

# 脱水型不斉Tsuji-Trost反応

名古屋大学大学院創薬科学研究科 北村雅人

## 1. 背景

1863年、イエーナ大学の「Johann Georg Anton Geuther」はアセト酢酸エステルをはじめて単離し、そのナトリウムエノラートがヨウ化エチルと反応して $\alpha$ エチルアセト酢酸エチルを与えることを見いだした<sup>1a</sup>。1877年、ヴェルツブルク大学の「Johannes Wislicenus」はマロン酸エステルのナトリウムエノラートと様々なアルキルハライドとの反応性を調査するとともに、エステルを加水分解して脱炭酸的に $\alpha$ アルキル置換の酢酸誘導体を合成する手法を確立した<sup>1b</sup>。いわゆる「アセト酢酸エステル・マロン酸エステル合成 (Geuther-Wislicenus 反応 (GW 反応))」の原点である(図1)。この化学は、Frankland と Duppa のアセト酢酸エステルの構造化学的研究と連動し「ケト・エノール互変異性」概念の確立に至る。合理的な有機合成のはじまりとしてよく、GW 反応は最も汎用される炭素-炭素結合形成法の1つとして広く認められている。 $\alpha$ アルキル化の中でも、とくに「アリル化」はアリル基の高い官能基変換特性から多段階合成に強力な手段となる。1965年、東洋レーヨンの「Jiro Tsuji」は求電子剤に $\pi$ アリルパラジウムを用いることができることを発見し<sup>2a</sup>、GW 反応に画期的展開をもたらした。数年後にはその触媒化にも成功し、ウィスコンシン・マディソン大学の「Barry M. Trost」は、1977年にその不斉触媒化を実現する<sup>2b</sup>。これを契機に、Pdをはじめとする、W, Ir, Mo, Rh, Ru等の遷移金属錯体を用いる触媒的不斉アリル化反応の研究は加速度的に進展し、今では関連報告例は少なくとも3000を超える(図1下)。求核原子は炭素に限らず、窒素、酸素、硫黄にまで及ぶ。様々な生理活性物質の効率的合成を可能とし、現代の精密有機合成の確たる基盤の一角をなしている<sup>2c-e</sup>。

しかし、これらの反応は、基本的に、i) 求核剤前駆体NuHを塩基BMを用いてBHを排出しながら求核剤NuMを調製する、ii) アリルアルコール(AIOH)を強酸のエステルやハロゲン化物(AIIX)に変換する、iii) NuMとAIIXを反応して安

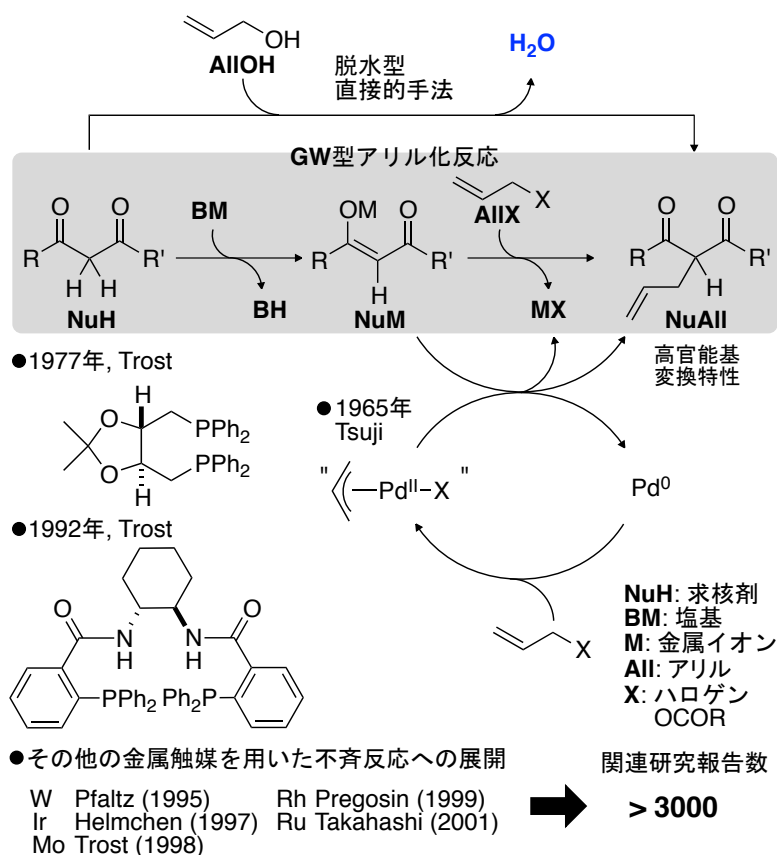


図1. Geuther-Wislicenus反応からTsuji-Trostアリル化反応へ。

定な塩MXを排出しながらアリル化体NuAllを合成する，というプロセスを経なければならぬ．NuHとAlIOHから直接，脱水的にかつエナンチオ選択的にNuAllを得ることができれば理想であることは言うまでもない(図1上)．共生成物は「水」だけである．如何にしてこの「脱水型不斉Tsuji-Trost反応」を実現するか？

