

カチオン性 10 族金属錯体を用いた不斉触媒反応の新展開： パラジウムエノラートを鍵とする反応を中心にして

独立行政法人 理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室

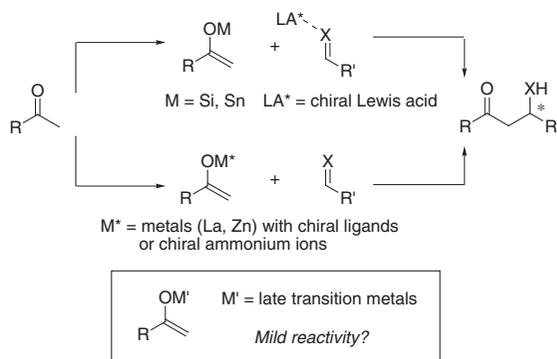
濱島 義隆

袖岡 幹子

1. はじめに

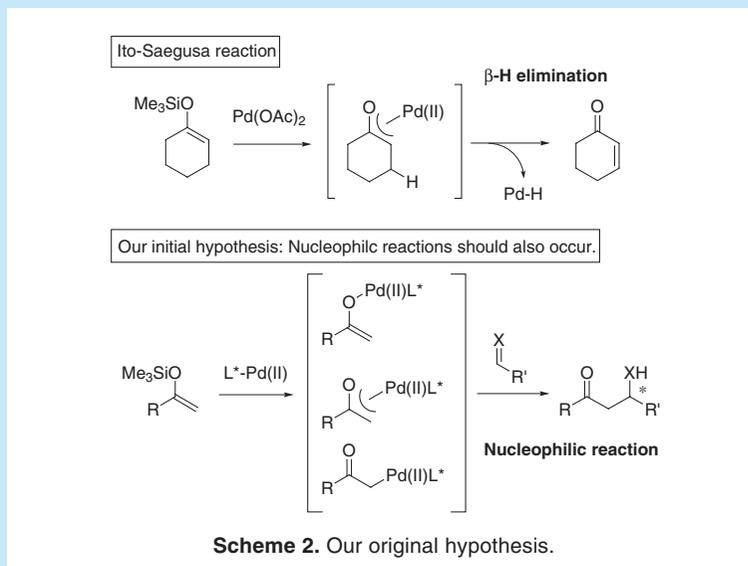
カルボニル化合物の金属エノラートは、様々な求電子剤との反応に適用できる汎用性の高い求核剤であり、有機合成化学においてなくてはならない存在である。¹ エノラートを求核剤とする不斉触媒反応を開発するには、大きく分けて二つの方法論が考えられてきた。ひとつは、予め Si または Sn エノラートを調製しておき、キラルLewis酸 (B, Al, Ti, Cu など) で求電子剤を活性化して反応を行うものである。もうひとつは、キラル塩基触媒を用いてケトンからキラルエノラート (La, Zn, Ca, R₄N⁺) を直接発生させる方法である。特に後者はより原子効率が高く、最近の不斉有機触媒と共に著しい発展を見せている。²

一方、我々は別の可能性として、後周期遷移金属 (特にパラジウム) エノラートの利用に注目した。後周期遷移金属の電気陰性度は、古典的エノラートに用いられるアルカリ金属に比べかなり大きく、エノラートの分極の程度は小さいと予想される。従って、後周期遷移金属エノラートは温和な反応性を示し、典型金属 (Li, Mg, B, Al など) や前周期遷移金属エノラート (Ti, Zr など) の反応で必要とされる低温・無水条件を必要としない可能性があり、極めて興味深いと考えた。



Scheme 1. Representative approaches to achieve enantioselective reactions with enolates.

Ito-Saegusa 反応は、シリルエノラートから Pd エノラートが生成し、β-ヒドリド脱離によりエノン合成する反応として知られている。³ 他にも Pd エノラート種が、アルキルパラジウム種と同様に多重結合への挿入反応やカップリング反応を起こすと報告されていた。我々は中間体として生成する Pd エノラートの反応性に興味を持った。配位子や反応条件を工夫すれば、エノラートは十分な求核性を示し温和な条件でアルデヒドとのアルドール反応が進行するのではないかと考えた。当時、Pd エノラートの求核剤としての反応性はほとんど知られておらず、辻らによるアリルβ-ケトエステルから脱炭酸を経て生成する Pd エノラートの分子内アルドールおよびマイケル反応に関する報告が唯一の例であった。⁴ 我々はこの先駆的な研究に勇気づけられて、新しい不斉触媒反応を目指しつつ Pd エノラートの研究を開始した。

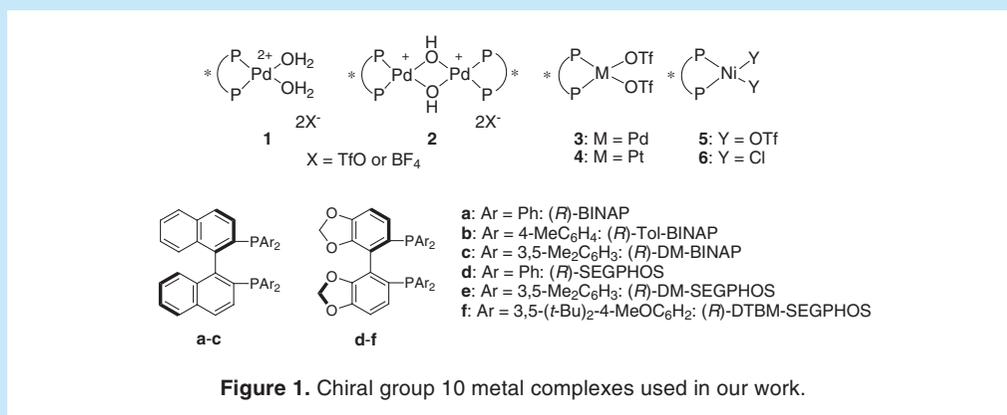


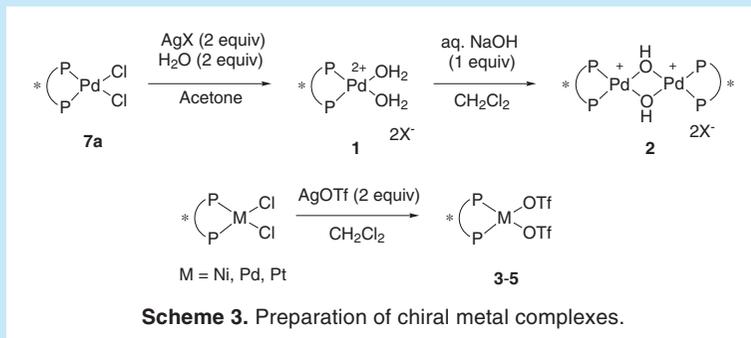
本総説では、遷移金属エノラートに関する研究過程で開発したカチオン性遷移金属錯体の特徴的な反応性を示しつつ、それを基盤とした様々な不斉触媒反応について紹介する。我々の報告以前、または報告後に他の研究グループから報告されたすぐれた成果については紙面の都合上割愛させて頂き、総説にあげた論文を参照して頂きたい。⁵

2. 錯体とその調製法

本総説で用いる光学活性カチオン性10族金属錯体を Figure 1 に示す (1-6)。Scheme 3 に示すようにパラジウムアクア錯体 **1** は、BINAP 類縁体を配位子とする塩化パラジウム錯体から水存在下、銀塩との陰イオン交換反応によって収率よく合成できる。また、パラジウム μ -ヒドロキソ錯体 **2** は、酸性を示すアクア錯体を1当量の塩基と処理することで合成できる。配位子によって色の濃淡に違いはあるが、黄色からオレンジ色の安定な固体として得られ、特別な注意を必要とすることなく空気下で扱うことができる。⁶

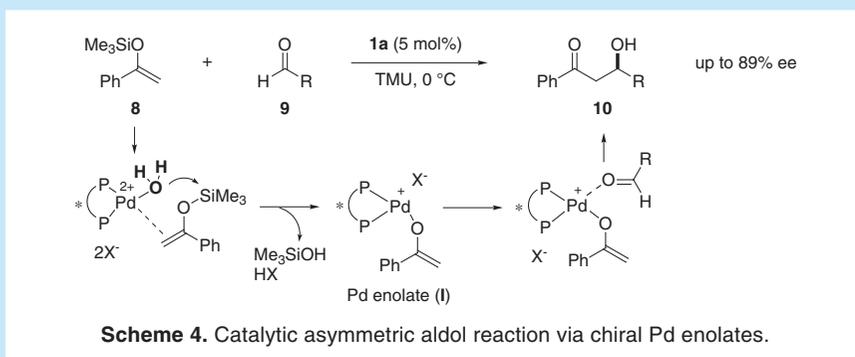
これらに加えて、ニッケルまたは白金錯体もほぼ同様の方法で合成可能であり、それぞれ黒紫色 (Ni)、ベージュ色 (Pt) の固体として得られる。錯体 **3-6** は無水条件下で調製し、不活性雰囲気下で保存している。



