

研究課題別評価

1 研究課題名:配位子としての水の特性を生かした触媒反応

2 研究者氏名:袖岡 幹子

グループメンバー: 諸橋直弥(平成14年4月~平成14年6月)

Laszlo Tamas(平成14年6月~平成15年3月)

染井秀徳(平成15年4月~平成16年11月)

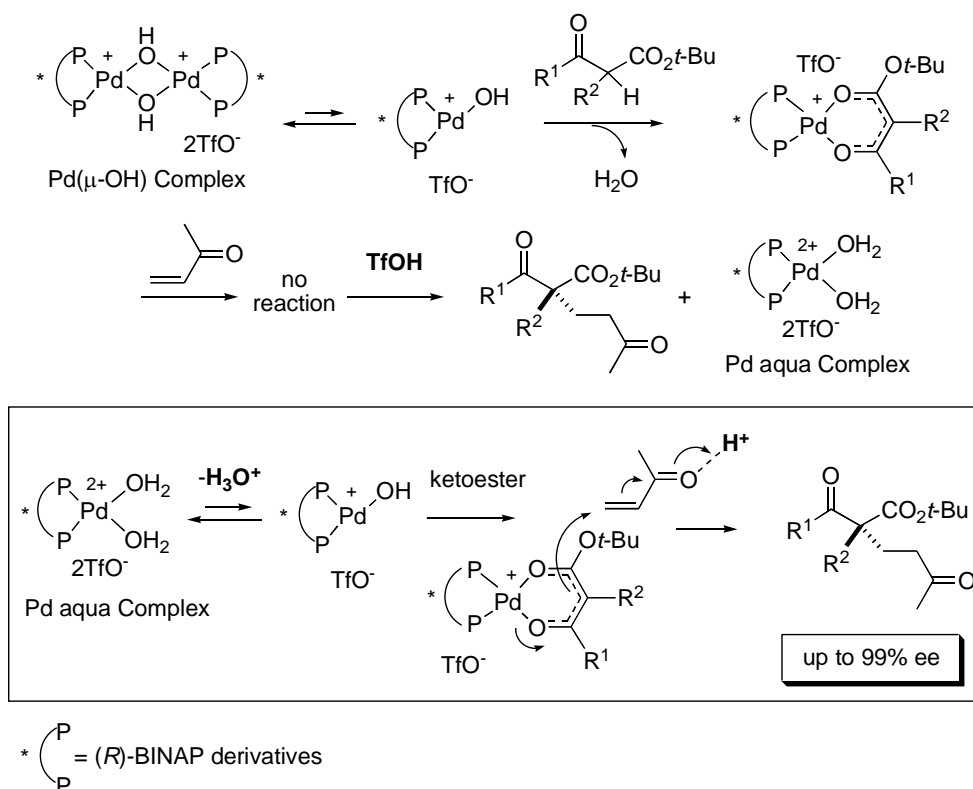
3 研究の狙い:

本研究の目的は、遷移金属に配位した水や水酸基の特性を生かした新規不斉触媒反応の開発である。触媒的不斉合成反応の開発は光学活性化合物の需要の増加に伴って目覚ましい発展を遂げているものの、未だ時代の要請に応えられるレベルにある反応は限られており、触媒設計のための新しい概念が求められている。申請者は遷移金属に配位した水のユニークな性質に着目し、配位子としての水分子を触媒反応の促進と選択性の向上の鍵として使うことを計画した。すなわち光学活性配位子をもつ遷移金属錯体上の水酸基をBronsted塩基として使って水素引き抜きを行い求核剤を活性化し、その結果生じる金属上に配位した水分子に今度はBronsted酸として求電子剤の固定と活性化を行わせて高選択的に生成物を得ようという考え方である。本触媒系は通常塩基性条件下で生成させるアニオンの反応を酸性条件下で行うことができ、さらに遷移金属の特性も利用できるというユニークさから、既存の触媒では反応の実現自体が困難な反応の不斉触媒化を達成できる可能性がある。

4 研究成果:

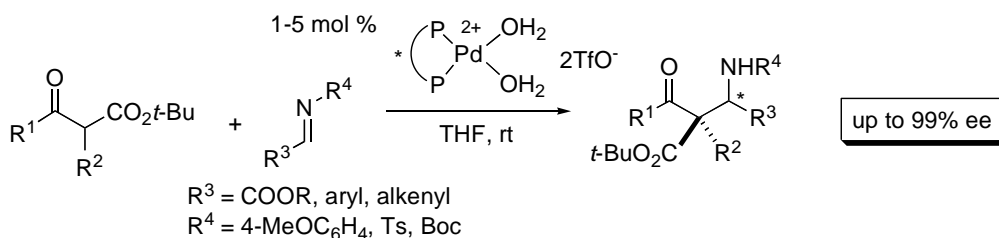
(1) 活性メチン化合物からのPdエノラートの生成と触媒的不斉マイケル反応の開発

