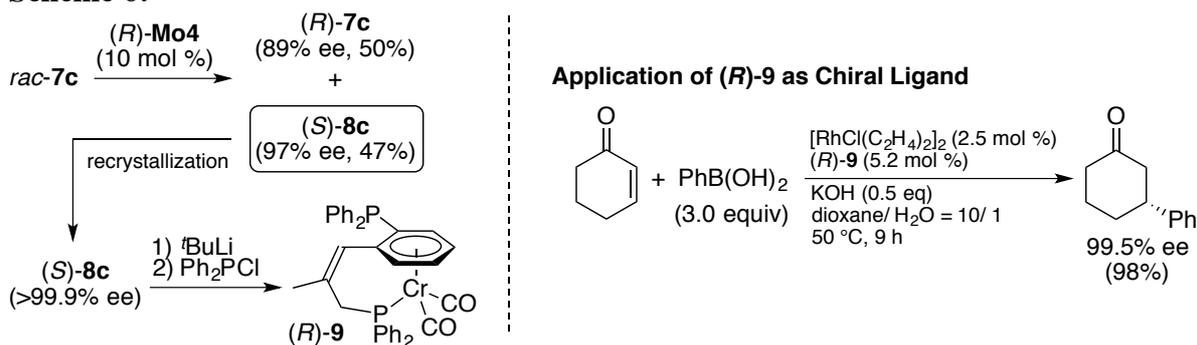
η^6 -アルケニルベンゼン配位子の 2 位に置換基を導入するとクロム錯体 **7** は面不斉となる。ラセミ体の **7** に対して (*R*)-Mo4 を作用させると速度論分割により光学活性クロム錯体 **7** および **8** が得られる (Scheme 5)¹⁴⁾。この反応のエナンチオ選択性は、ホスフィン配位子上のアリル置換基の構造に大きく影響を受ける。メタリル基を有するホスフィンが配位したスチレン錯体 **7a-d** ではいずれも高い選択性で速度論分割が進行し、両エナンチオマー間の反応速度比 (k_{rel}) は 200 近くに達する。一方、アリルホスフィンを有する **7e**、アリルベンゼンを有する **7f** ではいずれも不十分な選択性しか得られない ($k_{rel} = 1.4 - 3.0$)。

Scheme 5.



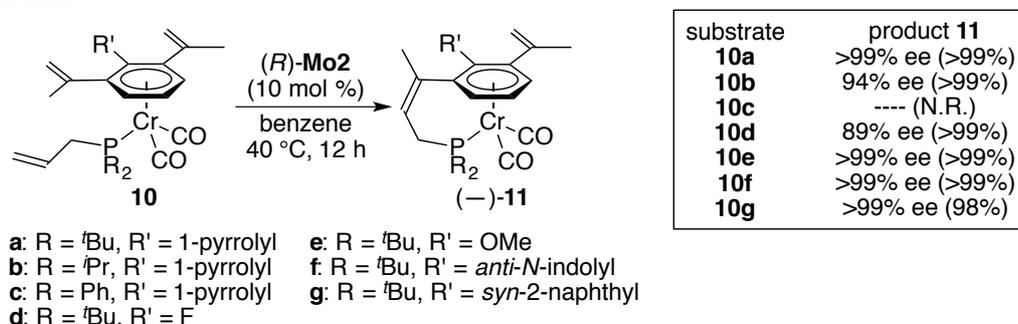
上記の反応によって得られるプロモアレーン錯体 (*S*)-**8c** のプロモ部位は定法により修飾することが可能であり、光学純度を保持したまま様々な面不斉アレーンクロム錯体に誘導化できる。こうして得られるホスフィン誘導体 (*R*)-**9** は様々な遷移金属に対してホスフィノ基とオレフィン部でキレート配位子し、優れた不斉配位子として作用する。Scheme 6 に示すロジウム触媒反応に応用した場合、99.5% ee という非常に高いエナンチオ選択性を示す^{14,15)}。

Scheme 6.