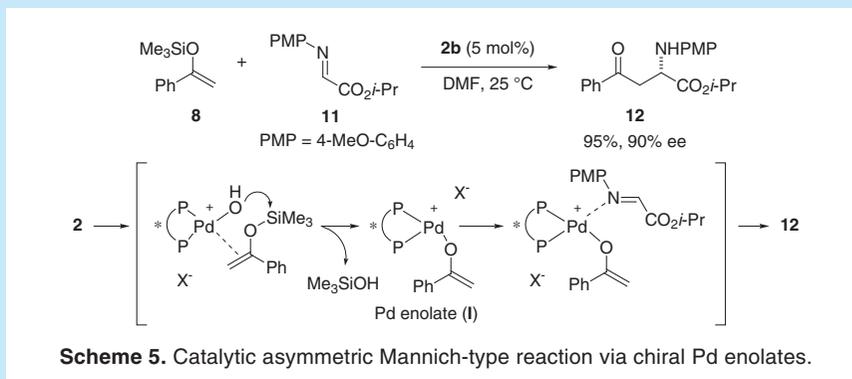


3. トランスメタル化を経るパラジウムエノラートの生成と不斉触媒反応

先の仮説に従って種々条件を検討したところ、パラジウムアクア錯体**1**を用いることでシリルエノラート**8**とアルデヒド**9**との不斉アルドール反応が円滑に進行することを見出した。⁷ この反応はDMFやテトラメチルウレア (TMU) などの極性溶媒中で円滑に進行し、また無水条件では反応が極めて遅いという特徴を有する。これらは、一般的なルイス酸触媒による不斉向山アルドール反応とは全く異なる性質である。² 反応機構を詳細に検討したところ、Scheme 4に示すように水(または**1**から生成するPdOH)がシリル基への求核剤として作用し、トランスメタル化によりキラルPdエノラート(I)が鍵中間体として生成していることが明らかとなった。生成物はルイス酸触媒による向山アルドール反応と同じであるが、その反応メカニズムは全く異なるということになる。更に、 β -水素を有する基質でもエノンの生成は起こらず、収率よくアルドール付加体が得られたが、これはBINAPなどの二座不斉配位子を有するPdエノラートの場合には、主にO-エノラートとして存在するためと考えている。しかも、反応系内には、トランスメタル化の際に生成するプロトン酸(HX)や水が存在するにも拘らず、Pdエノラートはプロトン化に優先してアルドール反応を起こした。これは他の強い塩基性を示す金属エノラートには見られない特異な性質であり、キラルPdエノラートの求核剤としての更なる可能性を示していた。

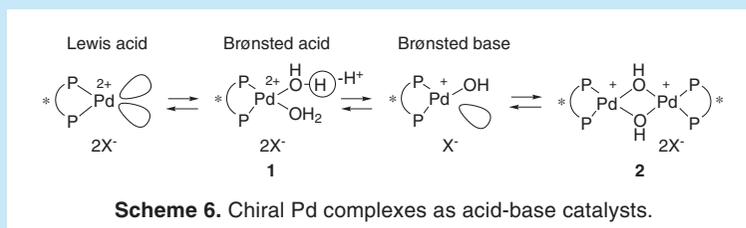


そこで次に、キラルPdエノラートを鍵中間体として用い、当時未開拓分野であった触媒的不斉マンニッヒ型反応の開発を目指した。⁸ アクア錯体**1**存在下、イミン**11**との反応を行ったところ、反応は円滑に進行するもののラセミ体只得られるだけであった。比較実験より、錯体**1**から生成するプロトン酸がイミンを活性化し、触媒非関与のラセミ体を与える反応が素早く進行するためと分かった。そこで、プロトン酸を生成せずにPdエノラートを与える触媒を検討した結果、Pd- μ -ヒドロキソ錯体**2**を見出した。Scheme 5に示すように、**2**が解離してできる単核のPd-OH錯体がトランスメタル化を促進し、キラルPdエノラートが効率的に生成する。その結果、目的とする不斉マンニッヒ型反応が円滑に進行し、高いエナンチオ選択性で目的物を得ることができた。^{6,9}

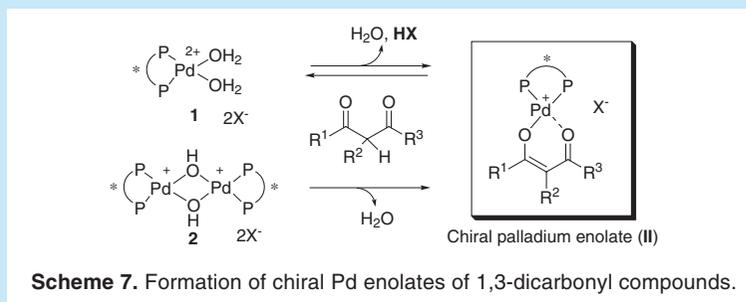


4. 酸・塩基触媒としてのカチオン性パラジウム錯体

炭酸脱水酵素の活性中心にある亜鉛イオンは、配位によって水の酸性度を変化させ、水酸化物イオンを生成することが知られている。これまでの研究過程で観察された様々な現象を考慮すると、合成したカチオン性Pd錯体はScheme 6に示すような関係にあると考えられた。すなわち、カチオン性Pd錯体は単にLewis酸として機能するだけではなく、水が配位するとその酸性度が上昇するためにBrønsted酸として作用する。ここで、脱プロトン化が起これば、Pd-OH単核錯体やそれが二量化した μ -ヒドロキソ錯体が生成し、それらは先に述べたトランスメタル化を促進する求核剤だけでなく、弱いながらもBrønsted塩基として作用すると考えられる。これらは互いに平衡にあると予想されるため、我々は錯体**1**および**2**が酸・塩基触媒として機能すると期待した。

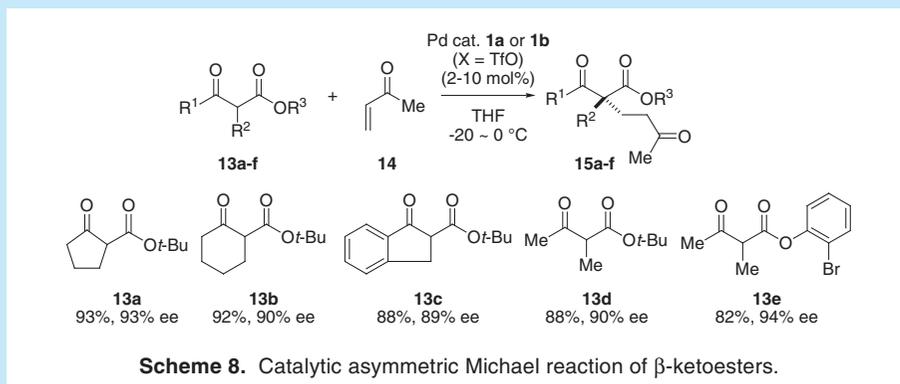


上記の仮説を検討したところ、錯体**1**と**2**は酸・塩基触媒として機能し、 β -ジケトンや β -ケトエステルのような比較的酸性度の高い1,3-ジカルボニル化合物と反応させると、Scheme 7に示すようにキラルPdエノラート(II)が脱プロトン化によって直接生成することが分かった。酸性度の高い化合物を用いているものの、我々はこれらのエノラート生成が非塩基性条件で起こる点に強い関心を持った。特に、アクア錯体からエノラートが生成する場合、強いプロトン酸が同時に生成する点は興味深く、一般的な塩基性条件のエノラートとは全く異なる反応性を示すと期待された。^{5b}

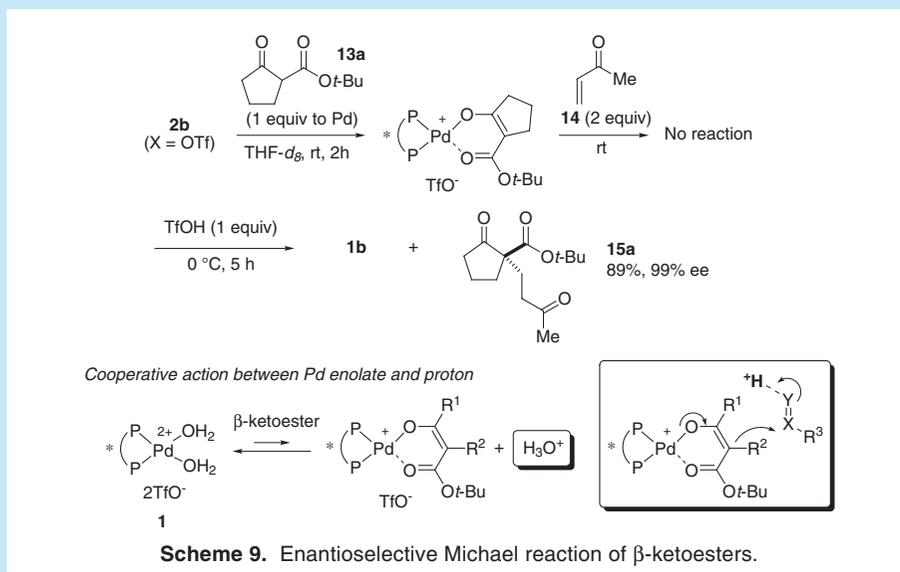


5. 触媒的不斉マイケル反応

Pdエノラート(II)は、様々な求電子剤と反応することが明らかとなった。我々はまず、エノンとのマイケル反応を検討した。エノン側に不斉を誘起するタイプの反応はほぼ完成の域に達しているが、求核剤側に不斉を誘起するタイプの反応で一般性にすぐれた反応は現在でも限定されている。¹⁰ その成功例のひとつが我々の反応である。触媒量のアクア錯体**1**を用いることで、様々なβ-ケトエステルとメチルビニルケトンとのマイケル反応が円滑に進行し、高い選択性で不斉4級炭素を有するマイケル付加体を得ることができた (Scheme 8)。¹¹

