仙台の地で始めた研究の今昔

理化学研究所　開拓研究本部＆環境資源科学研究センター

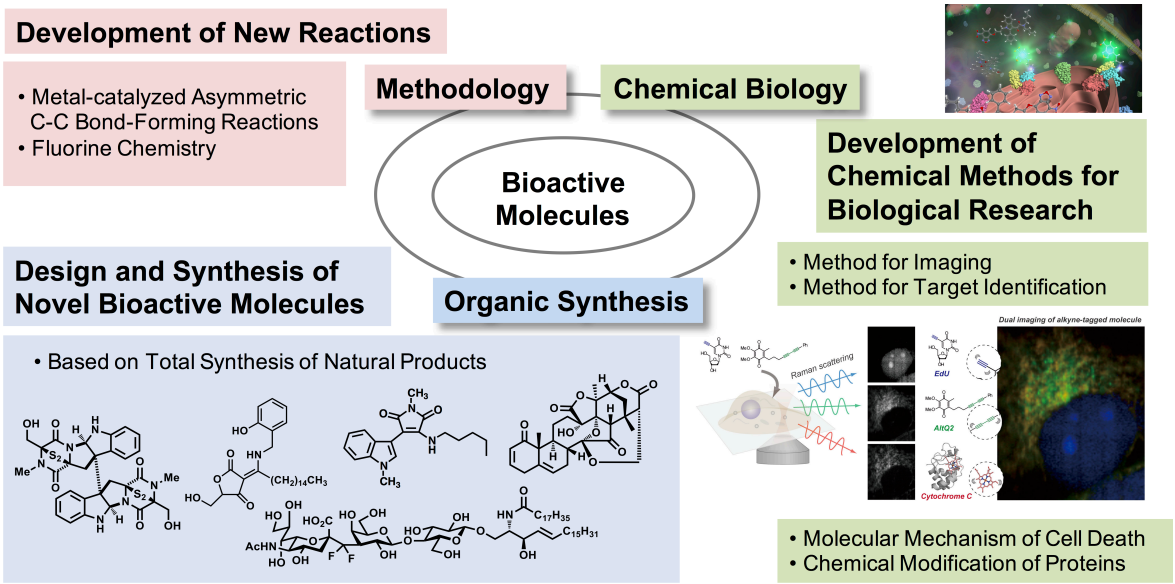
袖岡　幹子

はじめに

万有仙台シンポジウム 30 周年、心からお祝い申し上げますとともに、長きにわたってシンポジウムを支えてこられた関係者の皆様のご努力に深く敬意を表します。このような記念すべきシンポジウムにお招きいただき、たいへん光栄です。2000 年に初めて東北大学反応化学研究所（現・多元物質科学研究所）に赴任し、6 年間毎年シンポジウムに参加し、第 14 回万有仙台シンポジウムではオーガナイザーも務めさせていただきました。それからあっという間に時が過ぎた気がいたしますが、当時の研究を改めて振り返る機会をいただきました。

東北大学に赴任し、馬場良泰博士（現・塩野義製薬）とそれまで取り組んできた研究に加え、新しいスタッフや学生さんの参画を得て、いくつかの新しい研究を始める事ができました。濱島義隆博士（現・静岡県立大学教授）とは、キラルパラジウムエノラートの化学の新しい展開をめざしました。当時の研究が、現在の遷移金属触媒反応開発やフッ素化学研究の原点となっています。平井剛博士（現・九州大学教授）とは、天然物を基盤にした生物活性物質の創製をめざし、博士課程の大学院生として加わってくれた闡闐孝介博士（現・理化学研究所専任研究員）といっしょに、細胞を使ったアッセイ系も立ち上げることができました。自分たちで合成した化合物の細胞レベルの生物活性を自分たちの手で評価できるようになり、研究の幅は大きく広がりました。現在行っている、生物活性物質の標的タンパク質の同定やイメージングのための化学的手法の開発とその生物学研究への応用などをめざすケミカルバイオロジー研究へと繋がっています。