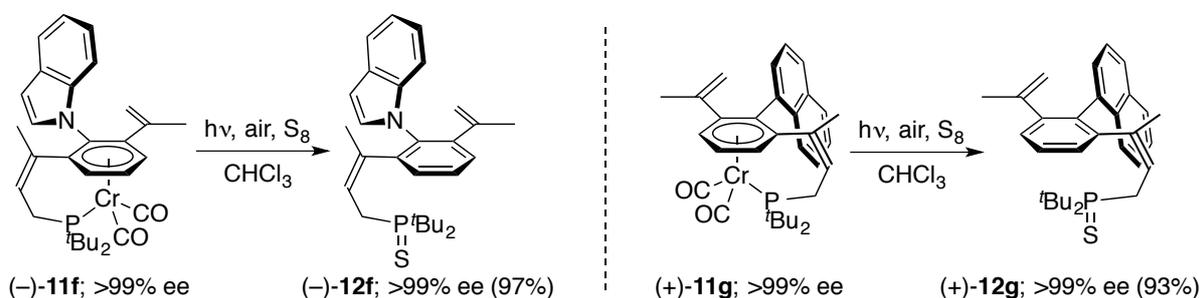
アレーンクロム錯体の不斉合成についても「 C_s -対称基質の不斉非対称化」へと展開できる (Scheme 7)¹⁶。 C_s -対称アレーンクロム錯体 **10a** を (*R*)-**Mo2** と反応させると、>99% ee の選択性で面不斉架橋錯体 **11a** が定量的に得られる。基質の反応性はアリルホスフィン上の置換基 R に影響され、R = Ph の場合 (**10c**) には閉環体は得られない。置換基 R' によらずエナンチオ選択性は非常に高い。

Scheme 7.



この反応において、R' として *N*-インドリル基 (**10f/11f**) や 2-ナフチル基 (**10g/11g**) を導入すると、不斉閉環メタセシス反応により「アレーンクロム錯体由来の面不斉」と同時に「ビアリール由来の軸不斉」が誘起される。**11f/11g** から酸化的にクロムカルボニル断片を取り除くと、ビアリール類 **12f/12g** を「元のクロム錯体の光学純度を保持したまま」単離することができ、「軸不斉ビアリール類の不斉合成法」となる (Scheme 8)¹⁶。

Scheme 8.



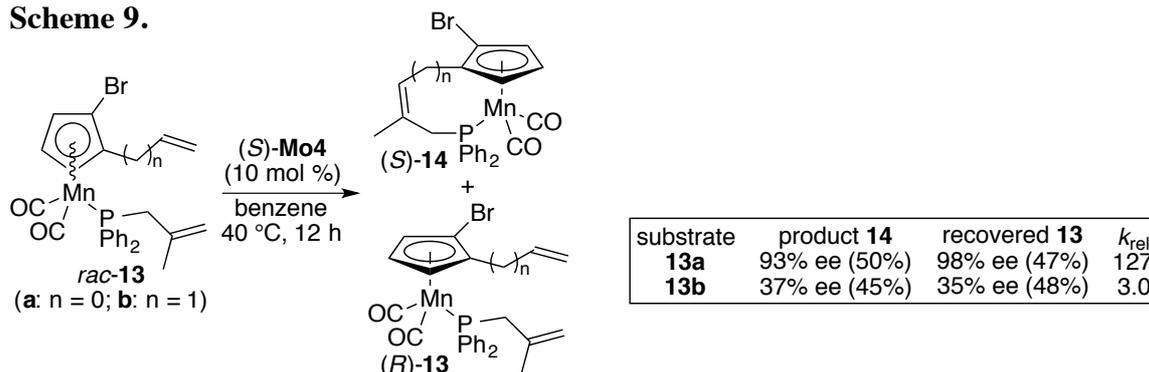
3. 面不斉 (シクロペンタジエニル) マンガン錯体

ハーフメタロセン錯体である CpMn(CO)₃ (シマントレン) においても非対称置換によりフェロセン類と類似の面不斉が生じるが、面不斉シマントレン誘導体の触媒的不斉合成の報告例は皆無であった。シマントレンは、フェロセンとアレーンクロム錯体の構造的特徴を合わせ持っており、Mn(CO)₃ 部位のカルボニル配位子一つを