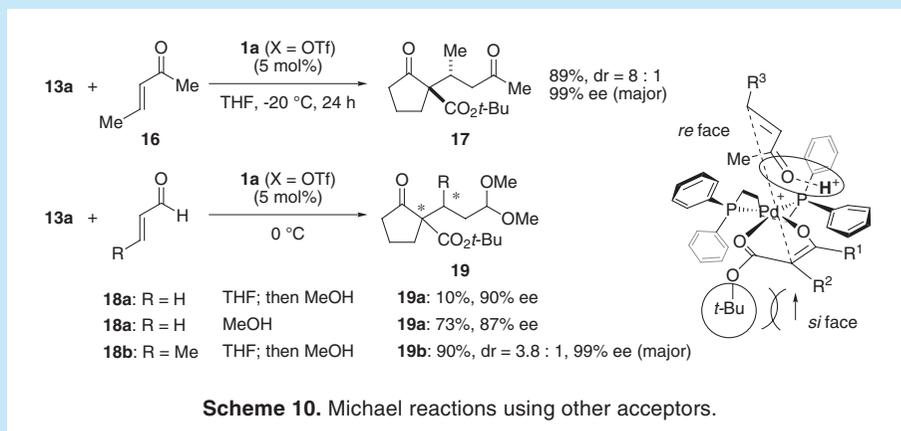


反応機構解析を行うと、Pdエノラートの興味深い特性が明らかとなった (Scheme 9)。μ-ヒドロキソ錯体**2b**と、パラジウムに対して1当量のβ-ケトエステル**13a**から得られるPdエノラートの反応性は低く、室温において2当量のメチルビニルケトンと反応させたが、反応は全く進行しなかった。しかしながら、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を1当量加えたところ、反応は円滑に進行しマイケル付加体**15a**が収率89%、不斉収率99%で得られ、アクア錯体**1b**の生成がNMRで確認された。Scheme 8の結果と併せて考えると、錯体**2**から生成した二座配位Pdエノラートの求核性はエノンとの反応に対しては十分でないが、アクア錯体からはPdエノラートと同時にプロトン酸が生成し、そのプロトン酸がエノンを活性化することで反応が進行したことを示唆している。すなわち、Pdエノラートとプロトン酸の共同作業というユニークな反応性を見出すことができた。



β 位に置換基を持つエノンにはメチルビニルケトンに比べ反応性が低いため、**13**のような β -ケトエステルとの触媒的不斉マイケル反応の報告例は現在でも少ない。しかしながら、共同活性化を示す我々の反応系では、 β 位にメチル基やフェニル基を持つエノンも用いることができる。Scheme 10に示すように5 mol%のアクア錯体**1a**を用いたところ反応は円滑に進行し、満足のゆくジアステレオ選択性と99%という極めて高いエナンチオ選択性で3級-4級連続不斉点を有するマイケル付加体**17**を得ることができた。

また、アルコール中でも機能するパラジウム触媒の特徴を活かすことで、非常に不安定なアクロレイン**18a**との反応も収率よく行うことができた。すなわち、THF中で反応を行った場合には副生成物が多く、対応するアセタール体を10%しか得ることができなかったが、メタノール中ではほぼ同等の選択性で、収率よくアセタール体**19a**を得ることができた。クロトンアルデヒドの場合はTHF中で反応を行うことができ、メタノールで処理した後にアセタール体**19b**を高い収率とエナンチオ選択性で得ることができた。¹²このマイケル反応で高いエナンチオ選択性を実現するためには、基質のエステル部位が嵩高いことが重要であった。図に示すような平面四配位型のPdエノラートによって説明でき、求電子剤は立体的に空いている*re*面から反応すると考えられる。このエノラートの面選択性は、以下に示す反応にも適用できる考え方である。



6. β -ケトエステルとの触媒的不斉マンニッヒ型反応

Scheme 5で述べたように、我々はプロトン化によってイミンの反応性が著しく向上することを見出していた。そこで、Scheme 9の共同作業という概念に基づいて、プロトン酸との親和性が高いイミンを求電子剤とするマンニッヒ型反応を検討した。検討の結果、アクア錯体**1**は、 β -ケトエステルと様々なイミンとのマンニッヒ型反応に有効であることが明らかとなった。¹³ここでは*N*-Bocイミンの例を紹介する (Table 1)。プロトン酸によってイミンが活性化されるため、マイケル反応のときに比べて反応は著しく加速され、多くの場合数時間で反応は完結した。3級-4級連続不斉点を有する β -アミノカルボニル化合物が収率よく得られ、その立体選択性も極めて高いものであった。¹⁴マンニッヒ反応は重要な反応であるためにアルデヒドやケトンに求核剤とする反応が数多く報告されているが、我々の発表の後、容易に活性化できる β -ケトエステルやマロン酸エステルのような1,3-ジカルボニル化合物との反応が次々と報告され、高度に官能基化された β -アミノカルボニル化合物を合成する方法として注目されつつある。¹⁵

Table 1. Catalytic enantioselective Mannich-type reactions of β -ketoesters.

entry	ketoester	imine (R ³)	temp.	time (h)	yield (%)	dr	ee ^a
1	13a	20a (C ₆ H ₅)	0 °C	5	93	88:12	99/97
2	13a	20b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	0 °C	2	93	90:10	95/99
3	13a	20c (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	0 °C	5	74	93:7	94/ ^b
4	13a	20e (<i>o</i> -ClC ₆ H ₄)	0 °C	1	52	95:5	93/ ^b
5	13a	20f (2-furyl)	0 °C	2	75	>95:5	86/ ^b
6 ^c	13d	20a (C ₆ H ₅)	rt	4	84	86:14	98/95
7	13d	20b (<i>p</i> -MeC ₆ H ₄)	rt	4	86	90:10	97/85
8	13d	20c (<i>o</i> -MeC ₆ H ₄)	rt	9	87	96:4	98/ ^b
9	13d	20e (<i>o</i> -ClC ₆ H ₄)	rt	2	80	91:9	98/ ^b
10	13d	20f (2-furyl)	rt	3	71	82:18	96/99

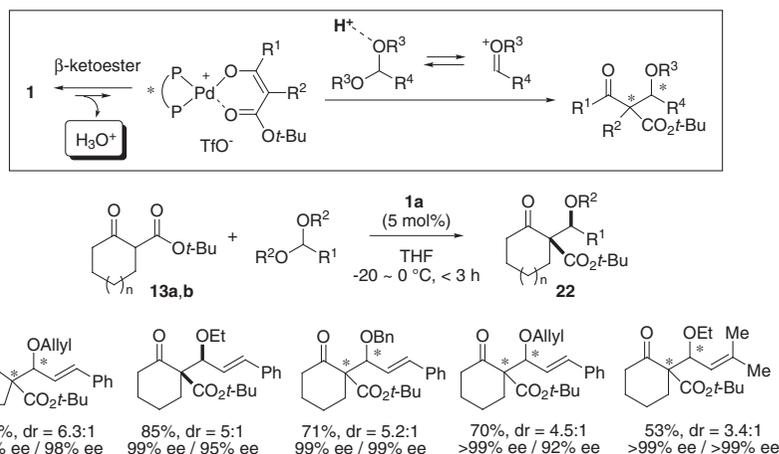
^a Major/Minor. ^b Not determined. ^c **1d** was used.