今回は仙台の地で始めて、今につながっている研究のなかから、遷移金属エノラートの反応に焦点を絞って、研究の歴史と最近の展開についてお話ししたい[1]。

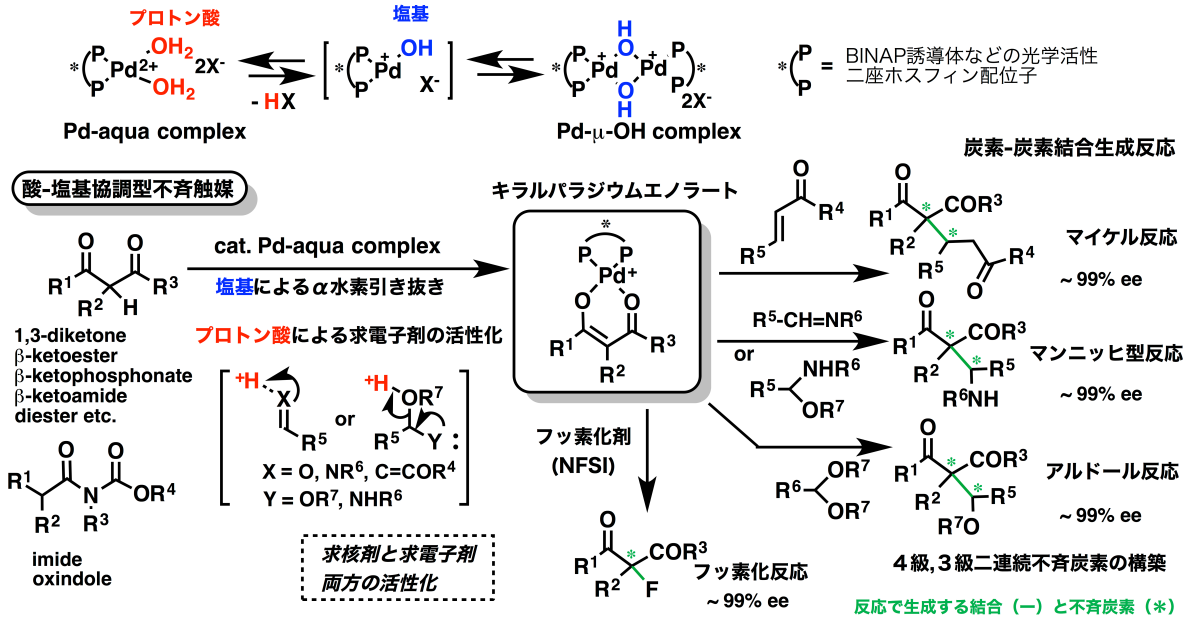


1. キラルパラジウムエノラートの化学

既に、BINAP 等の二座ホスフィンを不斉配位子とするパラジウムアクア錯体を触媒として用いると、シリルエノラートからのトランスメタル化によってキラル Pd エノラートが生成し、アルデヒドと反応して、高い不斉収率でアルドール体を与える事を見出していた[2]。さらに複核パラジウムμ-ヒドロキソ錯体を開発し、イミンとの触媒的不斉 Michael 型反応も実現した[3]。この Pd エノラートを経る反応は、当時盛んに研究が行われていた求電子剤を活性化する不斉ルイス酸触媒反応とは異なる可能性をもつと信じた。アルカリ金属エノラートの反応はもっとも古典的な反応の一つであるが、後周期遷移金属エノラートの化学は当時まだまだ未開拓であった。