アリルホスフィン類で置換した (η^5 -アルケニルシクロペンタジエニル) マンガン錯体は、メタセシス反応により定量的に架橋することができる¹⁷⁾。

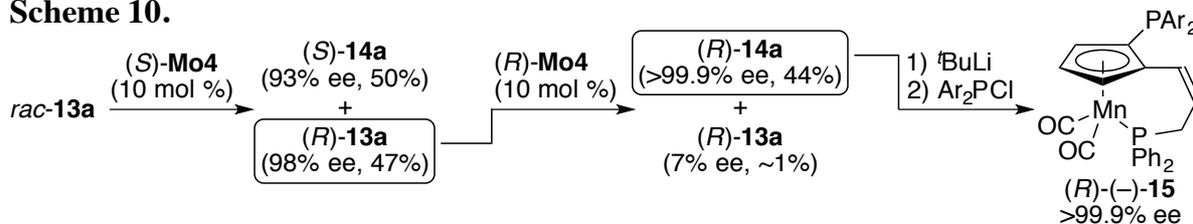
η^5 -アルケニルシクロペンタジエニル配位子の 2 位にブロモ基を導入したマンガン錯体 **13** は面不斉であり、そのラセミ体に不斉触媒 (*S*)-**Mo4** を作用させると速度論分割が進行し、光学活性マンガン錯体 **13** および **14** が得られる (Scheme 9)¹⁸⁾。速度論分割のエナンチオ選択性は、シクロペンタジエニル配位子上のアルケニル置換基の鎖長に影響を受ける。ビニル基を有する錯体 **13a** では非常に高い選択性で速度論分割が進行し、両エナンチオマー間の反応速度比 (k_{rel}) は 127 に達する。一方、アリル基を有する **13b** では十分な選択性は得られない ($k_{rel} = 3.0$)。

Scheme 9.

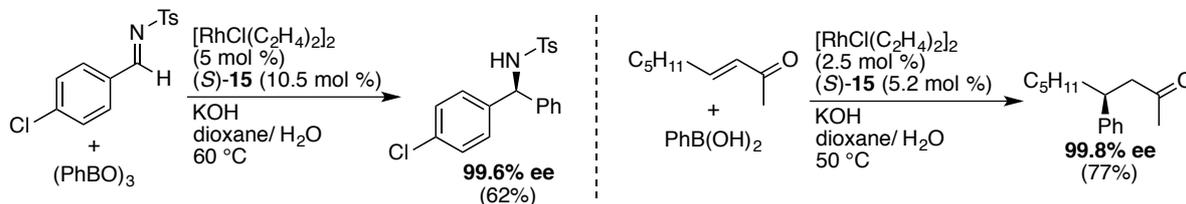


(*S*)-**Mo4** による速度論分割により回収された (*R*)-**13a** (98% ee) に対して (*R*)-**Mo4** を用いて再度速度論分割を行なうと、(*R*)-**14a** がほぼ光学純品として得られる (Scheme 10)。(*R*)-**14a** から得られるホスフィン誘導体 (*R*)-**15** は、(*R*)-**9** と同様に優れたホスフィン/オレフィン二座配位子として作用する¹⁹⁾。アレーンクロム誘導体 (*R*)-**9** は酸素雰囲気下で容易に分解してしまうが、マンガン誘導体 (*R*)-**15** は高耐久性で扱いが容易である。また不斉配位子としても (*R*)-**15** は (*R*)-**9** より選択性が高い。

Scheme 10.



Application of (*S*)-**15** as Chiral Ligands



おわりに

不斉合成の分野において、面不斉遷移金属錯体は「効果的な不斉場を構築できる不斉源」として重要な役割を果たしてきており、その重要性は今後も増すことが予想される。筆者らはオレフィン・メタセシス反応が遷移金属基質に対しても有効であることを示し、さらには「モリブデン触媒不斉メタセシス反応が『面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成』における極めて有効な手法であること」を見出した。