7. アセタールとの触媒的不斉アルドール型反応

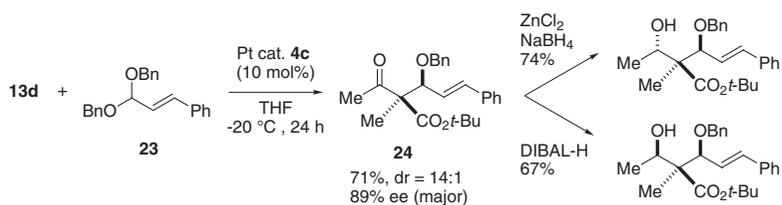
酸性条件下におけるエノラート生成の特徴をさらに活かす反応として、塩基性条件では反応しないアセタールとのアルドール型反応を開発した。酸性度の高い求核剤とのアルドール型反応としてニトロアルドール反応が知られているが、1,3-ジカルボニル化合物と通常のアルデヒドの不斉反応は、エノラートの求核力が低い点や生成物が逆反応を起こしやすい点が問題であるため、報告例はない。¹⁶ もし、アルデヒドの代わりにアセタールを用いることができれば、プロトン化によって反応性の高いオキシニウムイオンが生成し、Pdエノラートとも十分に反応すると予想した。また、生成物の水酸基は保護されているため、逆反応も抑制されると期待した (Scheme 11)。

期待通り、5 mol%のPd触媒 **1a** 存在下、環状の β -ケトエステルとアセタールとの反応が円滑に進行し、3時間以内に反応は完結した (Scheme 11)。¹⁷ 不飽和結合と共役したアルデヒドに由来するアセタールに限定されるものの、様々なアセタールを用いることが可能であり、良好なジアステレオ選択性とほぼ完璧なエナンチオ選択性でアルドール体**22**を得ることに成功した。しかしながら、反応性の低い鎖状の β -ケトエステルに関してはエノラートの生成が遅いために、アセタール由来のアルコールによってPd錯体が還元されてしまい、収率よく目的物を得ることができなかった。

そこで、Pd錯体より安定で還元されにくいと期待し、類似の白金錯体**4a**の利用を検討した。その結果、ジアステレオ比はほぼ1:1であったものの、期待通り反応は円滑に進行した。最終的には、Pt錯体**4c**を用いるとジアステレオ選択性は大きく改善され、目的物**24**が高収率、高立体選択的に得られた (Scheme 12)。この化合物は、還元条件を選ぶことで3連続不斉中心を有するふたつのジアステレオマーへと変換可能であった。



Scheme 11. Catalytic asymmetric aldol-type reaction with acetals.

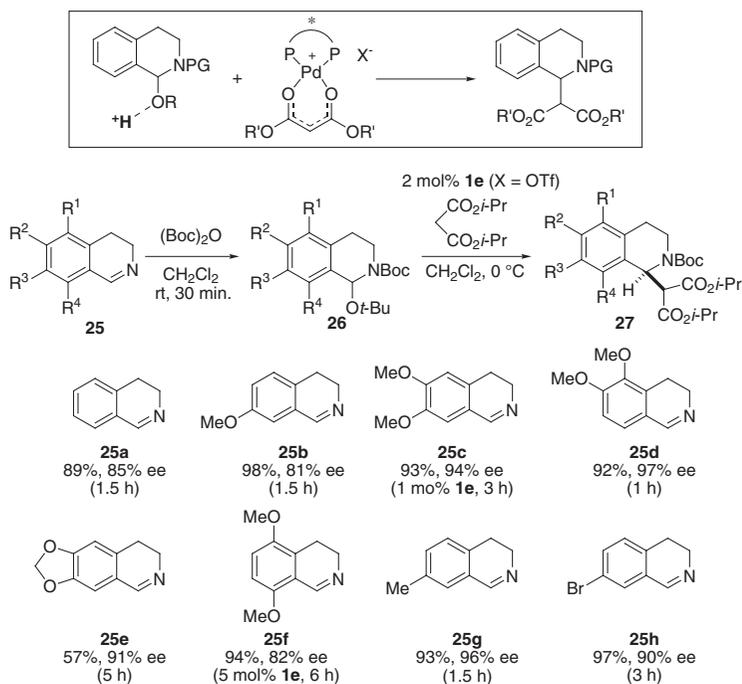


Scheme 12. Catalytic asymmetric aldol-type reaction with acetals using Pt complex.

8. *N,O*-アセタールと環状イミンとの反応

アセタールと類似した*N,O*-アセタールも活性メチレン化合物との反応に適用できる。環状イミンは、窒素原子がアルキル基で置換されているために反応性が低い。そのため、触媒的マンニッヒ型反応を行うのは非常に難しい。イミンの代わりに対応する*N,O*-アセタールを用いれば、プロトン化により活性なイミニウムイオンが円滑に生成すると期待できる (Scheme 13)。高活性なイミニウムイオンの反応性を制御するために、既存の類似反応では -78 °Cの低温が必要とされる。しかしながら、我々の反応ではPdエノラートと連動してイミニウムイオンが生成するので自発的な反応は抑制され、0 °Cから室温という温和な条件で高い不斉誘起が達成できた。本反応では、求核剤としてマロン酸エステルを用いることが可能であり、多くの生物活性化合物の基本構造である光学活性テトラヒドロイソキノリン誘導体が合成できる。¹⁸

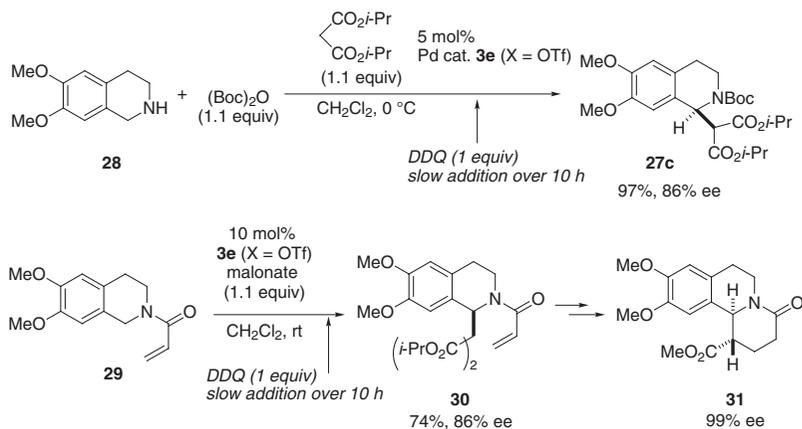
原料となる*N,O*-アセタールは、ジヒドロイソキノリン **25** と (Boc)₂O (**26**) を塩化メチレン中30分反応させることで容易に調製できる。その反応溶液に触媒とマロン酸エステルを加えると反応は円滑に進行した (Scheme 13)。ほとんどの反応は3時間以内に完結し、目的物 **27** が収率よく得られた。電子供与基であるメトキシ基以外にも、メチル基や電子求引基であるプロモ基が置換した基質も高選択的に反応した。当然ながら、このマンニッヒ型反応でも酸性条件下のエノラートが極めて効果的であり、アクア錯体 **1e** の代わりにプロトン酸を与えない μ -ヒドロキソ錯体 **2e** を用いた場合、室温48時間でも反応は全く進行しなかった。



Scheme 13. Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of malonate to dihydroisoquinolines.

N,O-アセタールの α -脱離に代わり、テトラヒドロイソキノリンを酸化してイミニウムイオンを生成しても同様に不斉マンニッヒ型反応が進行すると期待した。検討の結果、酸化剤としてDDQの塩メチレン溶液をゆっくり滴下すると酸化的マンニッヒ型反応が円滑に進行することを見出した (Scheme 14)。¹⁹ 本反応は、DDQ酸化を進行させるために室温で反応を行う必要がある。室温で反応を行うと錯体由来の水が副反応の原因となったため、無水錯体**3e**を用いた。テトラヒドロイソキノリン**28**の窒素原子を系内で(Boc)₂Oと反応させ、そのまま触媒反応に付すことで目的物**27c**をほぼ定量的に86% eeで得ることができた。酸化的マンニッヒ型反応が効率よく進行するには、基質の芳香環上にメトキシ基のような電子供与基が置換している必要があるため基質一般性の高い反応とは言えないが、合成に手間のかかるジヒドロイソキノリンを用いずに不斉マンニッヒ型反応ができる点は有利であると考えている。

また、酸化的マンニッヒ型反応はアクリロイル基が置換した基質**29**にも適用することができた。反応は効率的に進行し、目的物**30**が収率74%、不斉収率86%で生成した。**30**のアクリロイル基は更なる変換に応用でき、分子内マイケル反応で六員環を構築した後、脱炭酸を経てipeccacアルカロイドの基本骨格に見られる三環性化合物**31**を単一ジアステレオマーとして合成することができた。



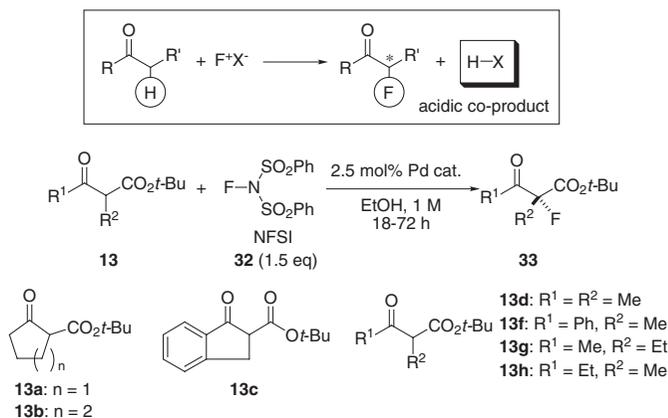
Scheme 14. Oxidative Mannich-type reaction starting from tetrahydroisoquinolines.

