

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790001

研究課題名(和文) 不溶性高分子担持型ロジウム(II)錯体の創製と触媒的不斉合成プロセスの開発

研究課題名(英文) Polymer-Supported Chiral Dirhodium(II) Complex for Asymmetric Reactions

研究代表者

坪和 幸司(竹田幸司)(Tsubowa, Koji)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：00572497

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 四つの配位子のうち一つにスチリル基を組込んだ単量体Rh(II)錯体を合成し、共重合反応に付すことで不溶性高分子担持型Rh(II)錯体を開発した。

(2) 本錯体は、フェニルヨージナンをナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテルの不斉アミノ化反応において、母型錯体と同等のエナンチオ選択性(92%ee)を示し、20回の繰り返し使用が可能であった。

(3) 固相触媒を充填したフローリアクターを用いて、 $\alpha$ -シアゾン- $\beta$ -ケトエステルとスチレンとの付加環化反応を行った場合、完璧なexo選択性かつ極めて高いエナンチオ選択性(99% ee)で付加環化生成物が得られた。

研究成果の概要(英文)：(1) A highly effective immobilization of Rh(II) complex has been achieved by copolymerization of dirhodium(II) complex-containing monomer with styrene and flexible cross-linker.

(2) The polymer-supported chiral fluorinated dirhodium(II) complex catalyzed the amination of silyl enol ethers with [N-(2-nitrophenylsulfonyl)imino]phenyliodinane to provide amino ketones in high yields with high levels of enantioselectivity and could be used up to 20 times as the catalyst readily withstood stirring in the presence of the solid reactant.

(3) The polymer-supported chiral chlorinated dirhodium(II) complex promoted intermolecular carbonyl ylide cycloaddition reactions in CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> under continuous flow conditions, where high yields as well as high levels of enantioselectivity and turnover number were achieved.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：不斉触媒反応 ロジウム(II)錯体 固相触媒

1. 研究開始当初の背景

均一系遷移金属錯体を用いる触媒的不斉合成プロセスにおいて、金属錯体の固相担体への担持は、錯体と生成物との分離を容易にし、高価な触媒の回収・再利用を可能とするが、繰り返し使用に伴う固相担体の摩耗や触媒活性の低下がしばしば問題となる。また、二つ以上の不斉配位子を組み込んだ金属錯体の固相への担持は、今なお発展途上の研究課題であり、母型錯体の不斉空間を保持した担持法の開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、四つの不斉配位子をもつ Rh(II)錯体の担持法を確立し、実用に耐える不斉合成プロセスの開発を目指す。

3. 研究の方法

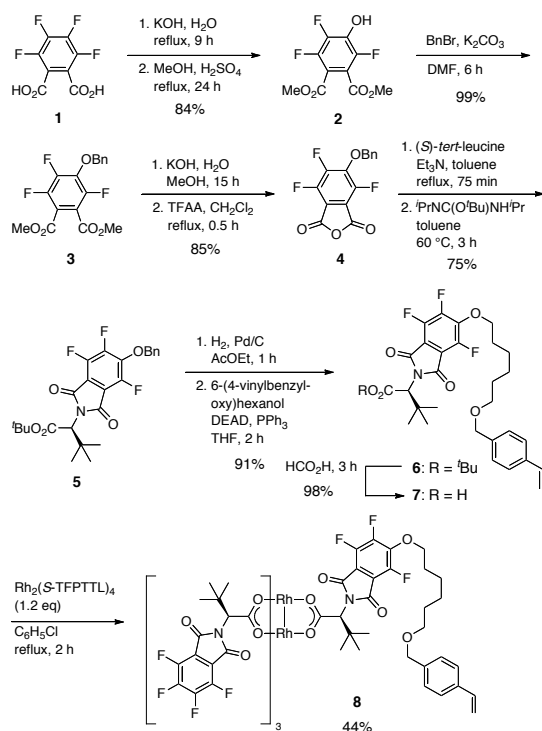
具体的には下記の3つの目標を設定した。

- (1) 高い耐久性を示す不溶性高分子担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub>を創出し、基質の溶解性が低く、固体同士の接触による担体の摩耗が問題となる不斉アミノ化反応への適用を図る。
- (2) 各種有機溶媒および基質のいずれに対しても高い親和性を示す不溶性高分子担持型 Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>を開発し、カルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応に適用する。
- (3) 不溶性高分子担持型 Rh(II)錯体をフローリアクターに適用し、合成の迅速性と環境負荷の低減を両立する次世代型合成プロセスを開発する。