## 2. ドナー・アクセプター二官能性触媒 (DACat)

目的とする反応に対して全く新しい触媒を見いだすことは容易ではなく，触媒設計のための何らかの指針が必要となる．図2右下に4つのDACatコンセプトを示す．基質A=Bの活性化様式を「分子内型 (Intramolecular)」と「分子間型 (Intermolecular)」に，触媒反応様式を「メタセシス型 (Metathesis)」と「レドックス型 (Redox)」に分類する．MやM'は金属イオンやプロトン，L-XやL-Lは配位子，Nuは求核剤，A=Bは不飽和基質である．分子内メタセシス型 DACat (Intramol-MDACat) では，XのMへの配位により，Nuの求核活性とM'の求電子活性が同時に向上する．分極したNu-M-X-M'触媒部がA=B基質を捕捉し，NuとM'がA=Bに同じ側から供給される．Xが配位子に組み込まれない場合には，M'-XはA=Bを外側から活性化し，NuとM'がA=Bに供給される．これを分子間メタセシス型 DACat (Intermol-MDACat) とよぶ．レドックス介在型の反応では，Intramol-RDACatやIntermol-RDACatが可能となる．

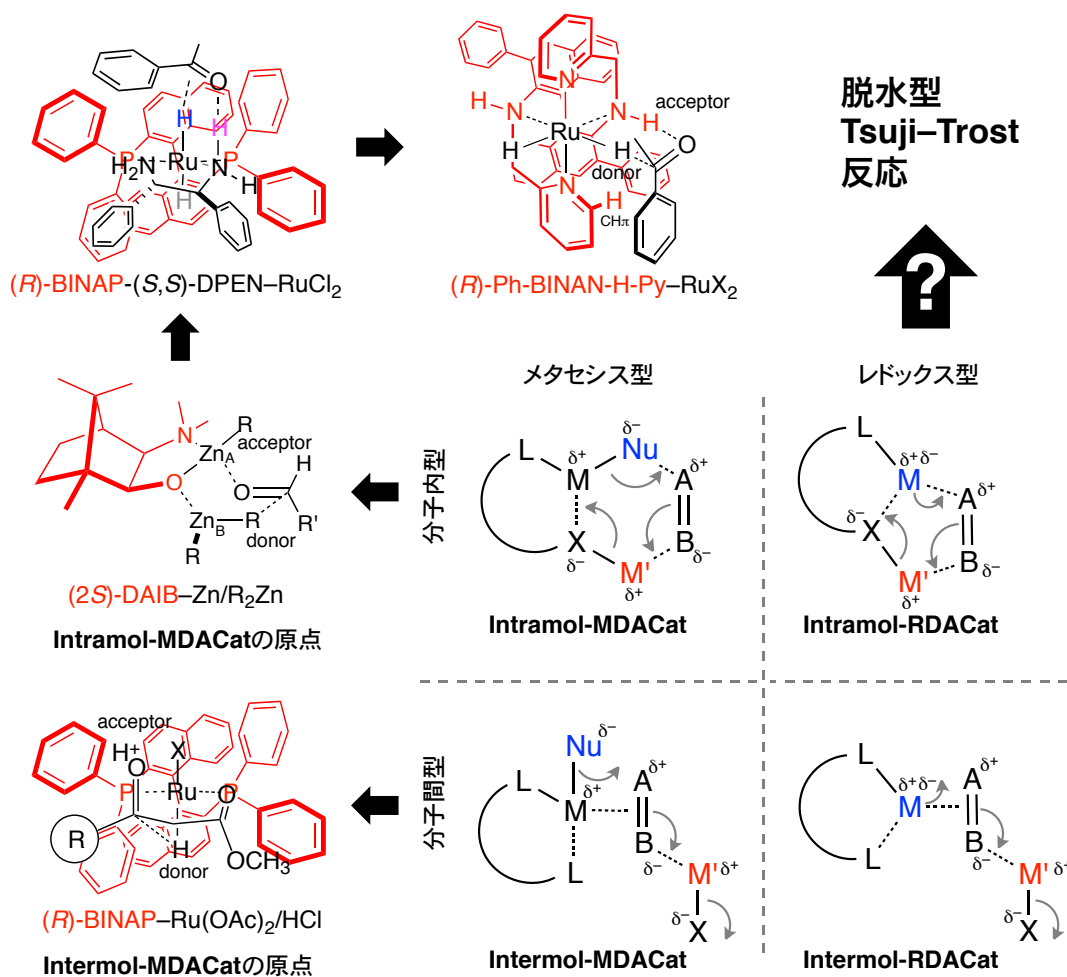


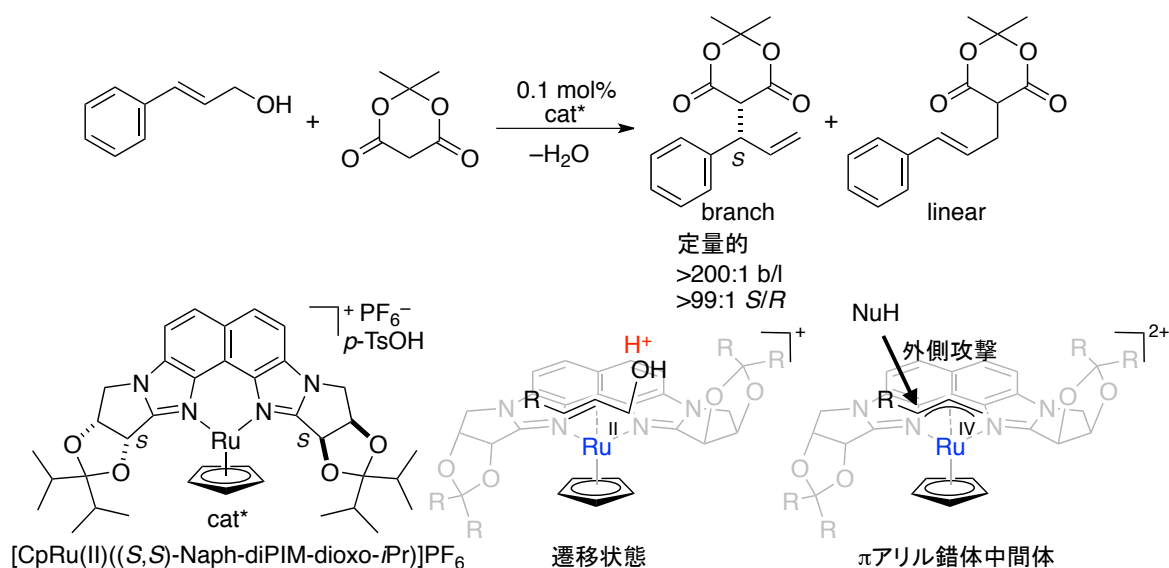
図2. 4つのDACatコンセプトと不斉触媒反応例.

Intramol-MDACat は, DAIB-Zn 錯体を用いる有機亜鉛化合物のアルデヒド類への触媒的不斉 1,2 付加反応 (Oguni 反応) の詳細な機構解明研究によって確立された<sup>3</sup>. この基本概念を分子内から分子間に展開することによって, Ru(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>(binap)/HCl 混合触媒を用いる官能基化されたケトン類の効率的な不斉水素化が実現された<sup>4</sup>. 