9. 活性メチン化合物の不斉フッ素化反応

医薬化学研究では、親化合物の水素または水酸基をフッ素に置換するとその薬理活性がしばしば向上することが知られている。一般的には、 sp^2 炭素に結合した水素原子をフッ素原子に置換することが主に検討されているが、最近キラルな sp^3 炭素上にフッ素が置換した医薬候補化合物が報告されるようになり、触媒的不斉フッ素化の重要性が認識されてきた。²⁰カルボニル化合物の求電子的フッ素化では、 α 位のプロトンに由来する酸性化合物が共生成するので、この反応を塩基性触媒を用いて行うのは原理的に難しい (Table 2)。なぜならば、触媒が酸性化合物と反応し、中和または分解されるからである。一方、上述のPdエノラートは非塩基性条件下で生成できるため、触媒的フッ素化を実現するための有用なツールになると考えられる。我々が、研究を開始した当時は、TogniらのTi-TADDOL触媒を用いた反応のみが報告されているだけであり、基質も特殊な β -ケトエステル一例に限定されていた。^{21, 22}

Table 2に示すように、嵩高いビスホスフィン配位子を有するPd- μ -ヒドロキソ錯体**2c**または**2f**を用いると、 β -ケトエステル**13**と*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) **32**との反応が円滑に進行することを見出した。さまざまな β -ケトエステルに対して高い不斉収率でフッ素化体が得られ、一般性の高い反応である。²³前述したC-C結合形成反応の時とは異なり、アクア錯体**1**の代わりに μ -ヒドロキソ錯体**2**を用いても反応は問題なく進行した。これは、フッ素化剤が十分に活性であるためと考えられる。このフッ素化反応は、THFや塩化メチレンのような通常の有機溶媒よりもアルコール溶媒中で円滑に進行する。環境調和性の高いエタノールを溶媒として、空気下でも行うことができる点は特筆に値する。また、イオン性液体を溶媒にしても不斉収率を損なうことなくフッ素化反応を行うことができた。カチオン性Pd錯体は、イオン性液体 [hmim][BF₄]に良く溶解し、エーテルではほとんど抽出されないことから、Table 3に示すように、触媒の再利用を行うことが可能であった。²⁴

Table 2. Catalytic asymmetric fluorination reactions of β -ketoesters.



entry	ketoester	product	catalyst (X)	temp. (°C)	yield (%)	ee (%)
1 ^a	13a	33a	2f (TiO)	20	90	92
2	13b	33b	2c (BF ₄)	-10	91	94
3	13c	33c	2c (TiO)	-20	85	83
4	13d	33d	2f (TiO)	20	49 ^c	91
5	13f	33f	2c (BF ₄)	20	92	91
6 ^b	13f	33f	1c (TiO)	20	96	91
7	13g	33g	2c (TiO)	20	88	87
8	13h	33h	2c (TiO)	20	47	69

^a *t*-PrOH was used.

^b 1g scale. 5 mol% **1c**.

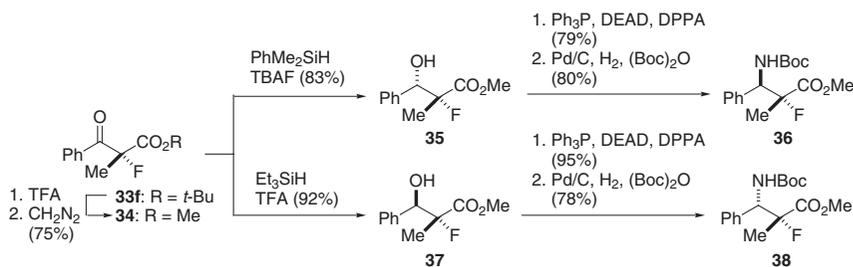
^c Lower yield due to the volatility of **33d**.

Table 3. Recovery and reuse of Pd catalyst in ionic liquid.

cycle	yield (%)	ee (%)	cycle	yield (%)	ee (%)
1	93	92	6	91	91
2	80	91	7	91	91
3	81	91	8	86	91
4	91	91	9	86	91
5	81	91	10	67	91
			11 ^a	82	91

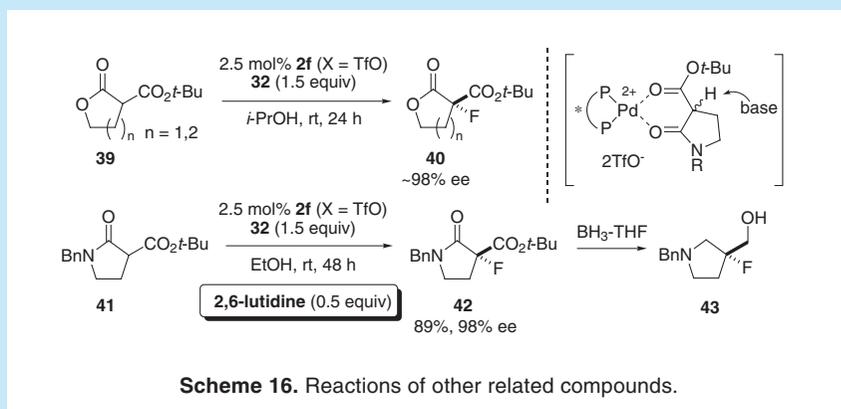
^a 84 h.

得られたフッ素化体は、ケトン部位の立体選択的なシラン還元反応を鍵として、生物活性化化合物の基本構造である β -ヒドロキシエステル (**35, 37**) や β -アミノエステル (**36, 38**) のフッ素誘導体へと変換することが可能である (Scheme 15)。



Scheme 15. Conversion of the fluorinated β -ketoester.

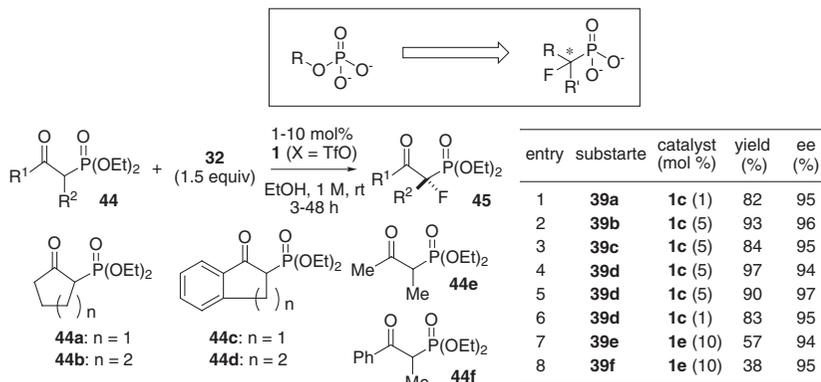
関連した基質として、*tert*-プトキシカルボニルラクトン **39** やラクタム **41** も高立体選択的にフッ素化することができた (Scheme 16)。²⁵ ラクタム **41** の場合、基質の酸性度がやや低下しているために μ -ヒドロキソ錯体 **2f** だけでは反応がほとんど進行しなかったが、助触媒として 2,6-ルチジンを加えたところ反応は収率よく進行し、98% ee でフッ素化体 **42** が生成した。高い不斉収率が観察されたことから塩基だけでは反応は進行せず、パラジウム錯体と塩基の二重活性化により生じたキラル Pd エノラートを介して反応が進行していると考えられる。**42** をボラン還元することで、環状アミンのフッ素誘導体 **43** も合成可能である。



Scheme 16. Reactions of other related compounds.

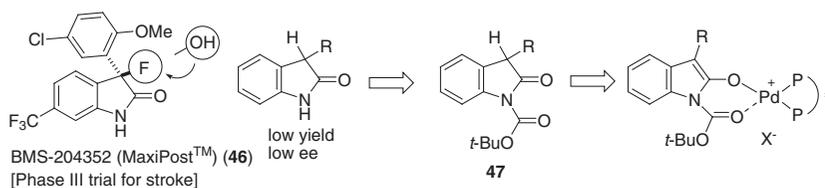
本フッ素化反応は、1,3-ジカルボニル化合物以外にも β -ケトホスホン酸エステル **44** にも適用可能である。^{26,27} モノフッ素化ホスホン酸は、生体内のリン酸エステルとほぼ同じ酸性度を示すことが知られているため、リン酸エステルのミミックとして有用である。Table 4 に示すように、鎖状の基質は反応性が低く収率は中程度であったが、高い不斉収率でフッ素化が進行した。環状の基質に関しては、収率、選択性ともに問題なく反応が進行した。フッ素化の立体選択性は β -ケトエステルの時と同じであり、二座配位 Pd エノラートを用いて説明することができる。なお、**45** を TMSI と処理することで脱エチル化し、ホスホン酸へと誘導することができた。

Table 4. Fluorination reactions of β -ketophosphonates.