謝辞

筆者がここに記した研究を始めたのは、京都大学大学院理学研究科化学専攻・林民生先生（現：Nanyang Technological University）の研究室で助手を務めていた時であり、その後、北海道大学・触媒化学研究センター／触媒科学研究所の高橋保先生の研究室での助教授／准教授を経て現在まで研究を続けています。その間、有意義なご助言、多大なるサポートを賜りました両先生に厚く御礼申し上げます。また、共同研究者である神川憲先生（大阪府立大学）、中島清彦先生（元 愛知教育大学）、実験を行なってくれた多くの学生、研究員の皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) a) Ogasawara, M.; Watanabe, S. *Synthesis* **2009**, 1761 [addendum: *Synthesis* **2009**, 3177]; b) Arae, S.; Ogasawara, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1751.
- 2) a) Halterman, R. L. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 965; b) Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1475; c) Richards, C. J.; Locke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377; d) Schaarschmidt, D.; Lang, H. *Organometallics* **2013**, 32, 5668; e) Gao, D.-W.; Gu, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 351.
- 3) a) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2917; b) Schmalz, H.-G.; Dehmel, F. In *Transition Metals for Organic Synthesis. Building Blocks and Fine Chemicals*, Beller, M.; Bolm, C. Eds.; Wiley-VCH, Vol. 1, Chapter 3.12 (2004); c) *Transition Metal Arene π -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis*, Kündig, E. P. Ed., Springer, *Topics in Organometallic Chemistry Vol. 7* (2004).
- 4) a) Siegel, S.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2456; b) Genet, C.; Canipa, S. J.; O'Brien, P.; Taylor, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9336; c) Bueno, A.; Rosol, M.; García, J.; Moyano, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 348, 2590; d) Mercier, A.; Yeo, W. C.; Chou, J.; Chaudhuri, P. D.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2009**, 5227; e) Gao, D.-W.; Shi, Y.-C.; Gu, Q.; Zhao, Z.-L.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 86; f) Deng, R.; Huang, Y.; Ma, X.; Li, G.; Zhu, R.; Wang, B.; Kang, Y.-B.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4472; g) Gao, D.-W.; Yin, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4841; h) Shibata, T.; Shizuno, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5410; i) Gao, D. W.; Gu, Y.-T.; Wang, S.-B.; Gu, Q.; You, S.-L. *Organometallics* **2016**, 35, 3227 (2016).
- 5) a) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Fan, L.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2006**, 25, 5201; b) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1109; c) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4151.
- 6) Bauer, E. B.; Gladysz, J. A. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vol. 2, Chapter 2.11, p 403.
- 7) a) Locke, A. J.; Jones, C.; Richards, C. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 637-639, 669; b) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9068 [correction: *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12626]; c) Hüerländer, D.; Kleigrewe, N.; Kehr, G.; Erker, G.; Fröhlich, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2633; d) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *Organometallics* **2003**, 22, 1174; e) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2008**, 27, 6565; f) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2013**, 32, 6593.
- 8) a) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592; b) Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2085.
- 9) Hock, A. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16373.
- 10) Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *ACS Catal.* **2016**, 6, 1308.
- 11) a) Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2136; b) Arae, S.; Nakajima, K.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *Organometallics* **2015**, 34, 1197.
- 12) a) Uemura, M.; Nishimura, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 107; b) Gotov, B.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1753; c) Kamikawa, K.; Harada, K.; Uemura, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1419; d) Kündig, E. P.; Chaudhuri, P. D.; House, D.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1092; e) Murai, M.; Uenishi, J.; Uemura, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4788.
- 13) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Watanabe, S.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3987.
- 14) Ogasawara, M.; Wu, W.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2951.
- 15) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Arae, S.; Morita, T.; Nakaya, T.; Wu, W.-Y.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9377.
- 16) Kamikawa, K.; Arae, S.; Wu, W.-Y.; Nakamura, C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4954.
- 17) Tseng, Y.-Y.; Kamikawa, K.; Wu, Q.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2255.
- 18) a) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Liu, Q.; Chang, N.; Yang, X.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *Organometallics* **2017**, 36, 1430; b) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Uryu, M.; Ohya, N.; Chang, N.; Ishimoto, H.; Arae, S.; Takahashi, T.; Kamikawa, K. *Organometallics* **2017**, 36, 4061.
- 19) Kamikawa, K.; Tseng, Y.-Y.; Jian, J.-H.; Takahashi, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1545.