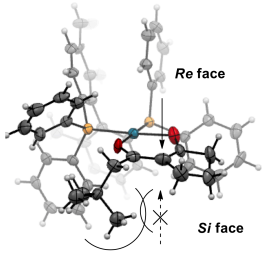
そこで仙台の地に赴任するとまず、Pd エノラートをトランスメタル化ではなく、カルボニル化合物のα位プロトンの直接引き抜きで触媒的に生成させる事にチャレンジする事とした。実現すればシリルエノールエーテルを予め合成する必要もなくなり、ルイス酸触媒型の反応とは一線を画す反応になると考えた。まず、酸性度の比較的高いβ-ケトエステルをモデル基質とし、塩基として働く事が期待される Pd-μ-ヒドロキソ錯体との等量反応を行ったところ、期待通り二座配位型の Pd エノラートが定量的に生成する事が確認できた。しかし求電子剤であるメチルビニルケトンを加えても全く反応しなかった。その後の検討の結果、酸を加えると反応が進行し、高い不斉収率で Michael 付加体が得られる事がわかった。β-ケトエステルから生成する Pd エノラートの反応性は低く、反応の進行にはプロトン酸によるエノンの活性化も必須であったのだ。さらに塩基としての性質とプロトン酸の働きを併せ持つ Pd-アクア錯体を用いると、触媒量で反応が進行する事がわかった[4]。すなわち本反応は、通常は共存すると機能しない Brønsted 塩基と Brønsted 酸が協調して求核剤と求電子剤の両方をそれぞれ活性化するという大変ユニークな反応機構を持つことが特徴である。これらの触媒反応では、反応中間体であるパラジウムエノラートが水や空気に安定であるため、溶媒としてエタノールや水など環境調和性の高い溶媒を利用でき、室温付近の緩和な反応条件下でも高い立体選択性が得られる。

キラルパラジウム錯体触媒によるエノラートの直接生成と不斉炭素-炭素及び炭素-フッ素結合生成反応



また、既存の典型金属エノラートの反応が強塩基性条件下での反応であるのに対し、本触媒系では酸性条件下でカルボニル化合物から直接エノラートを触媒的に生成できるため、酸による活性化を受けやすいイミンや[5]、塩基性条件下では不活性なアセタール類との反応も実現した[6]。さらに、NFSI（*N*-フルオロベンゼンスルホンアミド）との反応もスムースに進行し、触媒的不斉フッ素化反応の開発にも成功した[7]。本フッ素化反応は、医薬候補化合物の数十キログラムスケールでの合成にも利用されている[8]。これらPdエノラートを経る反応は、β-ケトエステルだけでなく、1,3-ジケトンやβ-ケトアミド、ジエステルやβ-ケトホスホン酸エステル、*N*-Bocオキシインドールなど二座配位可能な多様なカルボニル化合物に幅広く適用可能であった。多様な基質において高い不斉誘起が実現する理由として、我々は平面4配位のPdエノラート錯体を想定してきたが、ごく最近になってようやくエノラート錯体の結晶構造解析に成功し、その構造と不斉誘起の起源が確かめられた[9]。

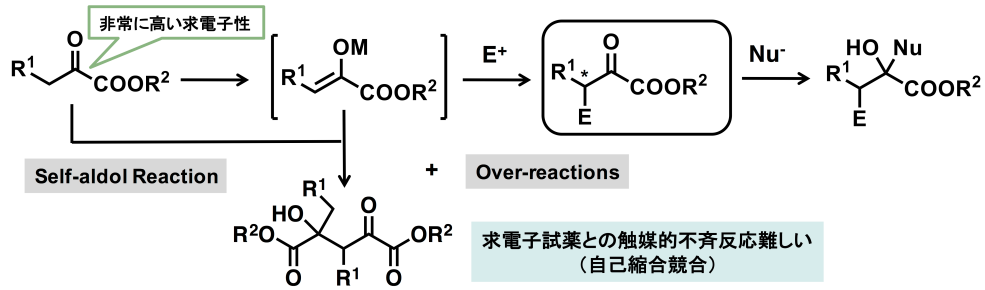
エノラートの結晶構造



2. α-ケトエステルの反応

α-ケトエステルは、様々な不斉触媒反応の基質として報告されているが、そのほとんどは求電子剤としての反応である。一方、α-ケトエステルのエノラートを経る求電子剤との反応は、β-位に不斉炭素を構築可能であり、さらにケトンを多様な求核剤と反応させる事により、α-ヒドロキシ酸やα-アミノ酸、α,β-不飽和エステルなどに変換が可能であることから、たいへん魅力的な反応である。しかしα-ケトエステルは、求電子剤としての反応性が極めて高いため、通常はそのエノラートを触媒的に生成して他の求電子剤と効率良く反応させる事は困難である。強塩基触媒により強い求核性をもつエノラートを生成させた場合や、求電子剤側を強く活性化するルイス酸触媒を用いた場合には、自己アルドール反応などの副反応が起きてしまい、反応の制御が難しい。