10. オキシインドールのフッ素化

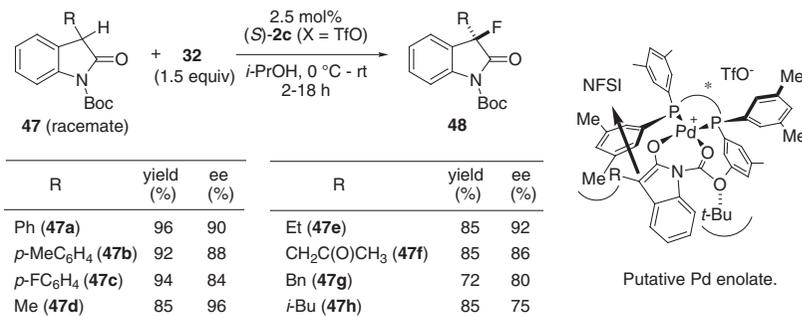
Scheme 17 に示した BMS 化合物 **46** は脳卒中治療薬として期待される化合物であり、オキシインドールの 3 位の水酸基をフッ素に置換することで薬理活性が向上したと報告されている。²⁸ オキシインドール骨格は、様々な生物活性化合物に見られる基本骨格であるため、オキシインドールの不斉フッ素化反応は医薬化学的に有用であると考えられる。上述の成果をもとに、Pd 錯体を用いて単純なオキシインドールのフッ素化を試みたが、収率、選択性ともに良い結果は得られなかった。そこで、これまでの二座配位エノラートの構造モチーフを考慮し、オキシインドールの窒素を Boc 基で保護した基質 **47** を用いて反応を行った。



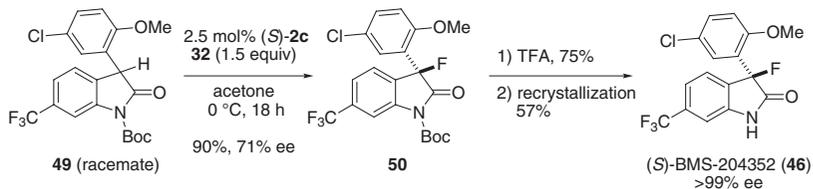
Scheme 17. Catalytic asymmetric fluorination reactions of oxindoles.

その結果、触媒として μ -ヒドロキソ錯体 **2c** を用いて *i*-PrOH 中で反応を行うと、アルキル置換、アリール置換を問わず様々な基質に対して良好な収率と選択性でフッ素化反応が進行することが分かった (Table 5)。²⁹ これまでの Pd エノラートと異なりキレート環の外側に反応点があるが、反応は高選択的に進行した。これは、図に示すようにエノラートの *re* 面が配位子のアリール基によって効果的に遮蔽されたためと考えられる。

Table 5. Catalytic asymmetric fluorination reactions of *N*-Boc oxindoles.

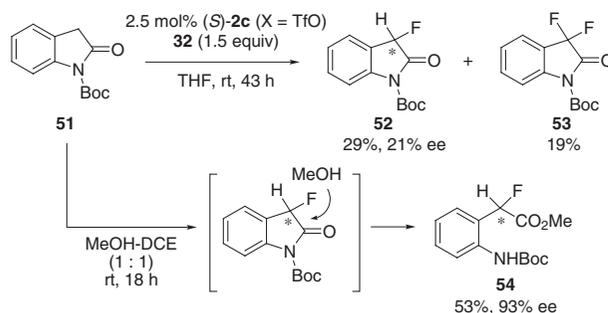


この知見をもとに、実際にBMS化合物**46**の触媒的不斉合成を試みた (Scheme 18)。²⁹ オルト位に置換したメトキシ基に由来する立体障害のために、**47a**に比べて選択性の低下が見られたが、**49**のフッ素化反応は収率よく進行した。得られた**50**のBoc基を除去した後に、再結晶することで光学的に純粋なBMS化合物を得ることに成功した。なお、*N*-Bocオキシインドール類の不斉フッ素化反応がNi触媒を用いても効率的に進行することがShibata, Toruらによって報告されている。³⁰



Scheme 18. Application to asymmetric synthesis of the BMS compound.

アルコール溶媒中でも機能するカチオン性Pd錯体の性質を利用すると、3位無置換のオキシインドール**51**のモノフッ素化を行うこともできた (Scheme 19)。モノフッ素化体**52**は、**51**よりも酸性度が高いと予想されるため、**52**を高エナンチオ選択的に合成することは難題である。実際、THF中でフッ素化反応を行うと**52**の不斉収率はわずか21%であった。しかし、この反応をメタノール-ジクロロエタン混合溶媒中で行うと、エナンチオ選択的なフッ素化に続き、フッ素化体のラセミ化よりも早くメタノールによる加溶媒分解が起こり、中程度の収率ながらメチルエステル体**54**を93%という高いエナンチオ選択性で得ることができた。²⁹ 当然のことながら基質がオキシインドール類に限定されてはいるが、この反応はキラルなモノフッ素化エステルを触媒的に合成した唯一の例である。

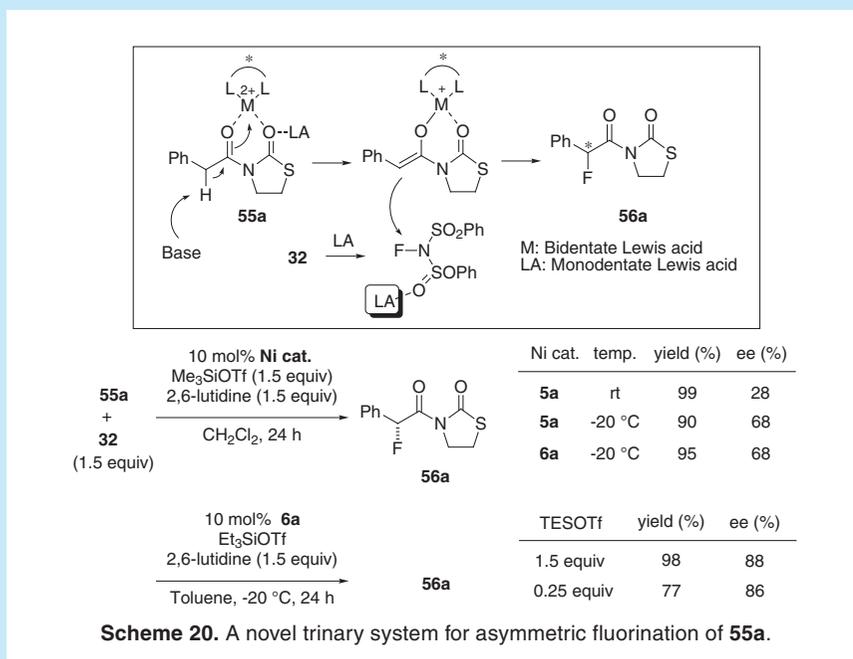


Scheme 19. Catalytic asymmetric monofluorination-solvolysis of oxindole.

11. 3成分活性化系を用いたアリール酢酸誘導体の触媒的不斉フッ素化

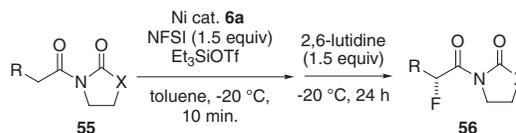
次に我々は、より一般性の高いカルボン酸誘導体の α 位モノフッ素化を目指し、フェニル酢酸誘導体の触媒的不斉モノフッ素化反応の開発を計画した。当初、Scheme 16で見出したルイス酸触媒と有機塩基による二重活性化が適用できると考え、触媒や塩基を含め様々な反応条件を検討したが、反応を進行させることはできなかった。そこで、Pdエノラートとプロトン酸の共同作業に見られるような二つの基質を同時に活性化する二重活性化を適用し、求核剤である**55**の活性化だけでなく求電子剤であるNFSIの活性化も行えば、キラル金属エノラートの生成量が少なくても反応は進行するのではないかと考えた。そこで、二座配位ルイス酸触媒と補助的単座ルイス酸の組み合わせを検討することとした(Scheme 20)。また、補助的ルイス酸は基質と何らかの相互作用をしてエノラート生成も促進する可能性があるかと期待した。

種々検討の結果、Ni錯体**5a**を用い、補助的ルイス酸としてシリルトリフラート、塩基として2,6-ルチジンを加えた場合、選択性は28% eeと低いながらもほぼ定量的にフッ素化が進行することを見出した(Scheme 20)。このフッ素化反応では、ニッケル/シリルトリフラート/2,6-ルチジンの3成分を用いることが必須であった。興味深いことに、Ni錯体**5a**の代わりにPd錯体**3a**を用いた場合、反応はほとんど進行しなかった。エナンチオ選択性は、温度を -20°C に低下することで68%まで向上した。更に、トリフラート錯体**5a**の代わりに、塩化ニッケル錯体**6a**を用いてもほぼ同じ結果が得られることが分かった。これは、これら二つの反応で同じ活性種が生成していることを示唆している。最終的に溶媒をトルエンにすると最も良い結果が得られ、88% eeで目的とするモノフッ素化体**56a**が得られた。また、補助的ルイス酸であるシリルトリフラートは、0.25当量まで減少させてもほぼ問題なく反応が進行することが分かった。³¹