さまざまな遷移金属の中から、パラジウムに着目し研究を開始した。まず、パラジウムに配位した水酸基が実際にBronsted塩基として働き、プロトンを引き抜いてパラジウムエノラートを生成することができるかを検討した。すなわち、NMRやESI-MSを用いた解析により、我々が開発した光学活性な複核Pd(\cdot -OH)錯体と \cdot -ジケトンや \cdot -ケトエステルとの反応で光学活性パラジウムエノラートが効率よく生成しうることを確認した。しかしながらこのエノラートそのものの求核性は弱く、エノンなどの求電子剤とは反応しなかった。そこでエノンを活性化する目的でBronsted酸(トリフルオロメタンスルホン酸)を添加したところ、マイケル反応が円滑に進行することを見いだした。更なる解析の結果、Bronsted酸性を合わせ持つPd aqua錯体が理想的な触媒前駆体になりうることを明らかにした。Pd aqua錯体を用いた場合にも同じPdエノラートが生成し、プロトン酸を加えずとも円滑に反応して高選択的にマイケル成績体を与えた。この実験事実は、当初期待したようなパラジウム上に配位した水分子のBronsted酸としての働きは不十分であったが、Pd aqua錯体から遊離したトリフルオロメタンスルホン酸が求電子剤を活性化し、パラジウムエノラートとの高選択的反応を実現するという酸-塩基協調型のユニークな反応が実現できたことを示している。本マイケル反応による不斉4級炭素の構築は、既存の触媒では実現しえなかった基質一般性と高いエナンチオ選択性(最高99% ee)を示した。



(2) 触媒的不斉マンニヒ型反応の開発

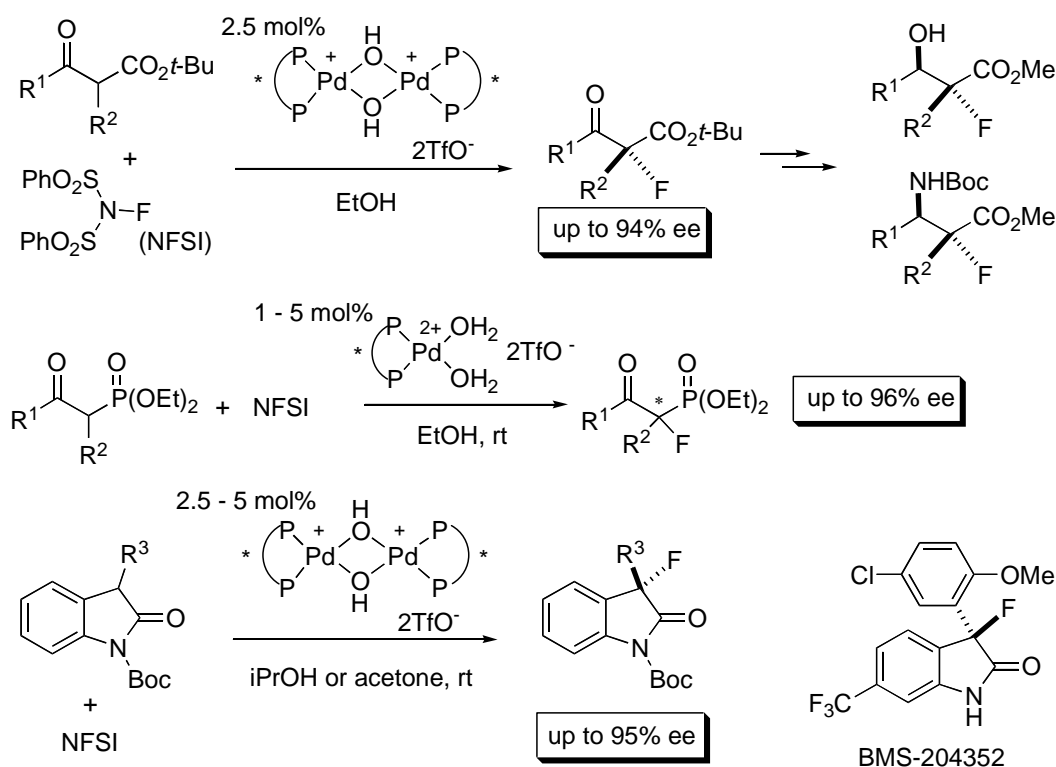
また、このPdエノラートの反応はBronsted酸と親和性の高いイミンを用いるマンニヒ型反応にも適用することができた。本反応は、反応性の高いイミノ酢酸型の基質に限らず幅広いイミンに適用可能で、様々な α -アミノ酸誘導体を高選択的に合成することができた(最高 99% ee)。本反応も酸-塩基協調型の反応の成功例である。