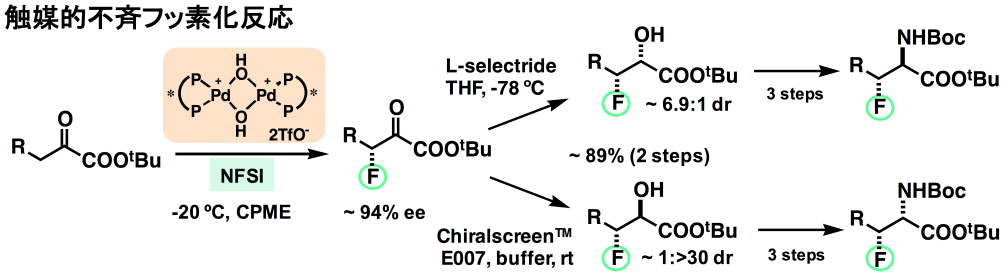
α-ケトエステルを求核剤として用いる不斉触媒反応



2.1. 不斉フッ素化反応

しかし上述したPd-μ-ヒドロキソ錯体触媒を用いる事により、α-ケトエステルの不

触媒的不斉フッ素化反応

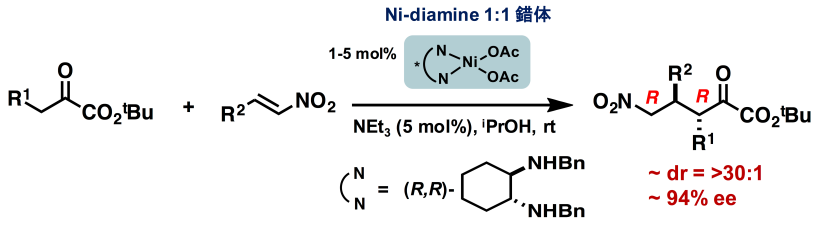


斉フッ素化反応に成功した[10]。生成物は、β-フルオロ-α-ヒドロキシ酸やアミノ酸誘導体に変換可能であった。

2. 2. 不斉共役付加反応

次に、ニトロオレフィンへの共役付加反応を試みたが、Pd 触媒では目的とする生成物がほとんど得られなかった。そこで種々検討した結果、キラルジアミン配位子と $Ni(OAc)_2$ を組み合わせた触媒を用いる事により、極めて高いエナンチオ並びにジアステレオ選択性で目的物が得られる事がわかった[11]。また興味深い事に、同じ絶対配置をもつジアミンリガンドを配位子とする Cu 触媒を用いると、反応は同様に進行するものの、逆の絶対配置の生成物を与える事も見出した[12]。