官能基化されたオレフィン類に有効な Ru(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>(binap)錯体を用いては, 反応性も低く選択性もない. この反応系に触媒量の強力なブレンステッド酸を添加すると, 反応性・選択性ともに著しく増大する. ソフトな Ru(II)とハードな H<sup>+</sup>の協働効果が重要な役割を演じており, Intermol-MDACat 原理の根幹をなす<sup>5</sup>. これらの MDACat は, カルボニル化合物への 1,2 付加にとどまらず, α,β 不飽和カルボニル化合物への 1,4 付加, 様々な不飽和有機化合物の還元において新型の不斉触媒反応を可能にしている<sup>6</sup>. なかでも, Intramol-MDACat は BINAP-Ru-ジアミン 3 元系触媒を用いる芳香族ケトン類の水素化においてより明確に示され, 光学活性 sp<sup>3</sup>P 系配位子の開拓研究により一層の拍車をかけたとしてよい<sup>6,7</sup>. 今ではその数は 2000 を超えるが, ケトン類の水素化に未だ万能な触媒はない. 新たな起点の創成に向けて R-BINAN-R'-Py (3,3'-R,R-N2,N2'-bis-(6-R'-pyridin-2-ylmethyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine)を考案し, 非ホスフィン系配位子を用いるはじめてのケトン類の不斉水素化が実現された<sup>8</sup>.