4. 研究成果

- (1) 市販のテトラフルオロフタル酸 (1) から 10 工程で代替配位子 7 を合成した (スキーム 1)。続いて Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> と 7 との配位子交

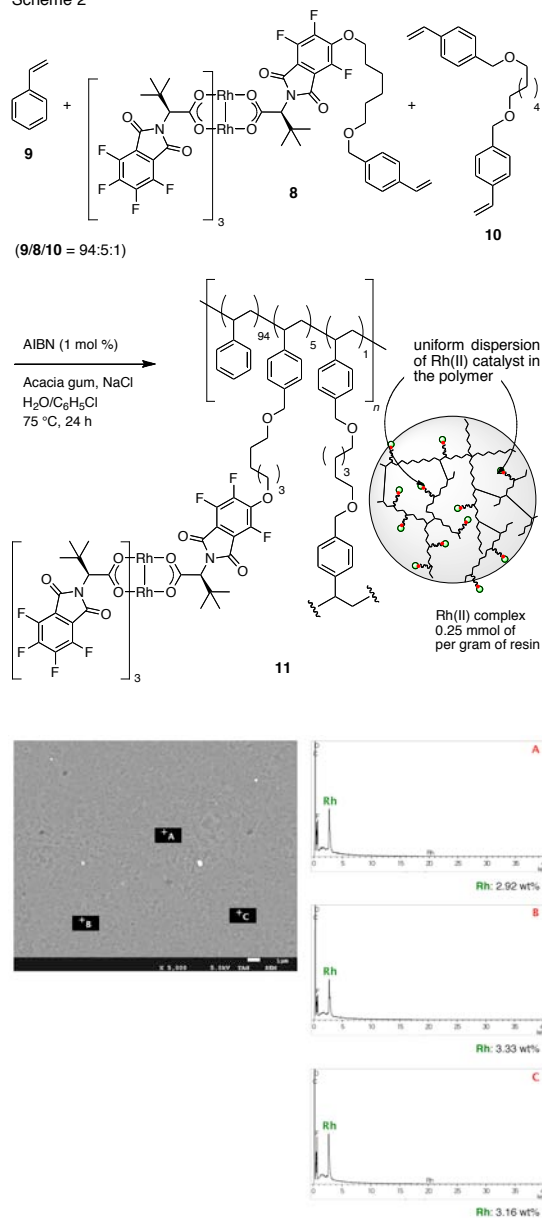
Scheme 1



換反応を行い、四つの架橋配位子のうち一つの配位子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<sub>2</sub>(II)錯体 8 を調製した。本反応は平衡反応であるため収率 44% に留まっているが、Rh<sub>2</sub>(S-TFPTTL)<sub>4</sub> を 53% 回収することが可能であった。

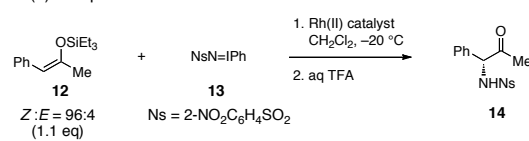
次にスチレン (9)、単量体 Rh<sub>2</sub>(II)錯体 8 および架橋剤 1,6-ビス(4-ビニルベンジルオキシ)ヘキサン (10) の共重合反応により不溶性高分子担持型 Rh(II)錯体 11 を合成した (スキーム 2)。高分子の組成は、元素分析、および誘導結合プラズマ原子発光分析 (ICP-AES) によるロジウム含有量から、共重合反応に使用した単量体の混合比を反映していることが判明した (0.25 mmol of Rh(II) complex per gram of resin)。また、X 線分析機付走査型電子顕微鏡 (EDS-SEM) によるロジウム金属の分布を測定した結果、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整できることが分かった。