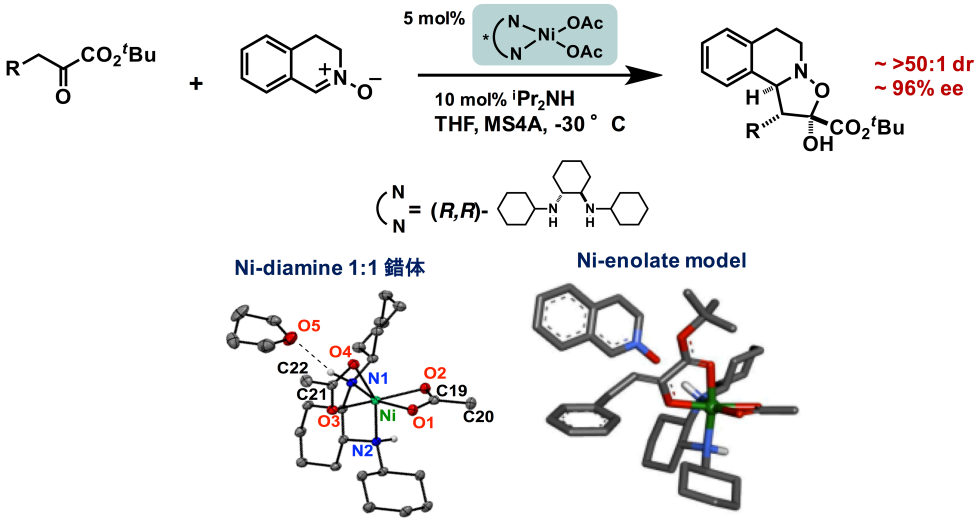
α-ケトエステルのニトロアルケンへの触媒的不斉付加反応



2..3. 不斉[3+2]付加環化反応

また最近、より嵩高いジアミンリガンドと $Ni(OAc)_2$ の組み合わせにより、ニトロンとの不斉[3+2]付加環化反応が高い不斉収率で進行する事も見出した[13]。C-C 結合と C-O 結合の形成が同時に進行し、一挙に 3 つの不斉炭素を構築しつつ、ユニークな構造の複素環分子が生成した。反応機構の詳細な解析により、これらの反応は、生成したキラルニッケルエノラート錯体上の、配位によって電子密度が低下したキラルジアミンの NH と、ニトロアルケンやニトロンが水素結合を形成する事によって活性化され、高度なジアステレオおよびエナンチオ選択性が実現していると考えられる。

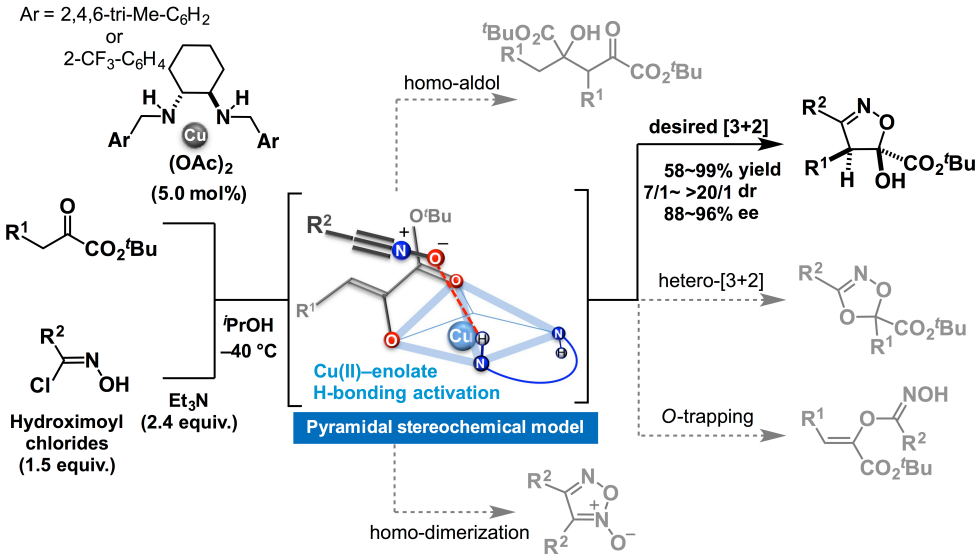
α-ケトエステルのニトロンへの触媒的不斉[3+2]付加環化反応



さらによりチャレンジングなニトリルオキシドと α-ケトエステルとの触媒的不斉[3+2]付加環化反応にも成功した[14]。ニトリルオキシドは不安定で、室温では容易に二量化反応が進行するため、前駆体である塩化ヒドロキシモイルから、系中で発

生させる必要があったが、Ni 触媒存在下、トリエチルアミン処理により低温で問題なく発生させる事は可能であった。しかし α-ケトエステルとの反応は、望む炭素-炭素結合形成を伴う[3+2]付加環化反応以外に、hetero-[3+2]型の反応や、エノラートが酸素側でニトリルオキシドに付加したものなど多くの副生成物を与え、ジアミン–$Ni(OAc)_2$ 錯体を用いた不斉触媒系では収率よく目的物を得る事はできなかった。そこでさらに様々な検討を行った結果、ジアミン–$Cu(OAc)_2$ 錯体を触媒として用いると、副生成物の生成が抑えられ、選択性良く目的とする[3+2]付加環化生成物が得られる事がわかった。さらに不斉ジアミン配位子のチューニングにより、高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で目的物が得られる触媒系を見出す事ができた。