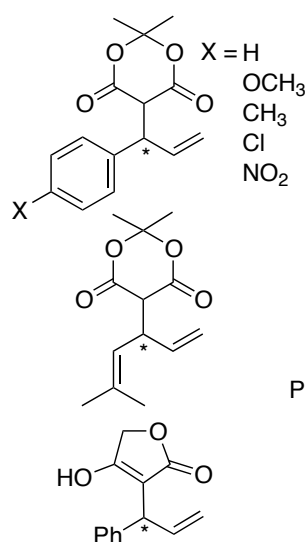
### 3. [CpRu(II)(Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr)]PF<sub>6</sub>/*p*-TsOH触媒

Intermol-MDACat の発展系となる Intermol-RDACat コンセプトに基づいて開発された, この触媒を用いると脱水的不斉 GW 型アリル化 (不斉 "Tsuji-Trost" C-アリル化) が可能となる (図 3). *S,S* 触媒を用いて, シンナミルアルコールとメルドラム酸を反応すると, >99:1 の *S/R* 比 (*er*), >200:1 の分岐/直鎖比 (*b/l*) で定量的に対応するアリル化体を得ることができる<sup>9</sup>. この「末端 1 置換アリルアルコールを用いるメチレン型 1,3-ジカルボニル化合物の分子間脱水的不斉アリル化反応」においては, 高い反応性と高い生産性の獲得に加え, 分岐/直鎖, 炭素/酸素, モノ/ジ, エナンチオ面に関わる 4 つの選択性の制御が必要となる. これらの問題をすべて解決したはじめての例としてよい. 分子内反応に展開すると, 光学的にほぼ純粋に対応するインダンやテトラヒドロナフタレン誘導体が定量的に得られる. 求核炭素原子は窒素や酸素に置き換えることもでき, キラル環状炭化水素化合物の構築に加えて, テトラヒドロイソキノリン, イソインドリン, イソクロマン, フタラン等の重要キラル化合物への応用も可能とした<sup>10</sup>. 基質に対して 10000 分の 1 の触媒量でも反応は進行する.

ナフタレン環に 2 つのピロロイミダゾールが縮環した新規配位子「Naph-diPIM (naphtho[1,2-*b*:7,8-*b'*]dipyrroloimidazole)」は, i) 同一方向に固定された 2 つのアミジン部によって高い σ 供与性を示す, ii) ナフタレン/イミダゾール縮環の π 電子拡張により適度な π 受容性を示す, iii) 5,5,6,6,5,5 の縮環構造から配位子は堅固かつ平面性が高くなる, iv) ナフトジイミダゾールの 5,6,6,5 縮環系の 1,5-ジアザ部によって形成される 6 員環キレートの挟み角はほぼ 90°となる, v) iv) の幾何学的特性により配位面と配位子面が同一平面となり平面四角形錯体や正八面体錯体を安定化することができる. ピロロ部 2,3 位に 1,3-ジオキソラン骨格を縮環した光学活性 Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr は, ビシクロ[3.3.0]の構造特性からジオキソラン部が Naph-diPIM 平面の上下に張り出し, ジオキソラン C(2)のイソプロピル基が中心金属配位場方向に突き出するため, キラル環境を反応場に効率的に伝搬することができる. これらの立体的・電子的・軌道的



● 分子間反応



● 分子内反応

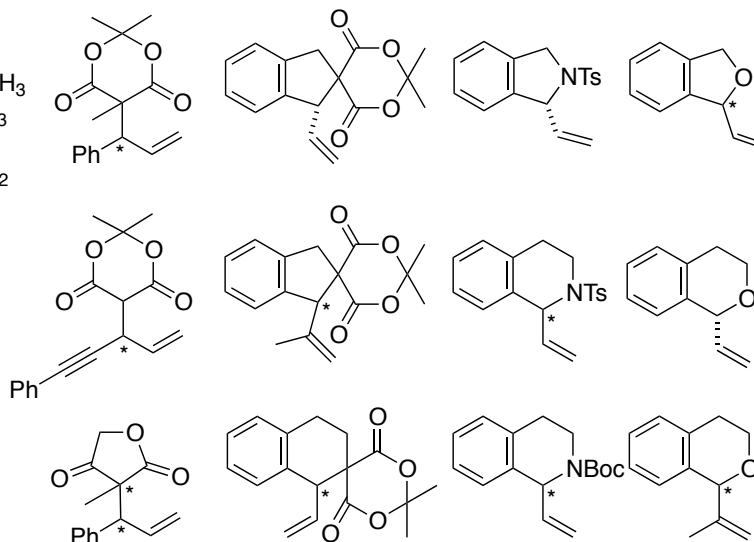


図3. Intermol-RDACat触媒「Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr-CpRu/*p*-TsOH」を用いる脱水型不斉Tsuji-Trost反応.

