

不斉四置換炭素の触媒的構築 ～ソフトメタル - ハードアニオン共役不斉触媒の基礎概念～

東京大学 金井 求

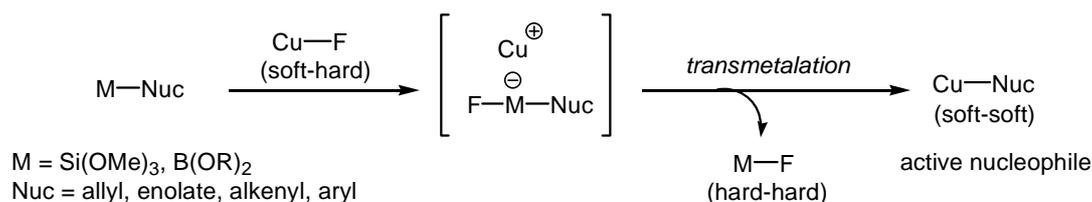
1. はじめに

我々は、反応開発をベースとして化合物の合成を短工程化することを目的として研究をおこなっている。特に、従来きわめて困難であったタイプの立体化学制御と炭素骨格形成を同時に実現できる不斉触媒の創製に主眼をおいている。不斉四置換炭素を有するユニットは、生物活性天然物や医薬品のキラルビルディングブロックとして数多く存在するのに対し、その実用的な触媒的合成法は未開拓であった。たとえば、ケトンやケトイミンに対する炭素求核剤の反応を、実際の化合物合成に適用できるレベルのエナンチオ選択性と触媒回転効率で促進できる不斉触媒はほとんど存在していなかった。不斉四置換炭素合成を可能とする触媒には、高い活性と厳密なエナンチオ選択性が要求されるためである。本講演ではキラルフッ化銅触媒を用いた不斉四置換炭素構築反応について発表したい。

2. ケトンの触媒的不斉アリル化反応

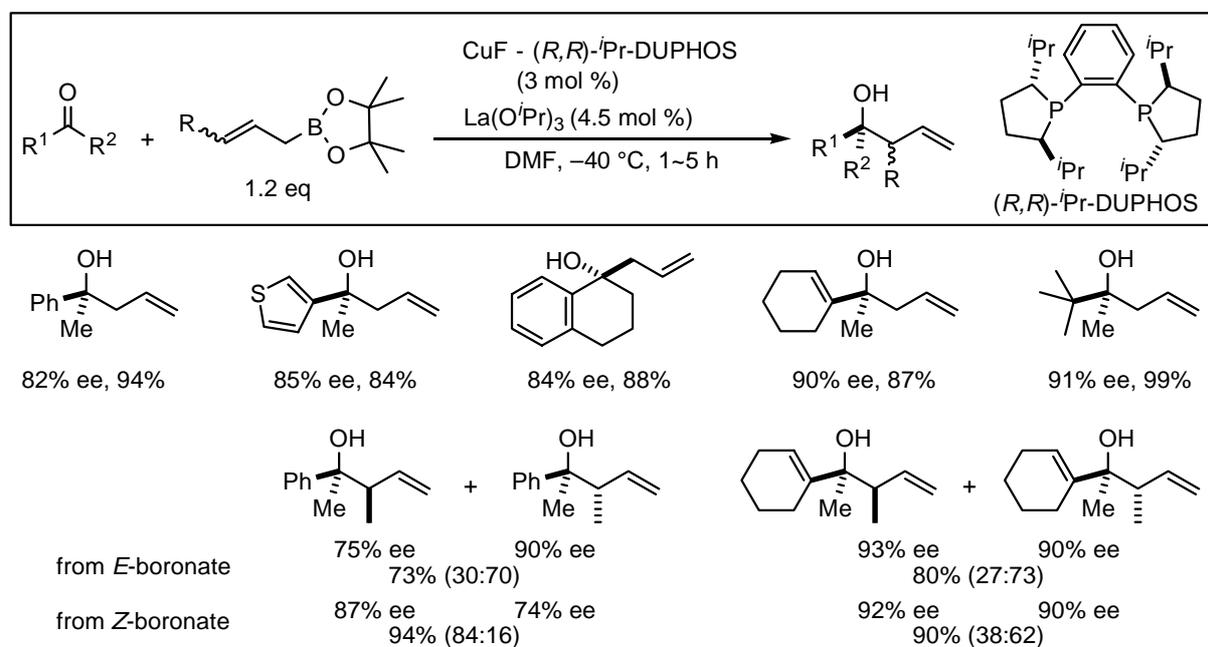
Lewis 酸 - Lewis 塩基多点認識概念を基盤として、ケトンやケトイミンに対する実用性の高い触媒的不斉シアノ化反応を開発してきた〔1〕。本概念を基に、アリルシランを求核剤とするケトンに対する触媒的アリル化反応の開発に着手した。求核剤（アリルトリメトキシシラン）を活性化する Lewis 塩基としてフッ素アニオン（ $\text{Bu}_4\text{N} \cdot \text{Ph}_3\text{SiF}_2$; TBAT）を用い、ケトン を活性化する Lewis 酸金属との共同効果を検討したところ、Lewis 酸としてはそれほどすぐれていないと考えられる 1 価銅（ CuCl ）と組み合わせたときに速やかに触媒的アリル化反応が進行することを見出した〔2〕。反応機構解析の結果、当初想定した Lewis 酸と Lewis 塩基による dual activation 機構から逸脱した機構で進行していることが明らかとなった。すなわちフッ素源と 1 価銅からフッ化銅が生成し、このソフト - ハードミスマッチ触媒がすみやかにハードなフッ素アニオンをハードなケイ素上に転位させることを契機としてソフトなアリル基が銅へと逆転位（トランスメタル化）され、生成するアリル銅が活性求核剤として作用しているものと考えられた。ここに求核剤活性化の基盤概念としてソフトメタル - ハードアニオン共役触媒の概念を提唱するに至った（Scheme 1）。