α-ケトエステルのニトリルオキシドへの触媒的不斉[3+2]付加環化反応



以上のように、ジアミン型配位子と Ni や Cu 触媒の組み合わせにより、遷移金属エノラートの生成と、ジアミン配位子上の NH による水素結合形成により、求核剤側と求電子剤側の両方を同時に活性化させることができる。これにより両基質が金属近傍で高度に制御された形で接近し、通常では困難な反応を、高い化学選択性、位置選択性、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性で実現したものと考えている。平面四配位型の Pd 錯体をへる反応の立体化学が、主に嵩高いビスホスフィン配位子の遮蔽効果によってコントロールされていたのに対し、本反応は全く異なる立体制御の様式である。

おわりに

ふりかえれば随分長い間遷移金属エノラートの化学に取り組んできたが、多様な配位子と安定な錯体を形成し、異なる配位数と配位形式をとりうる個性豊かな遷移金属触媒の可能性は無限だと感じている。これまで想像の域を出ていなかった反応機構や選択性発現のしくみが、錯体の構造解析や計算化学の助けを借りて、明らかになってきた。今後もっと思いもよらない活性化機構により、全く新しい反応が実現する事を期待したい。

参考文献

1. 総説等：(a) 藤井章雄, 萩原恵美子, 袖岡幹子. 有機合成化学協会誌, **2000**, *58*, 728. (b) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Chem. Rec.*, **2004**, *4*, 231. (c) Sodeoka, M.;

Hamashima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005***, 78*, 941. (d) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Pure & Applied Chem.* **2006**, *78*, 477. (e) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *SYNLETT* **2006**, 1467. (f) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1099. (g) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Pure & Applied Chem.* **2008**, *80*, 763. (h) 濱島義隆, 袖岡幹子. TCI メール, **2008**, No. 140, 2. (i) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5787. (j) Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 2708. (k) 濱島義隆, 袖岡幹子. 有機合成化学協会誌, **2011**, *69*, 972.

2. (a) Sodeoka, M.; Ohrai, K.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995***, 60*, 2648. (b) Sodeoka, M.; Tokunoh,R.; Miyazaki, F.; Hagiwara, E.; Shibasaki. M. *SYNLETT* **1997**, 463.
3. (a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474. (d) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450. (e) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8011.
4. (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 11240. (b) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Umebayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Suzuki, T.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Cat*. **2005**, *347*, 1576.
5. (a) Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Hotta, D.; Somei, H.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525. (b) Sasamoto, N.; Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14010. (c) Dubs, C.; Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Seidel, T. M.; Suzuki, S.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5859. (d) Hamashima, Y.; Sasamoto, N.; Umebayashi, N.; Sodeoka, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1443.
6. (a) Fukuchi, I.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 509. (b) Umebayashi, N.; Hamashima, Y.; Hashizume, D.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4196.
7. (a) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamás, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *124*, 14530. (b) Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225. (c) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Shimura, Y.; Shimizu, T.; Umebayashi, N.; Tamura, T.; Sasamoto, N.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447. (d) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 10164. (e) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, H.; Tsuchiya, Y.; Moriya, K.; Goto, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7168. (f) Suzuki, T.; Goto, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246. (g) Moriya, K.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *SYNLETT* **2007***,* 1139. (h) Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.
8. Curtis, N. R.; Davies, S. H.; Gray, M.; Leach, S. G.; McKie, R. A.; Vernon, L. E.; Walkington, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 865.
9. Hayamizu, K.; Terayama, N.; Hashizume, D.; Dodo, K.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6594.
10. Suzuki, S.; Kitamura, Y.; Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4581.
11. Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036.
12. Nakamura, A.; Lectard, S.; Shimizu, R.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1682.
13. Sohtome, Y.; Nakamura, G.; Muranaka, A.; Hashizume, D.; Lectard, S.; Tsuchimoto, T.; Uchiyama, M.; Sodeoka, M. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14875.
14. Bartlett, S. L.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; Peter S. White, P. S.; Sawamura, M.; Johnson, J. S.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8661.