金属触媒を用いた面不斉化合物のエナンチオ選択的合成

小川 熟人

Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Compounds by Using Metal Catalysts

Narihito Ogawa

Planar-chiral compounds have found widespread application as chiral ligands for asymmetric catalysts, or as photosensitizer for functional materials. Recently, various research groups reported catalytic asymmetric synthesis of planar-chiral compounds. In this short review, the synthesis of various planar-chiral compounds by using metal catalysts are described in a comprehensive manner.

はじめに

面不斉化合物は不斉原子を持たない化合物であり、他にも軸不斉化合物やらせん不斉化合物が知られている。近年、面不斉を有する化合物は中心不斉化合物や軸不斉化合物に続く新たな不斉源として注目されており、さらには光増感剤などの機能性材料としての利用も期待されている。そのため、この化合物を立体選択的に合成する方法の開発が強く望まれている。そのような背景のもと、近年、金属触媒を用いた立体選択的な面不斉化合物の合成が多数報告されている。本稿では、前半で金属原子を含まない面不斉シクロファンの合成について、後半で金属原子を持つ面不斉金属錯体の触媒的不斉合成について紹介する。

1. 不斉[2+2+2]付加環化反応を利用したエナンチオ選択的パラシクロファンの合成

田中らは2007年に、ロジウム触媒を利用したエナンチオ選択的平面不斉ジチアパラシクロファンの合成を初めて報告した^{1a)}。その後、2013年には、ロジウム触媒による環状1,6-ジエン1と末端アセチレン2の触媒的[2+2+2]付加環化反応を利用して、最大93% eeで炭素架橋鎖を有するカルバパラシクロファン3の合成に成功した(スキーム1)^{1b)}。

Scheme 1 Rhodium-catalyzed synthesis of planar-chiral carba-paracyclophanes.

この合成は基質であるジエンを環状にして不斉[2+2+2]付加環化反応における反応点を制御し、配位子として(S,S)-bdppを用いることで高収率かつ高立体選択性で所望の生成物が得られる。また、以前の報告では低濃度条件でしか収率よく合成できなかったが、今回の反応では高濃度条件でも効率的に反応が進行する。

2. エナンチオ選択的ジオキサパラシクロファンの合成

柴田らは、ジヨードパラシクロファン4に対する不斉菌頭カップリング反応を行い、所望のパラシクロファン5が最大79% eeの立体選択性で得られることを報告している(スキーム2, 式1)^{2a)}。

Scheme 2 Asymmetric synthesis of dioxapara-cyclophane derivatives.

最近では、ハロゲンを持たないパラシクロファン6に対するオルトリチオ化を経由したエナンチオ選択的合成

(最大 99% ee)にも成功し、これらを配位子として利用した不斉反応についても報告している(スキーム 2, 式 2)^{2b,c)}。

3. 分子内水素結合を利用したエナントio選択的パラシクロファンの合成

鈴木らは、Grubbs 触媒による分子内閉環メタセシス反応を用いて光学活性パラシクロファン 11 の合成を報告している(スキーム 3)³⁾。この反応は、側鎖のスルフィニル基とフェノールの水酸基との分子内水素結合により、高い立体選択性を発現する。合成した 10 炭素架橋鎖のパラシクロファン 11 は X 線結晶構造解析を行い、ベンゼン環の C10-C11-C13-C14 平面から C9 位および C12 位の炭素が約 7° 外れており、ベンゼン環は平面でなく、歪んだ構造であることを明らかにしている。

Scheme 3 Synthesis of enantiomerically pure planar-chiral paracyclophane.

合成した化合物 11 は水酸基の保護とスルフィニル基の脱保護、オレフィンの水素添加により飽和なパラシクロファン 13 へ誘導している。この際、いずれの化合物も光学純度の低下は見られていない。また、12 炭素架橋鎖のパラシクロファンの合成や 1,5-ナフタレン、2,6-ナフタレン骨格のパラシクロファンの合成についても報告しており、この合成法が炭素架橋鎖のパラシクロファン合成において強力な手段になることを示している。

4. 面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成

これまで、金属を含まない小員環状シクロファンの合成に焦点をあててきた。一方で、面不斉遷移金属錯体の立体選択的合成についても多数報告されており、ここでは面不斉フェロセンの触媒的不斉合成に焦点をあてて概説する。

面不斉金属錯体を光学活性体として得る方法として、その多くが光学分割やキラルな置換基を利用したジアステレオ選択的反応による方法であった。そのような背景のもと、1997 年に Schmalz らは、銅触媒を用いた分子内 C-H 挿入反応による面不斉フェロセンの不斉合成を報告した⁴⁾。近年では、小笠原らにより、面不斉ホス

ファフェロセン 15 の触媒的不斉合成が達成された(スキーム 4)⁵⁾。小笠原らは、キラルなモリブデン触媒による分子内閉環メタセシス反応を行い、最大 99% ee で光学活性ホスファフェロセン 15 が得られることを報告している。

Scheme 4 Molybdenum-catalyzed synthesis of planar-chiral phosphoferrocenes.

他にも、面不斉フェロセンの触媒的不斉合成はキラルジアミンを触媒とした合成⁶⁾などが報告されている。今後、面不斉フェロセンだけでなく、様々な面不斉金属錯体の新しい合成法の開発が注目される。

おわりに

以上本稿では、金属触媒を用いた面不斉化合物のエナントio選択的合成について紹介した。今後、新規合成法の開発だけでなく、それらを利用した不斉反応や機能発現など、さらなる新展開が期待される。

文 献

- (a) K. Tanaka, T. Hori, T. Osaka, K. Noguchi, M. Hirano, *Org. Lett.*, **9**, 4881 (2007); (b) T. Araki, K. Noguchi, K. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 5617 (2013)
- (a) K. Kanda, T. Koike, K. Endo, T. Shibata, *Chem. Commun.*, **2009**, 1870; (b) K. Kanda, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.*, **12**, 1980 (2010); (c) K. Kanda, R. Hamanaka, K. Endo, T. Shibata, *Tetrahedron*, **68**, 1407 (2012)
- K. Mori, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5638 (2009)
- S. Siegel, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 2456 (1997)
- M. Ogasawara, S. Watanabe, K. Nakajima, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2136 (2010)
- C. Genet, S. J. Canipa, P. O'Brien, S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9336 (2006)

(2013 年 12 月 3 日受理)

小川 熟人 東京工業大学大学院生命理工学研究科生物プロセス専攻・助教 博士(工学)〔所属研究室主催者〕小林 雄一
〔経歴〕2011 年東京工業大学大学院生命理工学研究科博士後期課程修了(小林雄一教授), 同年 4 月より早稲田大学理工学術院助手(鹿又宣弘教授), 2013 年 1 月より現職。〔研究テーマ〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: nogawa@bio.titech.ac.jp