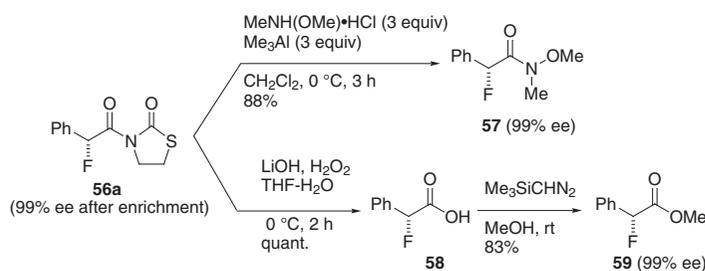
上記最適化条件を用いることで、Table 6に示すような様々なアリール酢酸誘導体のモノフッ素化が高収率で進行し、エナンチオ選択性も最高88% eeと満足のいく結果が得られた。³¹ 現在のところ確かな理由は不明であるが、Scheme 19の場合と異なり、モノフッ化体**56**は反応条件に類似の条件ではラセミ化しないことが確認されている。このことが、本モノフッ素化を立体的選択的に進めたポイントであろう。

Table 6. Catalytic asymmetric monofluorination of aryl acetic acid derivatives.



entry	substrate	X	R	catalyst (mol %)	yield (%)	ee (%)
1	55a	S	Ph	5	99	88
2	55b	S	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	5	90	83
3	55c	S	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	5	92	81
4	55d	S	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	10	95	82
5	55e	S	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	10	87	78
6	55f	S	2-naphthyl	10	99	83
7	55g	S	1-naphthyl	5	94	87
8	55h	O	Ph	5	95	87

本フッ素化反応の有用性を示すために、生成物の変換反応を実施した (Scheme 21)。³¹ 幸運なことに、モノフッ素化体 **56a** は再結晶操作により、光学的にほぼ純粋にすることができた。**56a** の補助基を、*N*-メトキシ*N*-メチルアミンで置換することで Weireb アミド **57** が収率よく得られ、不斉収率の低下は全く観察されなかった。また、塩基性条件下で加水分解を行ったが、これもラセミ化することなく対応するカルボン酸へと変換することができた。我々の結果とは対照的に、キラルオキサゾリジンを補助基とするエノラートのジアステレオ選択的なフッ素化の報告では、キラル補助基の除去の際に著しいラセミ化が起こることが指摘されている。³²



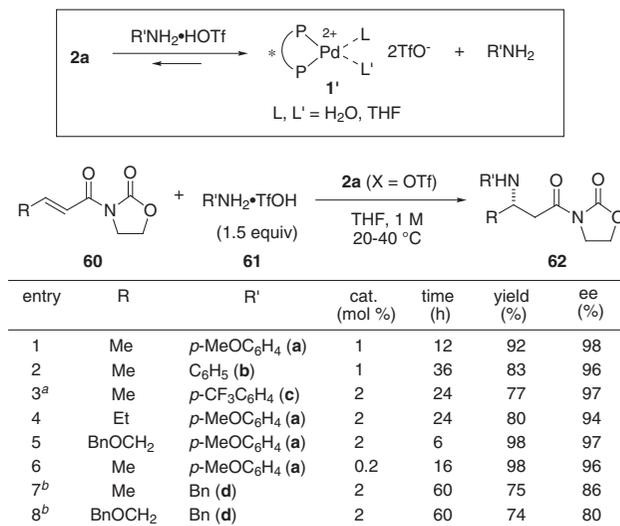
Scheme 21. Conversion of the fluorinated product.

12. Pd 錯体の酸・塩基作用を利用するアミンの不斉共役付加反応

窒素求核剤の α,β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、 β -アミノカルボニル化合物を効率的に合成する方法としてマンニッヒ反応と同様に重要な反応である。³³ 高選択的な不斉触媒反応がいくつか報告されているが、それらの成功のポイントは塩基性を低下させた窒素求核剤を用いる点であろう。塩基性/求核性の高いアミンを反応に用いるのは難しく、強い塩基性による触媒の失活や強い求核性による自発的な反応が問題となる。我々は、アミンの代わりにアミン塩を用いれば、Pd- μ -ヒドロキソ錯体とアミン塩の酸・塩基中和反応により、触媒活性を持つルイス酸触媒 **1'** と触媒に対してちょうど 1 当量のフリーのアミンが生成するので、過剰に存在するアミンが引き起こす上記の副反応を克服できると期待した (Table 7)。³⁴

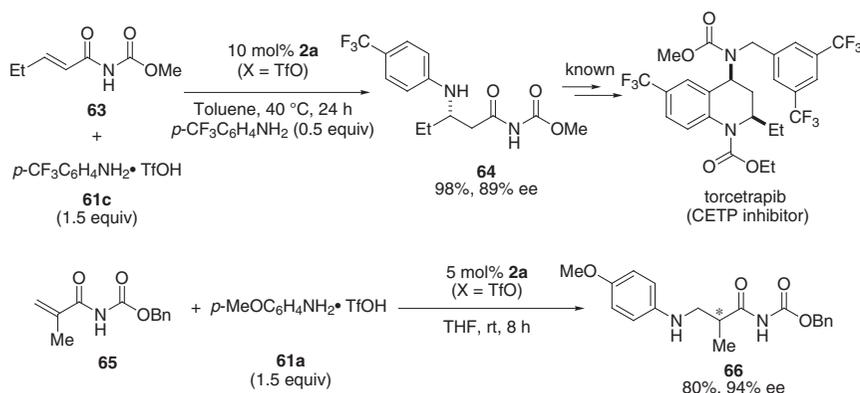
期待通り、アニシジンのように塩基性/求核性の高い芳香族アミンとの反応でも、対応する塩 **61a** を用いるとわずか 1 mol% の触媒量で収率 92%、不斉収率 98% ee と極めて効率的に目的物 **62a** を得ることができた (Table 7)。³⁴ 対照的に、アニシジンそのものを用いると不斉収率はわずか 2% であった。また、entry 6 に示すように触媒量を 0.2 mol% に減じても遜色のない結果が得られた。その他様々な反応剤を用いることができるが、中でもベンジルアミンの触媒的付加反応が高いエナンチオ選択性で進行した点は特筆に値する。

Table 7. Catalytic asymmetric conjugate addition of amines.



^a THF/toluene = 1/2. ^b The product was isolated as the corresponding methyl ester.

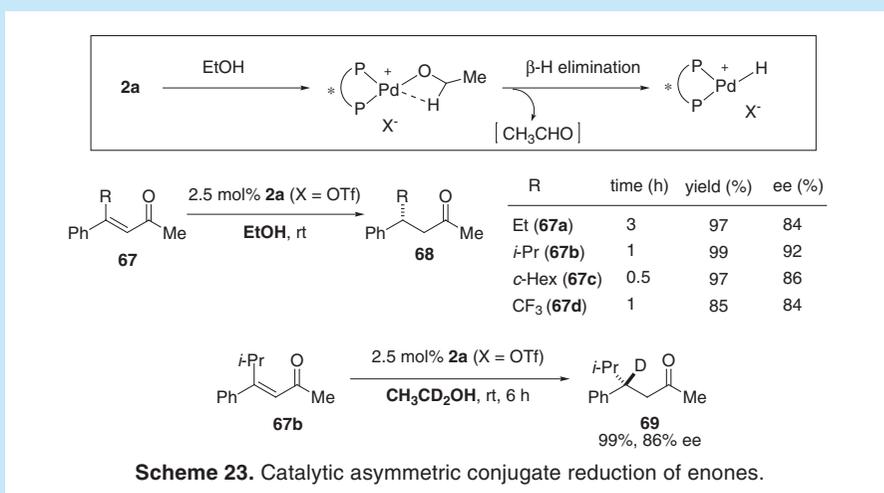
マイケル受容体に関しては**60**のような環状の補助基をもつものだけでなく、鎖状の補助基をもつ基質も問題なく用いることができる (Scheme 22)。触媒 **2a** 存在下、トリフルオロメチル基が置換したアニリンの塩 **61c** と **63** の反応が収率よく進行し、89%の不斉収率で目的物 **64** が生成した。この化合物は、既知の方法によってコレステリルエステル転移酵素阻害剤へと誘導できる有用な中間体である。³⁵ また、**65** のように α 位に置換基を有する基質も用いることが可能であり、この場合アミンの共役付加において生成する Pd エノラートのプロトン化がエナンチオ選択的に進行し、 α 位に不斉中心を有する **66** を 94% ee という高い立体選択性で合成することができた。³⁴



Scheme 22. Catalytic asymmetric reactions using carbamate-type substrates.