(3) 触媒的不斉フッ素化反応の開発

生物活性化合物にフッ素原子を導入して薬効を改善しようとする試みは、医薬品開発において頻繁に検討される手法である。しかし、芳香環上への置換やトリフルオロメチル基の導入が主流であり、合成上の困難さから、不斉炭素に直接フッ素が結合している化合物はまだまだ少ない。そのためフッ素で置換された不斉炭素を構築できる触媒的不斉フッ素化反応の開発は極めて興味深く、高いエナンチオ選択性と基質一般性を示す反応の開発が強く望まれていた。我々は、上記のPdエノラートの反応はフッ素化にも適用できると考え、求電子のフッ素化剤との反応の検討を行った。その結果、既存の反応を凌駕する効率的な触媒的不斉フッ素化反応の開発に成功した。この反応では酸性条件でも生成可能なPdエノラートの特徴が活かされており、反応の進行に伴ってフッ素化剤由来の酸性共生成物が蓄積していくにもかかわらず触媒は失活せず、反応は

完結する。本反応系は、様々な α -ケトエステルに対して90%を超える高い不斉収率でフッ素化体を与えた。得られた生成物は、光学活性 α -フルオロ α -ヒドロキシカルボン酸誘導体や α -フルオロ α -アミノ酸誘導体へと変換可能であり、現在これらのフッ素化合物の医薬化学的な応用を検討中である。なお、本触媒系の基質一般性は広く、 α -ケトエステルだけではなく、 α -ケトホスホン酸エステルも非常に優れた基質となりうることを見出した。生成物である光学活性 α -フッ素化 α -ケトホスホン酸は、優れたリン酸ミミックであり、ホスファターゼの阻害剤など様々な生物活性物質合成への展開を計画している。さらに、オキシインドール類の3位フッ素化にも適用することができた(最高95% ee)。この反応を鍵反応として脳梗塞の治療薬として現在臨床開発中のBMS-204352の触媒的不斉合成も達成した。さらに、本反応では基質一般性の高さだけでなく、環境調和性の高いエタノールや水を溶媒として用いることができる点も特徴である。



さらに、我々の開発した上記反応は、イオン性液体中でもエタノール中と同じ選択性でフッ素化が進行した。反応終了後エーテル抽出により生成物は容易に触媒から分離することができ、Pd触媒は効率良くイオン性液体に保持された。少なくとも10回以上Pd触媒を再利用し、繰り返しフッ素化反応を行うことに成功した。また、不斉マイケル反応においても触媒の再利用を行うことができた。

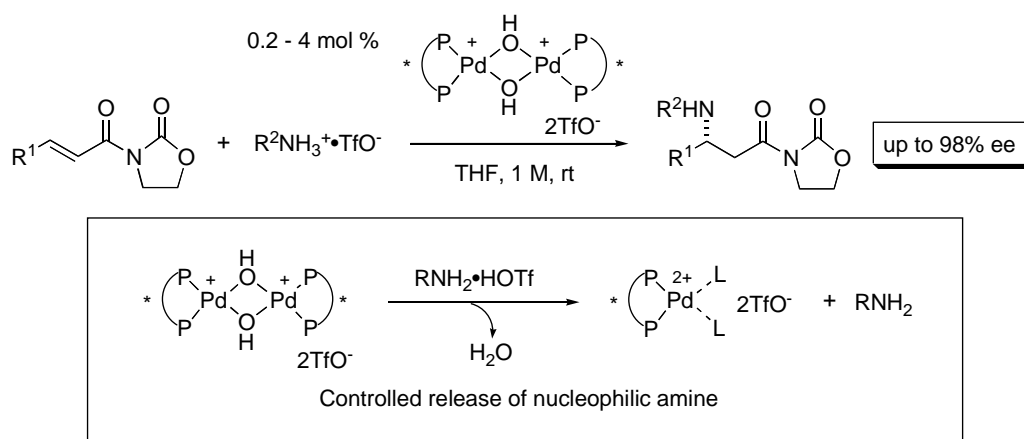
(3) アミン塩とPd錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発