Scheme 2

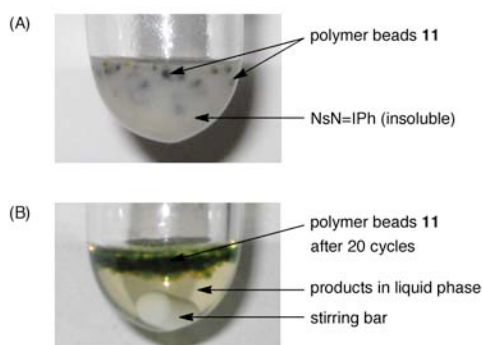


錯体 **11** は、(2-ニトロフェニルスルホニルイミノ)フェニルヨーディナン (**13**) をナイトレン前駆体とするシリルエノールエーテル **12** の不斉アミノ化反応において、反応時間が延長したものの  $\text{Rh}_2(\text{S-TFP TTL})_4$  と同等のエナンチオ選択性 (92% ee) で  $\alpha$ -アミノケトン **14** を与えた (Table 1)。この結果は、今回の担持法が錯体の不斉反応場に殆ど影響を与えていないことを示している。ところで **13** は各種有機溶媒にほとんど溶解しない固体である (Figure 1)。固体が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。錯体 **11** 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 1.** Enantioselective Amination of Silyl Enol Ether **12** Catalyzed by Rh(II) Complexes

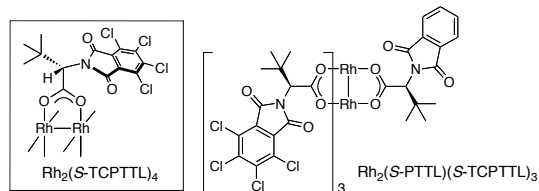
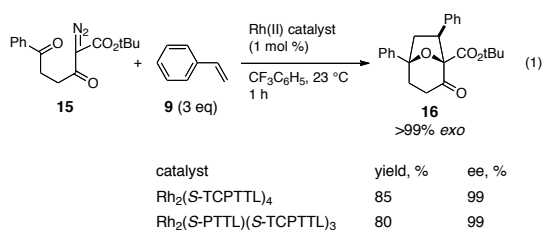


entry	Rh(II) catalyst	mol %	cycle	time, h	yield, %	ee, %
1	$\text{Rh}_2(\text{S-TFP TTL})_4$	2	–	3.5	93	94
2	<b>11</b>	5	1	20	94	92
3	<b>11</b>	5	10	30	94	88
4	<b>11</b>	5	15	48	95	89
5	<b>11</b>	5	20	72	95	91



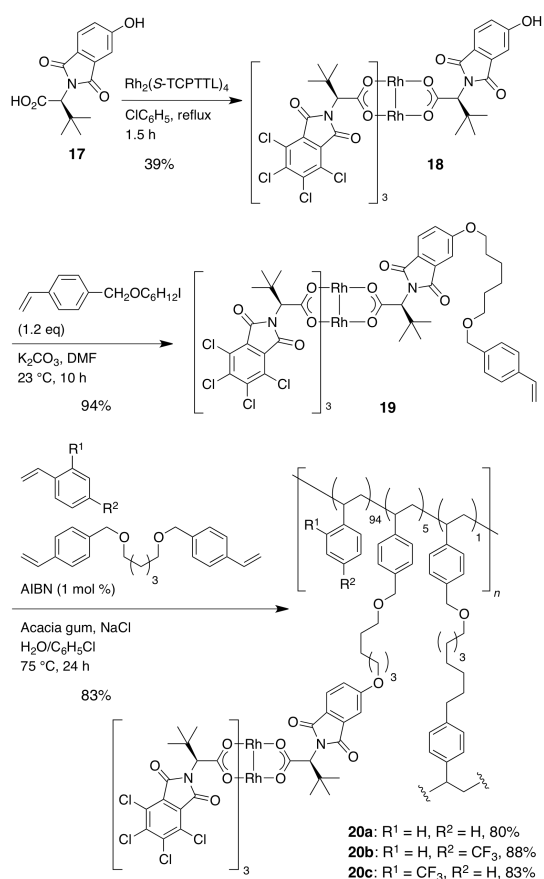
**Figure 1.** Photographs of the Rh(II) catalyst **11** (A) immediately after addition of  $\text{NsN=IPh}$  (**13**); (B) after 72 h of stirring (Table 1, entry 5).