次に、不斉配位子導入による不斉触媒化を目指した。当時、ケトンに対する触媒的不斉アリル化反応は、反応性の高いアリルスズを当量求核剤として用い 20~30 mol % の不斉触媒量を



Scheme 1. Soft Metal-Hard Anion Conjugated Catalysis

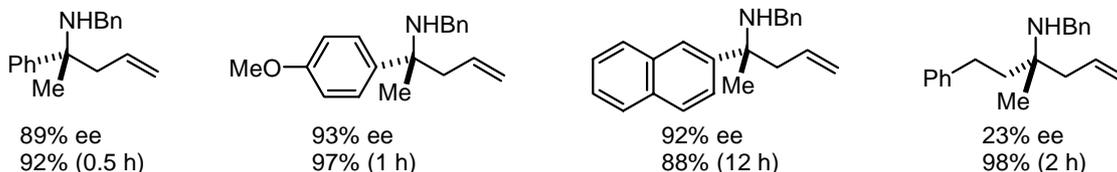
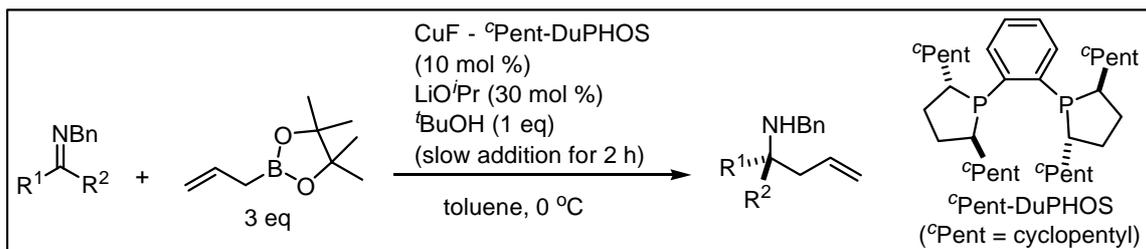
必要とする方法が報告されていたに過ぎなかった。有機スズの毒性や触媒量の多さから未開拓な方法論であると考えられた。独自に開発した基盤反応のポテンシャルを信じて、2年間様々な面から不斉触媒化を検討したが、エナンチオ選択性(最高 86% ee)、触媒量(15 mol%)ともに満足いく結果は得られなかった。そこで Scheme 1 の基本概念に立ち戻って反応機構を見直してみたところ、求核剤をアリルシランに限定する必要がないことに気がついた。実際、安定性が高く(シリカゲルクロマトグラフィーによる生成が可)毒性のほとんどないアリルポロネートを求核剤として用いて反応をおこなったところ、アリルトリメトキシシランを求核剤として用いたときと遜色のない結果が得られることがわかった。さらに検討を続けたところ、助触媒として $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を添加することによってエナンチオ選択性を損なうことなく劇的に反応性が向上することを見出した。最終的に、3 mol% の $\text{CuF} - ^i\text{Pr-DUPHOS}$ と 4.5 mol% の $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を組み合わせて用いることによって、最高 93% ee のケトンアリル化およびクロチル化体が得られた (Scheme 2) [3]。本反応は、真に触媒的と呼ぶに値する実践的展開への可能性を秘めた初のケトンに対する触媒的不斉アリル化反応である。