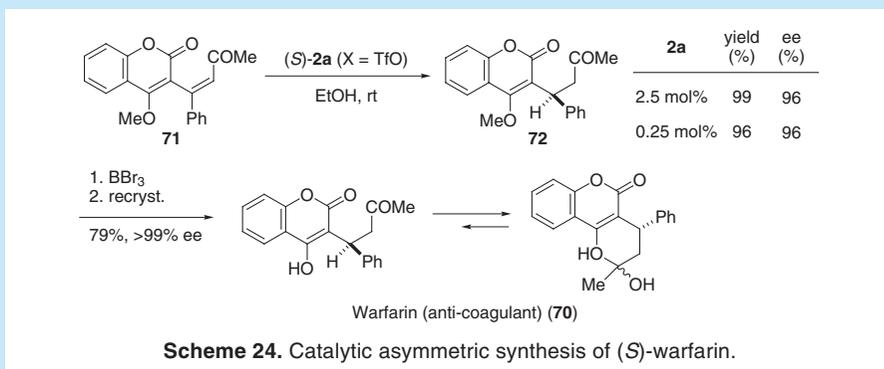
13. Pdヒドリドを用いた共役還元反応

1,3-ジカルボニル化合物のような二座配位子が存在しない場合、 μ -ヒドロキソ錯体**2**は塩基として作用し、アルコールと反応する。エタノールを溶媒として用いる場合、Pdエトキシドが生成し、続く β -ヒドリド脱離によりキラルPdヒドリド種が生成すると予想される (Scheme 23)。³⁶ 事実、このヒドリド種は還元剤として機能し、エノンの共役還元の有効であることが明らかとなった。³⁷ β,β -二置換エノン**67**をエタノール中、触媒**2a**と反応させたところ、共役還元反応が円滑に進行しケトン体**68**が最高92% eeで生成した。Pdヒドリドの官能基選択性は高く、ケトンや芳香環上のハロゲンも反応しない。また、重エタノール($\text{CH}_3\text{CD}_2\text{OH}$)を溶媒として用いると β 位が重水素で置換された化合物**69**を高選択的に得ることができた。触媒の不斉共役還元反応は、銅やロジウム触媒を用いた反応がよく研究されている。³⁸ しかしながら、還元剤としてポリメチルヒドロシロキサン(PMSH)などのシラン還元剤を用いなければならず、多くの廃棄物が生じる。一方、我々の反応ではエタノールを溶媒かつヒドリド源として用いており、今後の改善により余計な金属廃棄物を与えない環境調和型反応になり得ると期待している。



Scheme 23. Catalytic asymmetric conjugate reduction of enones.

最後に、共役還元反応の応用例として抗凝血症として臨床応用されているワルファリン**70**の不斉合成を紹介する (Scheme 24)。³⁹ ワルファリンは鏡像異性体間で活性に差があることが知られているが、現在でもラセミ体で処方されている。4-メチルデヒドロワルファリン**71**を(*S*)-BINAPを有する μ -ヒドロキソ錯体**2a**とエタノール中、室温で反応させると、還元体**72**が96% eeでほぼ定量的に得られた。この反応では、触媒量を更に0.25 mol%まで減じても全く問題なかった。得られた**72**のメチル基を除去し、再結晶を行うことで光学的に純粋な(*S*)-ワルファリンを満足ゆく収率で得ることができた。³⁷



Scheme 24. Catalytic asymmetric synthesis of (*S*)-warfarin.

14. おわりに

90年代半ばに、後周期遷移金属エノラートの穏やかな反応性に興味を持ち研究を開始してから、大きく二つのタイプのエノレート生成法を見出し様々な不斉触媒反応の開発を行ってきた。トランスメタル化によるPdエノラートを用いたアルドール反応やマンニッヒ型反応を検討する過程で、アクア錯体と μ -ヒドロキソ錯体という性質の異なるふたつのカチオン性Pd錯体の開発に成功した。次に、これらカチオン性Pd錯体の酸・塩基性に着目し、活性メチレンおよびメチン化合物のエノレート生成を利用した様々な不斉触媒反応の開発を行うことができた。また、パラジウムだけでなく、ニッケルや白金触媒の有効性も示すことができた。更に、酸・塩基触媒作用はエノラートの反応だけに留まらず、アミンの共役付加反応やアルコールをヒドリド源とする還元反応にも有効であることを明らかにすることができた。

最後に、我々の研究で見出された成果のエッセンスが、より有益な有機合成反応や触媒反応を開発するためのきっかけとなることを夢見て、本総説を締めくくりたい。

謝辞

本研究の初期の段階で多大なご理解とご支援を頂いた東京大学 柴崎正勝教授に感謝致します。また、貴重な光学活性配位子をご供与頂いた高砂香料株式会社 齋藤隆夫博士に感謝致します。最後に、本研究を実際に推進して頂いた東京大学薬学部、相模中央研究所、東北大学、理化学研究所に在籍し、論文に氏名が記載されている共同研究者の皆さん、そして現在の研究室のメンバーに心から感謝の意を表します。

引用文献

1. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: New York, 1991, Vol. 2.
2. *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1, 2; R. Mahrwald, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
3. Ito, Y.; Hirano, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011.
4. a) Nokami, J.; Mandai, T.; Watanabe, H.; Ohyama, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4126. b) Nokami, J.; Watanabe, H.; Kawada, M.; Ohyama, H.; Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4829.
5. a) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 941. b) Sodeoka, M.; Hamashima, Y.; *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 477. c) Hamashima, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1351. d) Sodeoka, M.; Hamashima, Y.; *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 763.
6. Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450.
7. a) Sodeoka, M.; Ohrai, K.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648. b) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 411.
8. Kobayashi, S.; Ueno, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 2004; Supplement 1, Chapter 29.5.
9. a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474. b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 728.
10. Hamashima, Y.; Sodeoka, M., In *Handbook of C-H Transformation*; Dyker, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; Vol. 2, p. 347.
11. Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240.
12. Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umebayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1576.
13. Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525.
14. Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Chem. Asian J.* **2008**, DOI: 10.1002/asia.200800120.
15. Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998, and references therein.
16. For enantioselective hydroxymethylation of β -ketoesters: Fukuchi, I.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 509.
17. Umebayashi, N.; Hamashima, Y.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4196.
18. Sasamoto, N.; Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010.
19. Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Seidel, T. M.; Suzuki, S.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859.

20. a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. b) Hiyama, T.; Kanie, K.; Kusumoto, T.; Morizawa, Y.; Shimizu, M. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer: Berlin, 2000. c) Müller, K.; Fach, C.; Diederich, F. *Science*, **2007**, *317*, 1881.
21. Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359.
22. a) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Synlett* **2006**, 1467. b) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1099, and references therein.
23. Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamás, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530-14531.
24. Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225.
25. Suzuki, T.; Goto, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246.
26. a) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Shimura, Y.; Shimizu, T.; Umebayashi, N.; Sasamoto, N.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447. b) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Tsuchiya, Y.; Moriya, K.; Goto, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7168.
27. For cyanophosphonates: Moriya, K.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Synlett* **2007**, 1139.
28. Hewawasam, P.; Gribkoff, V. K.; Pendri, Y.; Dworetzky, S. I.; Meanwell, N. A.; Martinez, E.; Boissard, C. G.; Post-Munson, D. J.; Trojnecki, J. T.; Yeleswaram, K.; Pajor, L. M.; Knipe, J.; Gao, Q.; Perrone, R.; Starrett, Jr., J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1023.
29. Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164.
30. Shibata, N.; Kohno, J.; Takai, K.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204.
31. Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.
32. Davis, F. A.; Han, W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1153.
33. Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633, and references therein.
34. Hamashima, Y.; Somei, H.; Shimura, Y.; Tamura, T.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1861.
35. Guinó, M.; Phua, P. H.; Caille, J.-C.; Hii, K. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6290, and references therein.
36. a) Mueller, J. A.; Goller, M. S.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9724. b) Konnick, M. M.; Gandhi, B. A.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2904.
37. a) Tsuchiya, Y.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4851. b) Monguchi, D.; Beemelmans, C.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 867.
38. For representative examples: a) Moritani, Y.; Appella, D. H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797. b) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4789. c) Kanazawa, Y.; Tsuchiya, Y.; Kobayashi, K.; Shiomi, T.; Itoh, J.; Kikuchi, Y.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 63.
39. For other asymmetric syntheses: Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955, and references therein.

(Received Aug. 2008)

執筆紹介 濱島 義隆 (Yoshitaka Hamashima) 独立行政法人理化学研究所 専任研究員

【ご経歴】 2001年 東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程中退, 同年 東北大学多元物質科学研究所助手, 2005年 同講師, 2006年 独立行政法人理化学研究所研究員, 2008年 同専任研究員, 現在に至る。薬学博士(東京大学, 2003年)。2003年 有機合成化学協会研究企画賞, 2006年 日本薬学会奨励賞 受賞。

【ご専門】 有機合成化学

袖岡 幹子 (Mikiko Sodeoka) 独立行政法人理化学研究所 主任研究員

【ご経歴】 1983年 千葉大学薬学部博士前期課程修了, 相模中央研究所研究員, 北海道大学薬学部教務職員, 同助手, Harvard大学博士研究員を経て, 1992年 東京大学薬学部助手, 1996年 相模中央研究所グループリーダー, 1999年 東京大学分子細胞生物学研究所助教授を経て, 2000年 東北大学反応化学研究所(現・多元物質科学研究所)教授, 2004年 理化学研究所主任研究員, 現在に至る。薬学博士(千葉大学, 1989年)。1993年 日本薬学会奨励賞, 2003年 日本化学会学術賞, 2007年 名古屋メダル賞(シルバーメダル) 受賞。

【ご専門】 有機合成化学, 化学生物学