上述した炭素エノラートのMichael付加反応だけでなく、さまざまな求核剤の α -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、光学活性化合物を合成する上で非常に有用な反応である。また、求核剤の α -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、プロトンの引き抜きとならび、パラジウムエノレート生成の魅力的な方法でもある。そこでパラジウム錯体をLewis酸として用いる不斉付加反応の検討も行った。

窒素求核剤の不斉共役付加反応は、 α -アミノ酸の合成に利用できることから非常に有用な反応である。しかし、既存の反応では、塩基性や求核性の強いアミンの場合、不斉触媒を介さない

反応による選択性の低下や、アミンの金属触媒への配位による反応性の低下が大きな問題となっていた。これに対し、これまでの我々の研究から、Pd 錯体がプロトン酸性においても失活しないことが明らかになってきたことから、アミンの孤立電子対の反応性をプロトン酸との塩として制御する方法を考案した。すなわち、アミン塩と Bronsted 塩基性を示す複核 Pd(\cdot -OH)錯体を組み合わせて用いたところ、芳香族アミンやアルキルアミンといった様々なアミンを高エナンチオ選択的に共役付加させることに成功した(最高 98% ee)。この反応では、フリーのアミンをコントロールしながら系中で生成させることで反応を抑制しており、上記の Pd エノラートの反応(マイケル反応やフッ素化反応)の場合とは異なる形式で Pd 錯体とプロトン酸の共同作業がなされている。

また、アミノ化反応においてアミンの共役付加に伴い一時的に生成する Pd エノラートはキラルであることから、続くエノラートのプロトン化もエナンチオ選択的に進行する可能性があると考え、 \cdot 位に不斉を誘起する不斉プロトン化も検討した。その結果、 \cdot 位のプロトン化が高度に制御されることが明らかとなった(最高 94% ee)。これは、アミンの共役付加反応における不斉プロトン化としては、我々の知る限り最初の例である。



5 自己評価:

さきがけ研究を通じて、パラジウムに配位した水や水酸基の特性を生かした、いくつかの新しい不斉反応の開発に成功した。特に当初の狙い通り、パラジウムヒドロキソ錯体やアクア錯体が Bronsted 塩基触媒として機能することを証明し、中性または酸性条件下での光学活性パラジウムエノラートのさまざまな求電子剤との反応を実現することができた。これらの反応は、既存の不斉 Lewis 酸や不斉塩基触媒を用いたアプローチとは異なる新しい反応系であり、Bronsted 酸-塩基協調型の反応というユニークな触媒設計概念を提案できたのではないかと考えている。

当初の研究計画で具体的に提案した基本反応のうち、アルキル化反応と二酸化炭素との反応以外は一応実現することができた。しかしより酸性度の低い基質やより反応性の低い求電子剤への展開などは、まだまだ今後の研究課題として残されている。逆に言えば、3年間という限られた研究期間の間に実際に示し得た反応例は限られているが、本さきがけ研究で実証した概念や触媒系は、さらに多くの反応に適用可能であり、今後「求核剤としての遷移金属エノラートの化学」は広がっていくものと期待している。

6 研究総括の見解:

遷移金属上の水や水酸基配位子というあまり注目されてなかった要素を、触媒設計の中に取り入れ有用反応を多く開発するのに成功している点が高く評価できる。この研究を通じて、種々の優れた不斉合成手法を開発した。さらに、遷移金属エノラートの有用性という従来ややなおざりにされていた分野を開拓した。当研究者は当プロジェクト以外にも多様な研究課題に取り組んでおり

優れた成果を挙げているのは評価できるが、当プロジェクトへの資力の集中という点で課題が残る。

7 主な論文等:

【論文・総説・著書】

- 1) Direct Generation of Nucleophilic Chiral Palladium Enolate from 1,3-Dicarbonyl Compounds: Catalytic Enantioselective Michael Reaction with Enones. Yoshitaka Hamashima, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11240-11241 (2002).
- 2) An Efficient Enantioselective Fluorination of Various β -Ketoesters Catalyzed by Chiral Palladium Complexes. Yoshitaka Hamashima, Kenji Yagi, Hisashi Takano, László Tamás, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14530-14531 (2002).
- 3) Immobilization and Reuse of Pd Complexes in Ionic Liquid: Efficient Catalytic Asymmetric Fluorination and Michael Reactions with β -Ketoesters. Yoshitaka Hamashima, Hisashi Takano, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **5**, 3225-3228 (2003).
- 4) Amine-salt-controlled, Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Various Amines and Asymmetric Protonation. Yoshitaka Hamashima, Hidenori Somei, Yuta Shimura, Toshihiro Tamura, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **6**, 1861-1864 (2004).
- 5) Catalytic Asymmetric Addition of β -Ketoesters to Various Imines Using Chiral Pd Complexes. Yoshitaka Hamashima, Naoki Sasamoto, Daido Hotta, Hidenori Somei, Natsuko Umebayashi, and Mikiko Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1525-1529 (2005).
- 6) An Efficient Catalytic Enantioselective Fluorination of β -Ketophosphonates Using Chiral Palladium Complexes. Yoshitaka Hamashima, Toshiaki Suzuki, Yuta Shimura, Tadashi Shimizu, Natsuko Umebayashi, Toshihiro Tamura, Naoki Sasamoto, and Mikiko Sodeoka. *Tetrahedron Lett.* **46**, 1447-1450 (2005).
- 7) Development of Catalytic Asymmetric Reactions via Chiral Palladium Enolates. Yoshitaka Hamashima and Mikiko Sodeoka. *Chemical Record*, 231-242 (2004).
- 8) Development of Catalytic Enantioselective Reactions via Palladium Enolates as Key Intermediates. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press (2004).
- 9) Fluorine in the Life Sciences. 袖岡幹子, ファルマシア, **39**, 1205 (2003).
- 10) エナンチオ選択的フッ素化反応の新展開. 濱島義隆, 袖岡幹子, ファルマシア, **40**, 507-511. (2004).
- 11) Asymmetric Reactions Catalyzed by Chiral Palladium Aqua and Hydroxo Complexes. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima in "My Favorite Organic Synthesis - The 60th Anniversary of the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan", Ed. by the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan, Kagaku Dojin, 192-193 (2002).
- 12) Mannich 反応 in 「有機合成のための触媒反応 103」92-93 (2004) 檜山為次郎・野崎京子編、東京化学同人.

【特許】

- 1) 光学活性フッ素化合物の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆
特願 2002-167944 (平成 14.6.7.出願)
特開 2004-10555 (平成 16.1.15.公開)
- 2) 光学活性 α -アミノ酸の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆

特願 2003-295599 (平成 15.8.19.出願)

国際出願番号 : PCT/JP2004/012156 (出願日 2004.8.18.)

【受賞】

平成 16 年 3 月 : 日本化学会学術賞

「パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発」

【招待講演】

(国外)

- 1) "Catalytic Asymmetric Reactions via Palladium Enolates" Mikiko Sodeoka, Singapore International Chemical Conference (SICC-2), Frontiers in Chemical Design and Synthesis, (Invited Speaker) Singapore, 2001. 12. 18-20.
- 2) "Palladium Aqua or Hydroxo Complex as a Unique Chiral Catalyst" Mikiko Sodeoka, the 2002 Gordon Research Conference on Stereochemistry, (Invited Speaker) Salve Regina University, Newport, Rhode Island, USA, 2002. 6. 9-14.
- 3) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA, 2002.6.14.
- 4) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, 9th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS-IX) (Plenary Lecture) Namur, Belgium, 2002. 7. 8-12.
- 5) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, The First Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Chemists (日中若手有機化学者シンポジウム) 上海, 中国, 2002.9.16-20.
- 6) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry." Mikiko Sodeoka, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland, 2003.7.4.
- 7) "Acid-Base Catalysis Using Chiral Palladium Complexes" Mikiko Sodeoka, the 2004 Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes (Invited Speaker), Roger Williams University, Providence, Rhode Island, USA, 2004. 7.18-23.

(国内)

- 1) "パラジウムと水の共同作業で光学活性分子をつくる" 袖岡幹子 学術振興事業団第 8 回基礎研究報告会 シンポジウム「ナノケミストリーの実現を目指して」~ 分子・原子の反応制御~ (東京) 2003.2.7.
- 2) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第 20 回有機合成化学夏期大学(長野) 2003.7.23-25.
- 3) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第 25 回有機化学コロキウム(日本化学会東北支部主催)(東北大学) 2003.9.19.
- 4) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発" 袖岡幹子 第 84 回日本化学会春季年会(日本化学会学術賞受賞講演)(関西学院大学) 2004.3.26-29.
- 5) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 有機合成化学ミニシンポジウム(有機合成化学協会関東支部主催)(東工大) 2004.9.18.
- 6) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 理研シンポジウム第 1 回「有機金属化学研究の最前線」(理化学研究所) 2004.12.14.
- 7) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 SORST ジョイントシンポジウム「進化する有機合成化学」(コクヨホール, 東京) 2005.1.17.