Scheme 2. Catalytic Asymmetric Allylation of Ketones

3. ケトイミンの触媒的不斉アリル化反応

続いて本触媒系を、全く前例のないケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応へと展開した。 $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ の代わりに LiO^iPr を助触媒として用い、プロトン源である $^i\text{BuOH}$ を低速滴下することで再現性良く反応が進行することがわかった。 $^i\text{Pr-DUPHOS}$ を不斉配位子として用いたときにはエナンチオ選択性が不十分であったので、配位子の構造チューニングをおこなった。その結果、cyclopentyl-DUPHOS を用いることで、芳香族ケトイミンから高いエナンチオ選択性で目的物が得られた (Scheme 3) [4]。アリル化体は、Nicolaou の開発した IBX を用いる酸化により *N*-ベンジル基を *N*-ベンジリデンへと導きこれを加水分解することにより、アリル基を損なうことなく選択的に脱保護することができた。

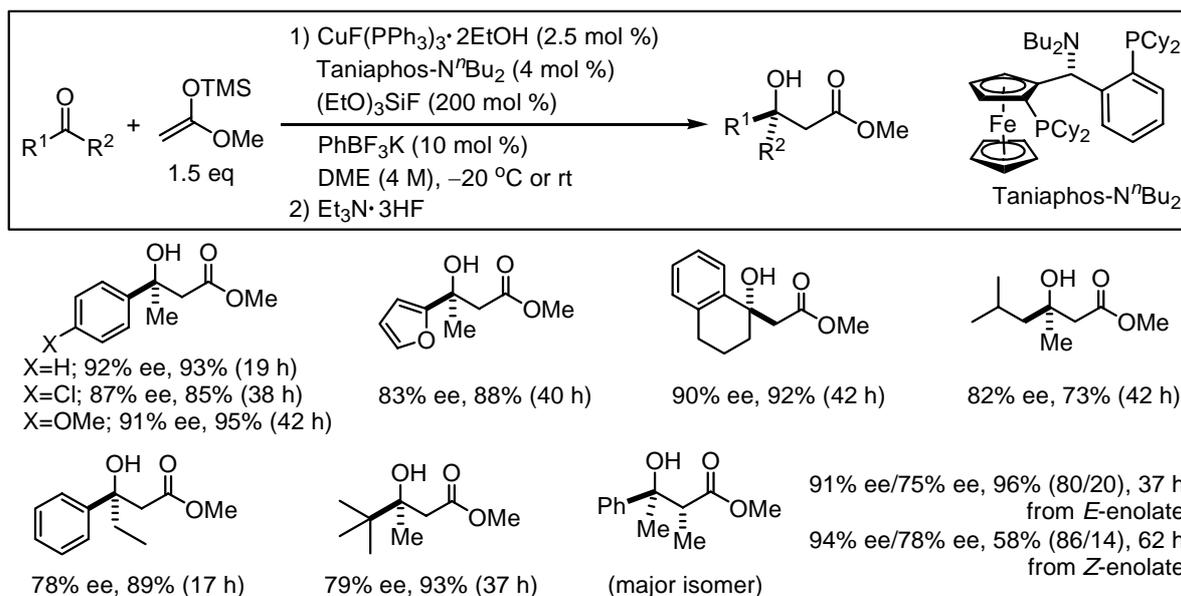


Scheme 3. Catalytic Asymmetric Allylation of Ketoimines

4. ケトンに対する触媒的不斉アルドール反応

上記 2 反応は、アリルホウ素からアリル銅へのトランスメタル化を介する反応である。Scheme 1 の考え方をを用いると、ケイ素エノラートとフッ化銅からトランスメタル化によって求核力の高い銅エノラートを生成することが可能であると期待できた。そこでエステル由来のトリメチルシリルエノラートを求核剤としてケトンに対する触媒的アルドール反応をおこなったところ、反応系内に当量の $(\text{EtO})_3\text{SiF}$ を添加することにより定量的に目的物が得られることがわかった〔5〕。 $(\text{EtO})_3\text{SiF}$ は中間体の銅アルドレートのトラップ剤として働き、触媒活性種の再生を促進しているものと考えられる。