(2) 単量体  $\text{Rh}_2(\text{S-TFP TTL})_4$  誘導体の合成を踏襲し、単量体  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  誘導体の合成を検討したが、代替配位子の調製に必要な 2,3,5-トリクロロ-4-ベンジルオキシフタル酸無水物を調製できなかった。幸運にも、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  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  $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})(\text{S-TCPTTL})_3$  が、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル **15** をカルボニルイリド前駆体、スチレン (**9**) を求双極子剤とする不斉 1,3-双極付加環化反応において完璧な *exo* 選択性かつ  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  と同等のエナンチオ選択性で付加環化体 **16** を与えることが判明した (式 1)。この結果は、 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$



$\text{PTTL}(\text{S-TCPTTL})_3$  が  $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$  と類似した不斉反応場をもつことを示している。この知見を基に *N*-4-ヒドロキシフタロイル-(*S*)-*tert*-ロイシン (**17**) から単量体 Rh(II) 錯体 **19** を合成し、共重合反応を行うことで固相 Rh(II) 錯体 **20a–c** を調整した (スキーム 3)。

Scheme 3

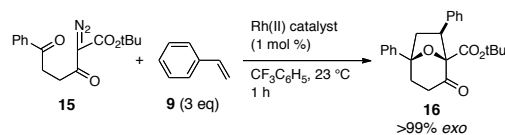


自由度の高い架橋構造をもつ錯体 **20a–c** は各種有機溶媒に対して優れた膨潤性を示した。トリフルオロメチル基を組み込んだ **20b** 及び **20c** は、錯体 **20a** よりもベンゾトリフルオリド中で高い膨潤性を示した。興味深いことに **20c** はトルエン及びベンゾトリフルオリドのいずれに対しても最も高い膨潤性を示すことが判明した。

	20a	20b	20c
in toluene			
Volume [mL/g]	11.3	8.0	14.7
in CF <sub>3</sub> Ph			
Volume [mL/g]	7.8	10.7	11.8

不溶性高分子担持型 Rh(II)錯体 **20a-c** の性能を評価するため、 $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル **15** とスチレン(**9**)との付加環化反応に適用したところ、いずれも完璧な *exo* 選択性かつ極めて高いエナンチオ選択性 (99% ee) で付加環化体 **16** を生成した (Table 2)。反応溶媒であるベンズトリフルオリドに対して優れた膨潤性を示す **20b** または **20c** を用いた場合、**20a** を用いるよりも良好な収率で **16** が得られた。以上の結果は、固相 Rh(II)錯体を用いたカルボニルイリドの 1,3-双極付加環化反応の初めての例である。

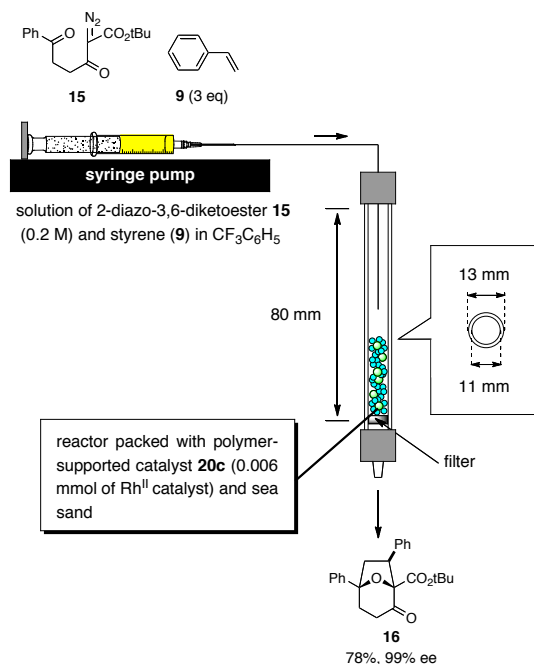
**Table 2.** Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of 2-Diazo-3,6-diketoester **15** with Styrene (**9**) Catalyzed by Polymer-Supported Rh(II) Complexes **20a-c**