特徴がモノカチオン性 Ru(II)錯体を安定化するとともに、ジアミジンとモノアニオン性 Cp 基の高い電子供与性と相俟って、Ru 原子の求核性を向上する。同時に *p*-TsOH がアリルアルコールのヒドロキシ基に水素結合して求電子性を高める。この Intermol-RDACat 機能が脱水的に CpRu(IV)π アリル錯体を形成する原動力となっていよう。

#### 4. [CpRu(II)(Cl-Naph-PyCOOH)]PF<sub>6</sub>触媒

Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr-CpRu/*p*-TsOH 触媒は、主にシンナミルアルコール型の基質において威力を発揮するが、「γ位アルキル置換アリルアルコール」に適用できない。β脱離が優先する。この問題は「6-(2-chloronaphthalen-1-yl)-5-methylpyridine-2-carboxylic



置換基には Ts 基だけでなく, Boc, Cbz, Ac, Bz, アクリロイル, クロトノイル, ホルミル基を導入してもよい. アミン脱保護の簡易化に加えて, 置換基の有効活用による多段階合成の効率も向上しよう<sup>12</sup>. 本法によってキラルなピロリジン, ピペリジン, アゼパンやそれらのベンゾ縮環体の新しい不斉合成が可能となった. 各種アルカロイド類の合成に新たな道を拓くものとして期待される.

Cl-Naph-PyCOOH は, Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr 系と異なり, 配位子内にブレンステッド酸機能を有している. これが Intramol-RDACat 機能を発現し, アリルアルコールから脱水的に  $\pi$ アリル錯体を形成することができるようになる. 触媒的に発生した「求電子的アリル化剤」は  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  平衡により最も安定な異性体へと移行し, ルテニウムカルボキシラトの塩基性により求核攻撃が促進される. これがアルキル置換  $\pi$ アリル中間体からの  $\beta$  脱離経路を抑制すると考えられる.

## 5. おわりに

環境問題や資源枯渇が顕在化している現在, 人類の必要とする有機物質は「高い原子効率」, 「高い段階効率」そして「低い廃棄物/生成物比 (E ファクタ)」でできる限り環境に負荷を与えることなく供給したい. 炭素-炭素結合形成, 酸化・還元, 官能基変換に関わるすべての有機合成単位操作の化学量論的手法から触媒的手法への転換が求められる理由であり, 環境調和型反応の触媒化やその高性能化に寄せる期待は大きい. 不斉 Tsuji-Trost アリル化反応は有用物質の不斉合成に強力な手段を提供している. 近年, Hartwig (2007), Carreira (2007, 2011, 2012), Nishizawa (2010), Bandini (2009, 2010), Rueping (2011)らをはじめとして脱水型手法の報告例が急増しはじめている. Intermol-RDACat および Intramol-RDACat コンセプトのもとに開発された上記 2 つの触媒とともに Tsuji-Trost 反応の有用性をより向上するものと期待している.

1. (a) Geuther, J. G. A. *Nachrichten d. Kgl. ges. d. Wissensch. zu Göttingen* **1863**, 281–289.

(b) Wislicenus, von J. *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, 186, 161–228.

2. (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387–4388. (b) Trost, B. M.; Stregge, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1649–1651. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355–364. (d) Stoltz, B. M.; Mohr, J. T. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1476–1491. (e) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258–297.

3. (a) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071–6072. (b) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69.

4. Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5356–5362.

5. Kitamura, M.; Nakatsuka, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 842–846.

6. (a) Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393–406. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40–73.

7. 北村雅人, 化学便覧 基礎化学編 第6版(日本化学会編), II484–II552, 2004 (丸善).

8. Huang, H.; Okuno, T.; Tsuda, K.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8716–8717.

9. Miyata, K.; Kutsuna, H.; Kawakami, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4649–4653.

10. Miyata, K.; Kitamura, M. *Synthesis* in press.

11. Tanaka, S.; Seki, T.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8948–8951.

12. Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 608–611.