不斉配位子として構造修飾した Taniaphos を用い、触媒量の PhBF_3K を添加することにより、基質一般性の高いケトンに対する触媒的不斉アルドール反応を開発した (Scheme 4)〔6〕。本反応はジアステレオ選択的の反応へも適用できるケトンに対する触媒的不斉アルドール反応の初めての例である。 PhBF_3K の添加により $(\text{EtO})_3\text{SiF}$ からポリフッ化シリコンが生成し、こ

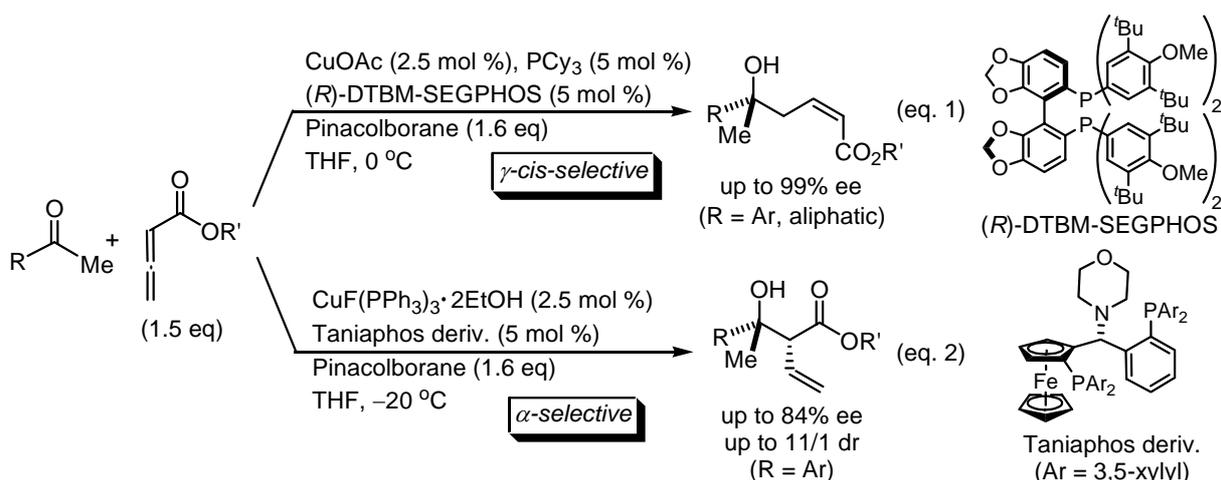


Scheme 4. Catalytic Asymmetric Aldol Reaction to Ketones

れが瞬時に銅アルドラーをトラップすることが不斉触媒化成功の鍵であると考えている。

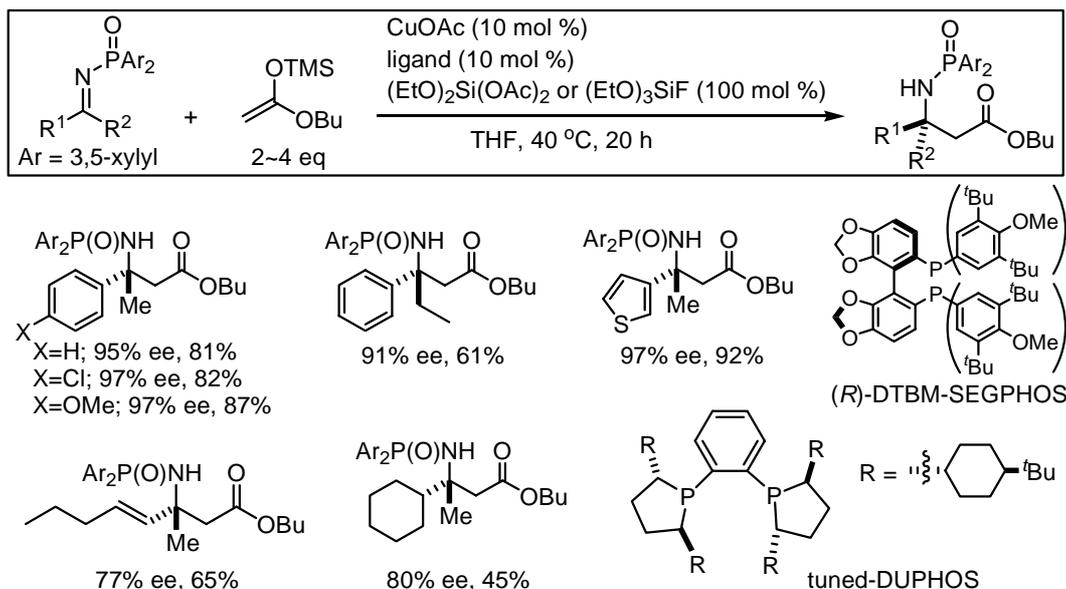
5. ケトンに対する触媒的不斉還元アルドール反応

α,β -不飽和エステルから反応系内で共役還元により銅エノラートを生成させることができるならば、シリルエノラートを調製する必要のないケトンに対する触媒的不斉アルドール反応が実現できるものと考えた。検討の結果、 α,β -不飽和エステルとしてアレニルエステルを用いピナコールボランを還元剤とすることで、目的とする反応が進行することを見出した〔7〕。アレニルエステルの共役還元により銅ジエノラートが生成するが、引き続くアルドール反応は条件によって反応点 (γ -および α -) の制御が可能で、生成物の構造異性体を作り分けられることがわかった。すなわち、CuOAc - DTBM-SEGPHOS - PCy₃ 触媒を用いて反応をおこなうと γ -選択的な反応が進行し、 γ -シス体が高いエナンチオ選択性で得られた (Scheme 5, eq. 1)。