entry	Rh(II) catalyst	yield, %	ee, %
1	<b>20a</b>	56	99
2	<b>20b</b>	64	99
3	<b>20c</b>	69	99

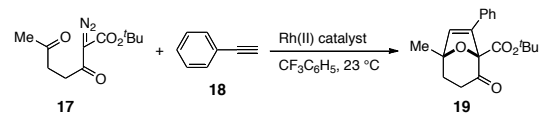
(3) 管径 1 cm、管長 8 cm の反応容器に錯体 **20c** (32 mg) と海砂 (4 g) を充填したフローリアクターに  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステル **15** とスチレン (**9**) のベンズトリフルオリド溶液を流速 0.5 mL/h で注入した場合、良好な収率で **16** を得ることができた。誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) による反応残渣への金属ロジウム の浸出は 2.1 ppm であり、これは反応に使用した錯体の 0.013% に相当する。また、本フローリアクターは 60 時間の連続使用に耐えることが判明した。以上の結果は、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。

続いて、フェニルアセチレン (**18**) を求双極子剤とするカルボニルイリドの付加環化反応を検討した (Table 3)。均一系触媒反応において、触媒量を 1 mol % から 0.1 mol % とした場合、収率およびエナンチオ選択性の低下



が認められ、触媒量の低減は困難であった。一方、フローリアクターを用いて同様の反応を行なった場合、充填した 32 mg の固相 Rh(II)錯体に対して、21.6 g の  $\alpha$ -ジアゾ- $\beta$ -ケトエステルを連続して処理することが可能であり、触媒量は 0.0067% に低減し、触媒回転数は 10000 に達した。

**Table 3.** Enantioselective Intermolecular Cycloaddition of 2-Diazo-3,6-diketoester **17** with Phenylacetylene (**18**) under Continuous Flow Conditions



entry	Rh(II) catalyst	mol %	time, h	yield %	ee %
1	Rh <sub>2</sub> (S-TCPTTL) <sub>4</sub>	1	1	82	97
2	Rh <sub>2</sub> (S-TCPTTL) <sub>4</sub>	0.1	1	55	91
3	Flow-Reactor	1	0.1	75	97
4	Flow-Reactor	0.1	1	74	97
5	Flow-Reactor	0.01	10	78	97
6	Flow-Reactor	0.0067	15	78	97

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis. <sup>c</sup> A solution of diazo-diketoester (21.6 g, 90 mmol, 0.2 M) and phenylacetylene (27.6 g, 270 mmol, 3 equiv) in CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> was added at 30 mL/h for 15 h. Turnover numbers (TON): 10,319.

以上の成果は、固相 Rh(II)錯体を基盤とする実践的な不斉合成プロセス開発の礎となるものであり、今後の展開が期待できる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Krishnamurthi, J.; Nambu, H.; Takeda, K.; Anada, M.; Yamano, A.; Hashimoto, S.