それに対して CuF - Taniaphos 触媒を用いると芳香族ケトンから高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で α -体が生成した (Scheme 5, eq. 2)。反応経路のスイッチング機構についての詳細は明らかではないが、求核剤のプレ活性化を経ることなく多官能基性の化合物が高い立体選択性で得られることから、合成的に有用性の高い反応であると考えている。



6. ケトイミンに対する触媒的不斉 Mannich 型反応

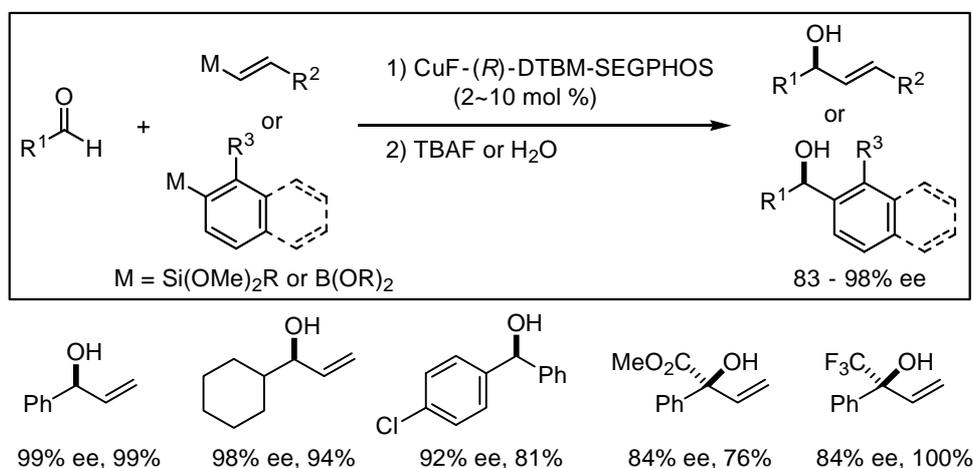
ケトンに対するアルドール反応との類似性から、ケトイミンに対する触媒的不斉 Mannich 反応へと研究を展開することとした。本反応により合成できる β,β -ジ置換アミノ酸は、医薬等様々な用途が期待できるものの、その触媒的不斉合成法は皆無であった。ケトンのアルドール反応と同様に本反応においても、銅エノラートがケトイミンに付加した後の銅アミド中間体のトラップ剤の選択が鍵であった。芳香族ケトイミンに対しては不斉配位子として DTBM-SEGPHOS、トラップ剤として (EtO)₂Si(OAc)₂ を用い、脂肪族ケトイミンに対しては構造修飾した DUPHOS と (EtO)₃SiF を用いることで、合成的に有用なエナンチオ選択性でケトイミンに対する Mannich 生成物を得ることができた (Scheme 6)〔8〕。生成物は酸性条件下 *N*-ホスフィニル基を除去したのち、塩基性条件下エステルを加水分解することで、 β,β -ジ置換アミノ酸に高収率で導けた。



Scheme 6. Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction to Ketoimines

7. アルデヒドおよび活性ケトンに対する触媒的不斉アルケニル化、アリール化反応

アルケニルシランからアルケニル銅へのトランスメタル化の例は報告されていたが、これをカルボニル化合物への触媒的な付加反応に応用した例は存在していなかった。実際、フッ化銅触媒の存在下、トリメトキシビニルシランを求核剤としてベンズアルデヒドの触媒的ビニル化をおこなったが、反応は全く進行しなかった。銅の配位子を系統的に検討したところ劇的なリガンド加速効果が得られ、特に立体的に混み合ったホスフィン配位子を用いることでアルデヒドや活性ケトン (α -ケトエステルやトリフルオロメチルケトン) に対する触媒的アルケニル化反応が進行することを見出した。不斉配位子として DTBM-SEGPHOS を用いると、芳香族アルデヒドおよび α 位水素の脱プロトン化の進行しにくい脂肪族アルデヒドからきわめて高いエナンチオ選択性で触媒的不斉アルケニル化反応が進行することを見出した (Scheme 7) [9]。同様条件でアリールシランを求核剤として用いると、アルデヒドの触媒的不斉アリール化が進行することがわかった。また入手容易なアルケニルホウ素やアリール

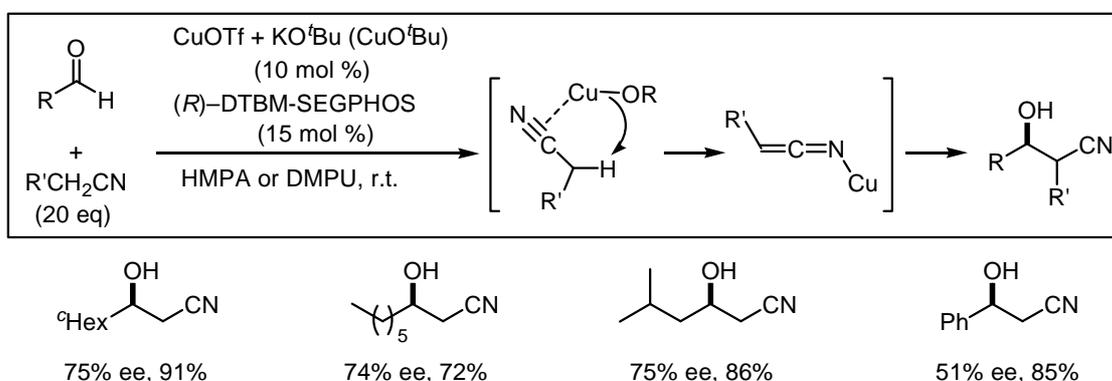


Scheme 7. Catalytic Enantioselective Alkenylation and Arylation

ホウ素を求核剤として用いても、同等の高いエナンチオ選択性が発現した〔10〕。

8．直接的触媒的不斉ニトリルアルドール反応

上記の6種類の反応は、すべてScheme 1の概念から説明できる反応である。ここで再びこの基本概念にもどって、ハードメタルMの代わりにハードなプロトン置き、フッ化銅の代わりにミスマッチ Brønsted 塩基触媒である銅アルコキシドを用いれば、トランスメタル化の代わりに脱プロトン化を介する原子効率に優れた反応を開発できるものと期待した (Scheme 8)。この考え方から、ソフトメタルによって選択的に活性化されうるニトリルをドナーとする直接的触媒的不斉ニトリルアルドール反応を開発した〔11〕。p*K*_a的には脱プロトン化を受けやすい直鎖アルデヒドに対しても、ソフトメタルの選択的な活性化によってニトリルが選択的に銅ケテンイミド (エノラート等価体) を生成して反応が進行する。現在、エナンチオ選択性の向上に向けて検討をおこなっている。



Scheme 8. Direct Catalytic Enantioselective Nitrile Aldol Reaction

以上の研究は、東京大学大学院薬学系研究科・柴崎正勝教授のご指導の下におこなったものであり、引用文献に挙げた数多くの共同研究者の方々とともに深く感謝いたします。

<参考文献>

- [1] Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491.
- [2] Yamasaki, S.; Fujii, K.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536.
- [3] Wada, R.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910.
- [4] Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687.
- [5] Oisaki, K.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644.
- [6] Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164.
- [7] Zhao, D.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14440.
- [8] Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 501.
- [9] (a) Tomita, D.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2005. (b) Motoki, R.; Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8083.
- [10] Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2006**, *1-2*, 161.
- [11] (a) Suto, Y.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3147. (b) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757.