- "Enantioselective cycloaddition of carbonyl ylides with arylallenes using  $Rh_2(S\text{-TCP TTL})_4$ ." *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5374–5382. 査読有
- ② Goto, T.; Onozuka, T.; Kosaka, Y.; Anada, M.; Takeda, K.; Hashimoto, S. "Catalytic Asymmetric Intermolecular C–H Insertion of 1,4-Cyclohexadiene with  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -diazoesters Using Chiral Dirhodium (II) Carboxylates." *Heterocycles* **2012**, *86*, 1647–1659. 査読有
- ③ 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.* **2012**, *354*, 2331–2338 査読有 (**Highlighted in Synfacts 2012, 1264**)

[学会発表] (計 13 件)

- ① 近藤侑司, 伊藤元気, 竹田幸司, 橋本俊一, "ロジウム(II)錯体を用いる $\alpha$ -ジアゾエステルの分子内不斉1,6C–H挿入反応" 日本薬学会第134年会, 2014年3月27日, 熊本
- ② 伊藤元気, 鈴木拓郎, 棚田文也, 渡邊雄大, 竹田幸司, 穴田仁洋, 橋本俊一, "18E-リングピアロシドCの合成研究" 日本薬学会第134年会, 2014年3月27日, 熊本
- ③ 小林優貴, 呂夢, 穴田仁洋, 竹田幸司, 橋本俊一, " $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾアセトフェノンを用いた不斉シクロプロパン化反応" 日本薬学会第134年会, 2014年3月27日, 熊本
- ④ 竹田幸司, "不溶性高分子担持型Rh(II)錯体の創製と不斉触媒反応への応用" 若手研究者のための有機化学札幌セミナー, 2013年12月4日, 北海道
- ⑤ Takeda, K.; Hirota, A.; Hanari, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. "Dirhodium(II) Complex-Catalyzed Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition Reactions under Continuous Flow Conditions." *International Symposium on Integrated Synthesis-8*, 2013年11月29日, 奈良
- ⑥ 竹田幸司, 廣田哲人, 羽成泰貴, 穴田仁洋, 南部寿則, 橋本俊一, "新規固相Rh(II)錯体充填型フローリアクターを用いたカルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応" 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013年11月5日, 福岡
- ⑦ 小林優貴, 呂夢, 穴田仁洋, 竹田幸司, 橋本俊一, " $\alpha$ -ハロ- $\alpha$ -ジアゾカルボニル化合物を用いた分子間不斉シクロプロパン化反応" 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013年11月5日, 福岡
- ⑧ 竹田幸司, 廣田哲人, 羽成泰貴, 穴田仁洋, 南部寿則, 橋本俊一, "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ルイリドの不斉1,3-双極付加環化

反応" 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日, 神奈川

- ⑨ 竹田幸司, 高坂祐平, 穴田仁洋, 後藤崇之, 橋本俊一, "ロジウム(II)カルボキシレート錯体を用いた1,4-シクロヘキサジエンと $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -ジアゾエステルとの分子間不斉C–H挿入反応" 日本薬学会第133年会, 2013年3月30日, 神奈川
- ⑩ 竹田幸司, 大原 格, 嶋田修之, 南部寿則, 橋本俊一, "固相Rh(II)錯体充填型フローリアクターの開発とカルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応への応用" 日本化学会第93回春季年会, 2013年3月22日, 滋賀
- ⑪ Takeda, K.; Ohara, T.; Shimada, N.; Nambu, H.; Hashimoto, S. "Continuous Flow System with a Polymer-Supported Dirhodium(II) Complex: Application to Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition Reactions." *13th Tetrahedron Symposium Asia, Bioorganic Chemistry, Medicinal Chemistry*, 2012年11月27日, 台湾
- ⑫ 後藤崇之, 後藤崇之, 竹田幸司, 嶋田修之, 南部寿則, 穴田仁洋, 城始勇, 安藤香織, 橋本俊一, "新規ロジウム(II)錯体を用いた $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -ジアゾアセタートとアルキンとの不斉シクロプロパン化反応" 第101回有機合成シンポジウム, 2012年6月6日, 東京
- ⑬ 竹田幸司, 大原 格, 嶋田修之, 南部寿則, 橋本俊一, "固相Rh(II)錯体充填型フローリアクターの開発とカルボニルイリドの不斉1,3-双極付加環化反応への応用" *Symposium Molecular Chirality ASIA 2012*, 2012年5月17日, 福岡

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坪和 幸司 (TSUBOWA KOJI)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 00572497

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし