

遷移金属触媒を用いた 不斉プロパルギル位置換反応の開発

Development of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Propargylic Substitution Reactions

西林 仁昭 Yoshiaki Nishibayashi Dr. Eng.

国立大学法人 東京大学大学院工学系研究科 教授 博士(工学)
School of Engineering, The University of Tokyo

キーワード ... プロパルギルアルコール、置換反応、アレニリデン錯体

01 はじめに

活発な検討がなされ数多くの成功例が報告されてきた遷移金属触媒を用いた不斉アリル位置換反応とは対照的に、遷移金属触媒を用いたプロパルギル位置換反応の一般性が高い反応系の開発は、本研究プロジェクトを開始した時点(2000年頃)では、まだ達成されていなかった。反応中間体であるアレニルカチオンとプロパルギルカチオンへの反応性の制御の困難さがその理由の一つであった。筆者が1995年12月から助手として所属していた東京大学干鯛研究室では、硫黄架橋多核錯体の合成と反応性の開発に取り組んでいた。多数合成されていた一連の硫黄架橋多核錯体の中で、末端アセチレンを有するプロパルギルアルコールと容易に反応し、対応するアレニリデン錯体を与えることが既に報告されていた硫黄架橋2核ルテニウム錯体(1)に着目し(図1(a))、この2核錯体存在下でのみ特異的に進行する触媒的プロパルギル位置換反応の開発に成功した。本反応は一般性の高い触媒的プロパルギル位置換反応の世界初の例であると共に、興味深い反応性を有しているアレニリデン錯体(図1(b))を鍵中間体として進行する極めて限られた(開発に成功した2000年当時は世界で2例目)触媒反応であった。

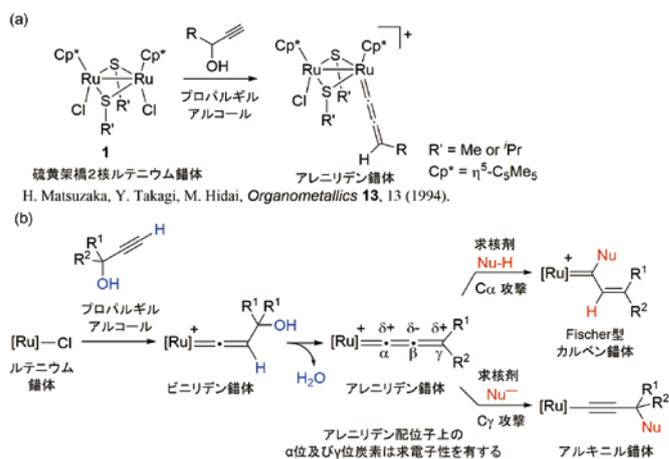


図1 アレニリデン錯体の生成と求核剤との反応性

触媒量のアルキル基を架橋硫黄上に有する2核ルテニウム錯体 1 存在下、プロパルギルアルコールに対して、アルコール、アミン、アミド、チオール、ホスフィンオキド等のヘテロ原子求核剤やアセトンなどの単純ケトン等の炭素原子求核剤を反応させると、対応するプロパルギル位置換生成物が良好な収率で得られた(図2(a))¹⁾。化学量論および触媒反応の検討結果と、東京大学中村栄一先生らによるDFT理論計算の検討結果²⁾とから、系中で生成したアレニリデン錯体のアレニリデン配位子上の求電子性を示しているγ炭素に対して求核剤が攻撃して生成するビニリデン錯体を経由して進行する従来にはなかった新しい反応機構を提案した(図2(b))^{3,4)}。

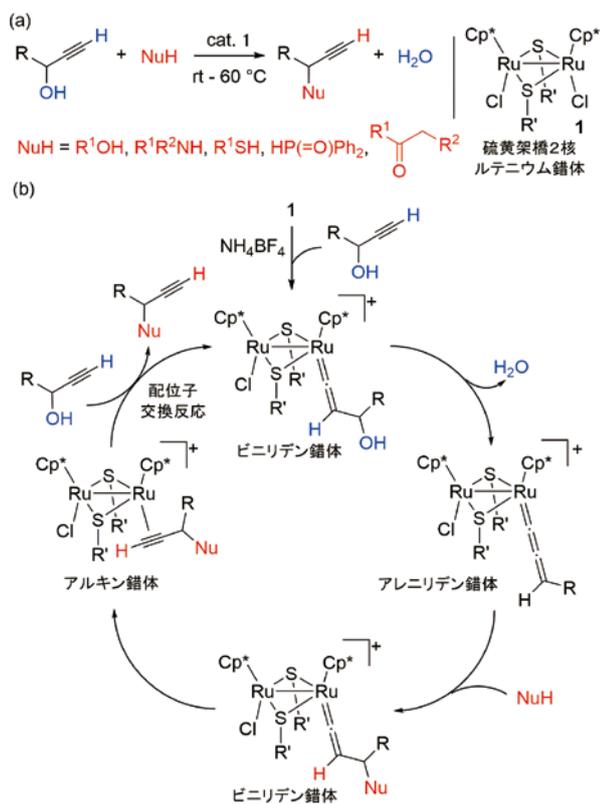


図2 硫黄架橋2核ルテニウム錯体を用いた触媒的プロパルギル位置置換反応と触媒サイクル

プロパルギル位置置換反応の開発を契機として、芳香族化合物のプロパルギル化反応、プロパルギルアルコールとオレフィン類とのアレニリデン-エン反応、プロパルギルアルコールと2-ナフトール類との[3+3]型環化付加反応などのアレニリデン錯体を鍵中間体として経由して進行する一連の新しい触媒反応を開発することに成功した⁵⁾。また、触媒的プロパルギル位置置換反応後の生成物には、様々な官能基へと変換可能な末端アセチレンが含まれていることに着目し、系中で生成したプロパルギル位置置換生成物を別の触媒を用いた連続的な触媒反応を行うことで、選択的合成が難しいとされる多置換フランやピロール環の選択的合成反応やプロパルギルアルコールとオレフィン類との反応による多環式化合物合成へと応用することに成功した⁶⁾。

本稿では、筆者らが開発に成功したエナンチオ選択的なプロパルギル位置置換反応の開発経緯と共に、代表的な結果について解説する。

02

ルテニウム触媒による不斉プロパルギル位置置換反応の開発

上述した触媒的プロパルギル位置置換反応の反応機構の解明についての結果を踏まえて、自ら開発した触媒反応の不斉化を次の研究目標とした。本触媒反応の特徴は、反応点が中心金属から遠い位置にあるアレニリデン配位子上の平面性を有する γ 炭素への求核剤による求核攻撃を立体制御する必要があることである。不斉化を検討するに際しては、幾つかの方法が考えられ

た。一つ目は中心金属に直接配位しているシクロペンタジエニル基に光学活性基を導入する方法で、二つ目は求核剤と相互作用しプロキラルなアレニリデン配位子への求核攻撃の立体制御を可能にする光学活性配位子を導入する方法で、三つ目は架橋硫黄上にアレニリデン配位子と相互作用しプロキラルなアレニリデン配位子への求核攻撃の立体制御を可能にする光学活性基を導入する方法である。一つ目の方法は、シクロペンタジエニル基が存在する位置は反応点とは逆側であり、精密な反応制御は困難が予想された。二つ目の方法は、相互作用する適用可能な求核剤の種類が限定され、一般性が高い反応系の開発は困難が予想された(この二つ目の方法については後述04項を参照)。三つ目の方法は、アレニリデン配位子の立体制御は前例がないが、様々な種類の求核剤に対して適用可能な一般性が高い反応系の開発が可能になると思われた。以上の理由から、三つ目の方法から取り組むことにした。

幸運なことに、数年間の試行錯誤の結果、3つのフェニル基をベンゼン環上に持つフェネチルアルコール誘導体を硫黄配位子とする光学活性な硫黄架橋2核ルテニウム錯体(2)を用いて、プロパルギルアルコールとアセトンとの反応によるプロパルギル位アルキル化反応を行ったところ、良好なエナンチオ選択性を達成した(図3(a))。これは不斉プロパルギル位置置換反応の開発に成功した世界初の例となった⁷⁾。単離に成功した反応中間体であるアレニリデン錯体のX線結晶構造解析の結果は、当初の予想に反して硫黄配位子の末端に存在するフェニル基とアレニリデン配位子上に存在するフェニル基間のCH/ π 相互作用(芳香環の炭素に結合した水素とベンゼン環などの π 電子系に働く引力)により、アレニリデン配位子上の立体が制御され、不斉が誘起されたことを示している(図3(b))。中心金属から遠い位置にある反応点を制御することは難しい課題であるが、このCH/ π 相互作用の利用は類似の問題を解決する一つの戦略的な方法論ではないかと思っている。実際に最近の遠隔制御が必要な不斉反応に利用される手法となっている。

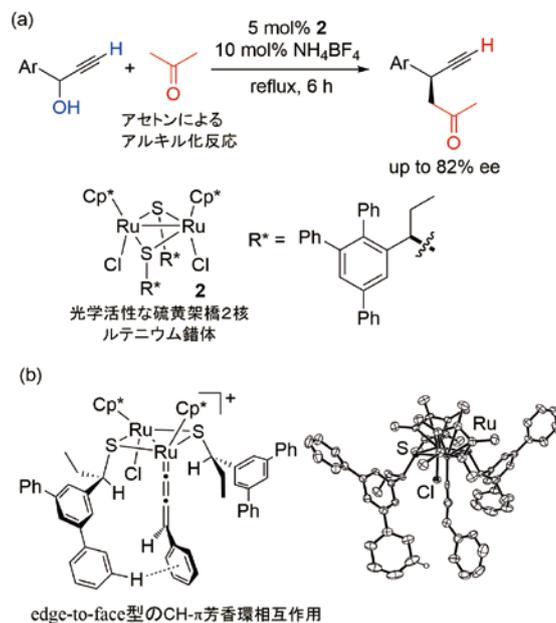


図3 光学活性な硫黄架橋2核ルテニウム錯体を用いたプロパルギル位アルキル化反応と不斉発現機構

上記で開発した光学活性な硫黄架橋2核ルテニウム錯体**2**および硫黄配位子上のフェニル基を2つにした光学活性な硫黄架橋2核ルテニウム錯体**(3)**を用いることで、電子豊富な芳香族化合物の分子間および分子内プロパルギル化反応(図4(a))、アレニリデン-エン反応による炭素-炭素結合生成反応(図4(b))、2-ナフトール類との[3+3]型環化付加反応の不斉化にも成功した⁸⁾。

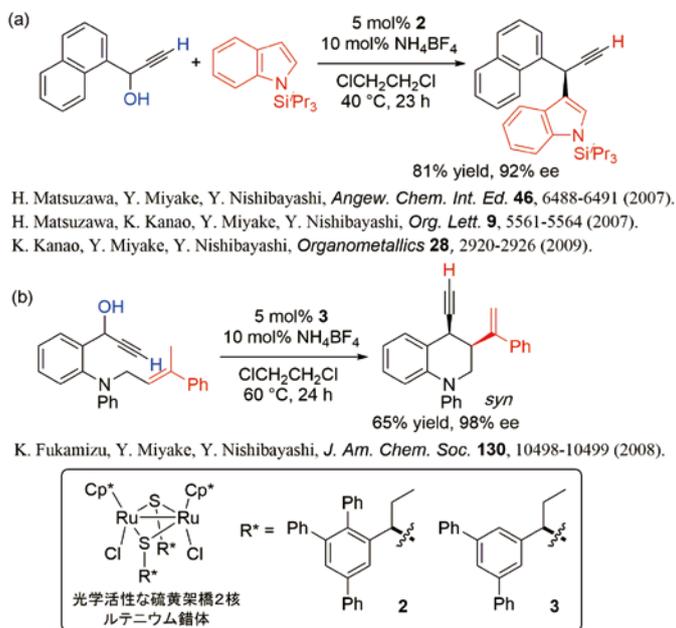


図4 光学活性な硫黄架橋2核ルテニウム錯体を用いた様々な不斉合成反応

以上の結果は、使用する求核剤の種類に依存しない一般性を有する不斉反応を当初の目的通りに達成できたことを示している。

03 銅触媒による不斉プロパルギル位置換反応の開発

上述したルテニウム触媒による不斉プロパルギル位置換反応では、炭素原子求核剤のみが適用可能であった。未開発であったヘテロ原子求核剤を適用した不斉プロパルギル位置換反応を開発することを目的として、大阪大学村橋先生らが報告されていた銅塩を用いた触媒的なプロパルギル位アミノ化反応⁹⁾の不斉化を検討した。興味深いことに、Cl-MeO-BIPHEPに代表される光学活性ジホスフィンを用いた場合に、プロパルギルエステルと第二級アミンとの反応から対応する光学活性なプロパルギルアミンを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した(図5(a))¹⁰⁾。様々な官能基を持つアミンが適用可能な汎用性が高い反応であった。同時期に独立して他の研究グループから第一級アミンを用いた反応(図5(b))が報告されており、我々が報告した結果を含めて不斉プロパルギル位アミノ化反応の世界初の成功例となった。東邦大学坂田健先生(当時は星薬科大学)らによるDFT理論計算の検討結果から、単離には成功していないが、銅-アレニリデン錯体を鍵中間体として経路する新しい反応機構(図6(a))を提案すると共に、ルテニウム触媒系と同様に、CH/ π 相互作用

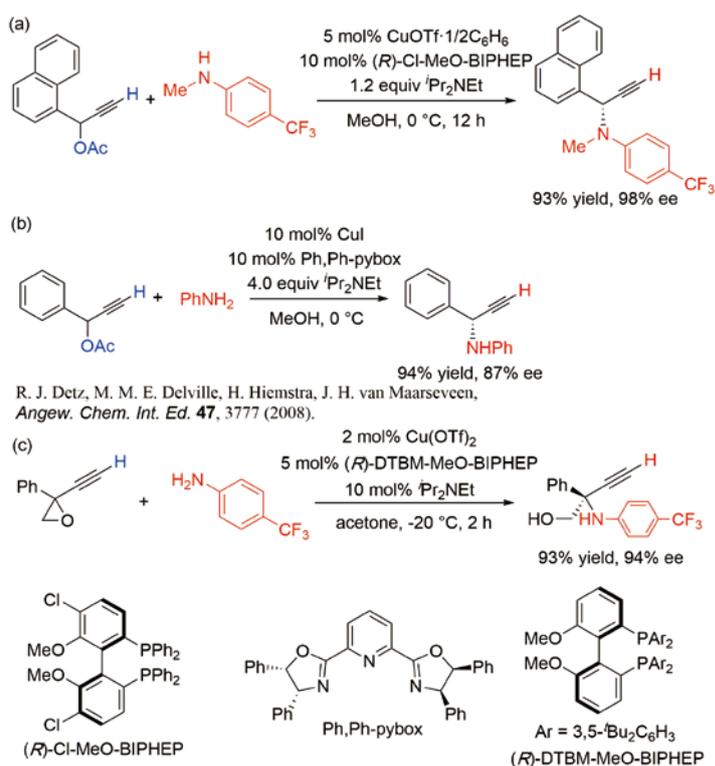


図5 光学活性な銅錯体を用いたエナンチオ選択的なプロパルギル位アミノ化反応

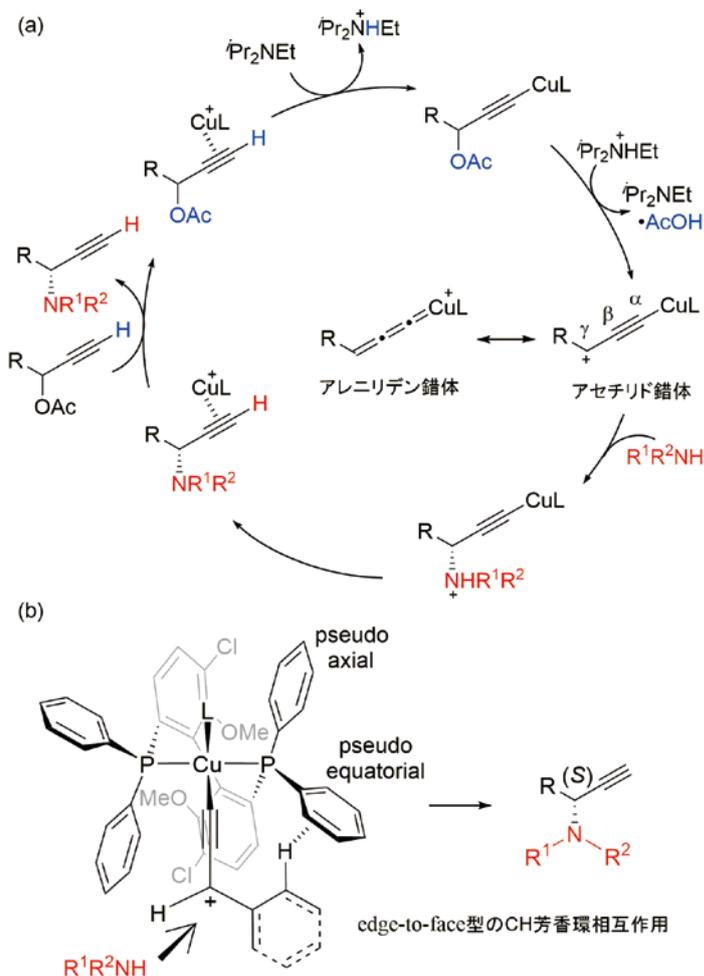


図6 銅錯体を用いたプロパルギル位アミノ化反応の触媒サイクルと不斉発現機構

による不斉発現機構を解明することにも成功した(図6(b))¹¹⁾。前駆体としてアセチリド架橋2核銅錯体が単離されているが、触媒反応の反応速度論の結果は、単核銅錯体が反応活性種であることを示している。プロパルギルエステル以外の反応基質を用いて銅-アレニリデン錯体を系中で発生させることができれば、新しい触媒反応の開発が可能となる。実際に、エチニルエポキシドをアレニリデン錯体の前駆体として用いることで、光学活性なアミノアルコールの合成に成功した(図5(c))¹²⁾。本反応は α 位に第三級炭素を有するアミンが合成可能な変換反応である。

光学活性ビスオキサゾリニルピリジン(Pybox)に代表される三座アミン系配位子を用いることで、プロパルギルエステルとフェノールやアルコール類との反応から対応する光学活性なプロパルギルエーテルを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した(図7(a))¹³⁾。プロパルギル位にアルキル基のみを有するプロパルギルエステルでも高いエナンチオ選択性が得られることは有機合成化学的に興味深い。また、本反応系はインドール類のエナンチオ選択的なプロパルギル化反応にも適用可能であった(図7(b))。この反応では第三級プロパルギルアルコール誘導体が反応基質として利用でき、プロパルギル位での第四級炭素の不斉点を制御することに成功した¹⁴⁾。連続的なクリック反応と組み合わせることで3つや4つの異なるアリール基を持つ光学活性なメタン誘導体の合成にも成功した(図7(c))。光学活性ジホスフィンを用いた単核銅錯体が反応活性種である反応系とは対照的に、Pyboxを用いた触媒反応の反応速度論や不斉増幅発現の結果は、前駆体として単離されている2核銅錯体(4)からの誘導体が反応活性種であることを示している(図7(d))。上述したCH/ π 相互作用による不斉発現機構を想定しているが、まだ詳細は不明である。

本触媒反応は分子間反応に留まらず分子内プロパルギル位置換反応へも適用可能である。分子内アミノ化反応(図8(a))¹⁵⁾に加えて、分子内エーテル化反応(図8(b))が達成された¹⁶⁾。両反応系共に、 α 位に末端アセチレンを持つヘテロ環を高いエナンチオ選択性で合成可能である。

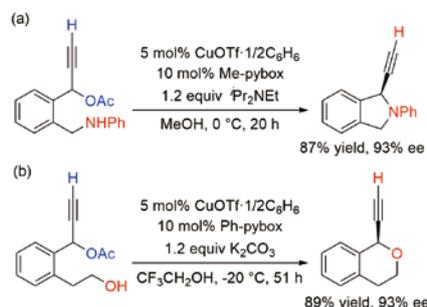


図8 銅錯体を用いた分子内プロパルギル位アミノ化およびエーテル化反応

04 異種触媒およびハイブリッド触媒による不斉プロパルギル位置換反応の開発

上述したルテニウムや銅などの遷移金属触媒のみを用いた場合には進行しない反応系に対しては、求核剤を活性化する反応試薬を反応系中に共存させる方法を検討した。最初に適用したのは光学活性アミンとからエナミンを与えるアルデヒドを炭素求核剤として用いるプロパルギル位アルキル化反応である。触媒量のアキラルな硫黄架橋2核ルテニウム錯体1とプロリン由来の光学活性アミンの存在下、プロパルギルアルコールとアルデヒドとを反応させると、対応するプロパルギル位アルキル化生成物が高いエナンチオ選択性で得られた(図9(a))¹⁷⁾。本反応では、遷移金属触媒であるルテニウム錯体がプロパルギルアルコール

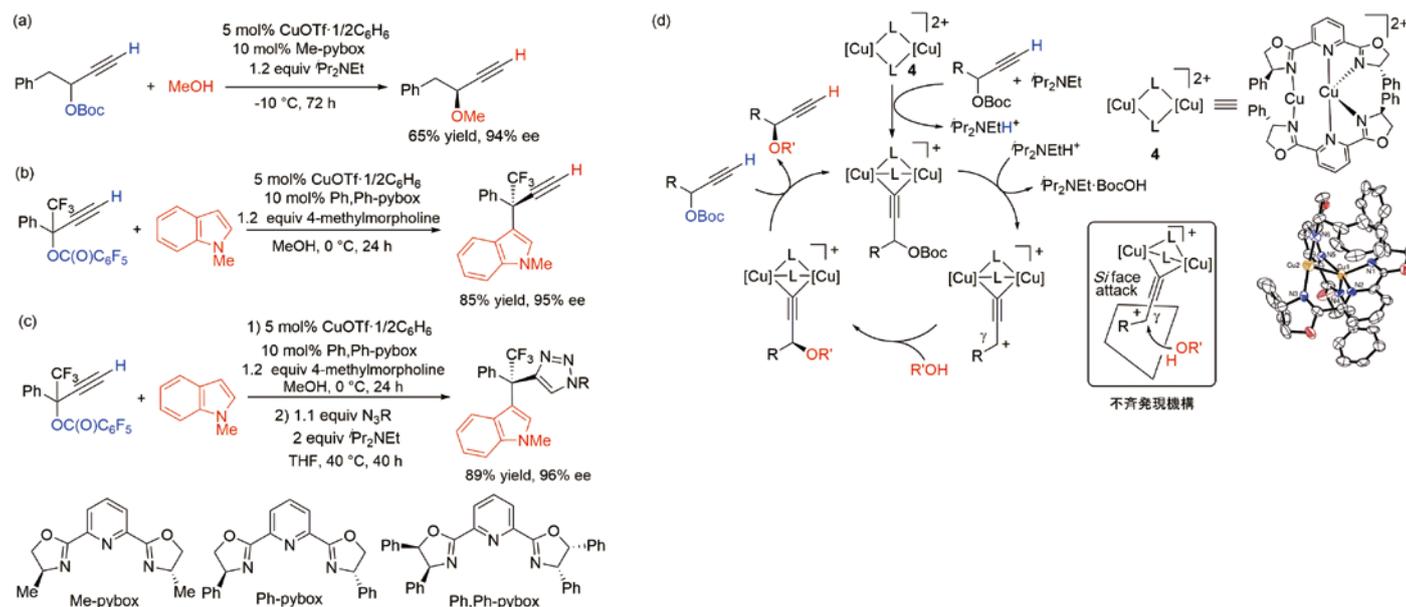


図7 銅錯体を用いたプロパルギル位エーテル化反応とインドールのプロパルギル化反応

を、有機触媒である光学活性アミンがアルデヒドをそれぞれ独立に活性化し、協奏的に反応することによりはじめて実現したものである(図9(b))。興味深いことに、ルテニウム触媒の代わりに銅触媒を用いても同様に反応が進行した。異種触媒を利用する本概念は、他の炭素求核剤にも適用可能であった。銅触媒からエノラートを与えるβ-ケトエステルを炭素求核剤として用いてルテニウム-銅2種金属触媒反応を行うことで、対応するプロパルギル位アルキル化生成物が高いエナンチオ選択性で生成した(図9(c))¹⁸⁾。本反応ではルテニウム触媒がプロパルギルアルコールを、銅触媒がβ-ケトエステルをそれぞれ独立に活性化し、協奏的に反応することにより実現したものである。2種類の反応性が異なる触媒がそれぞれお互いを阻害することなくそれぞれに活性化した反応剤を適切に反応させることは一見簡単のように見えて実は制御が難しい反応系である。現在では多くの類似の反応系が知られるようになったが、早期に実現した成果として胸を張れると思っている。

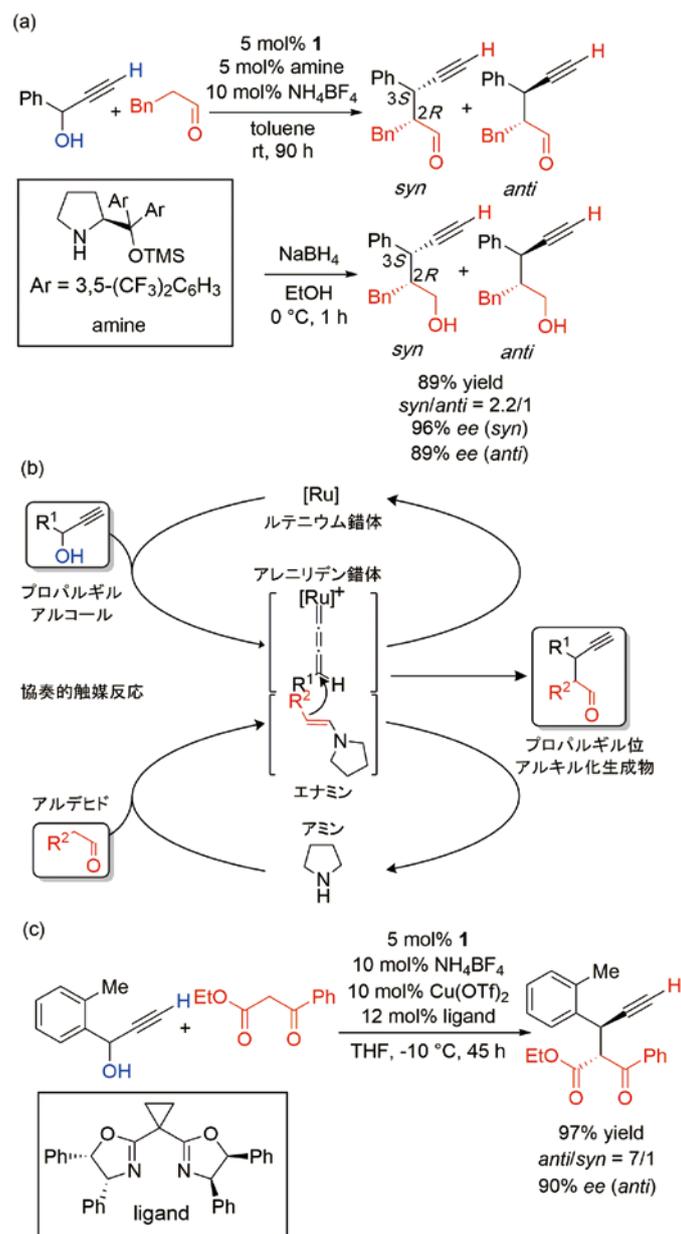


図9 異種触媒によるプロパルギル位アルキル化反応

新しい協奏的触媒反応を開発するために、遷移金属触媒部分と有機触媒部分とを同一の分子内に含むハイブリッド型触媒(**5**)を設計した。このハイブリッド型触媒を利用することで、既開発の異種触媒を利用した協奏的触媒反応では達成困難であった反応が実現できた(図10(a))¹⁹⁾。有機触媒として働くことが知られている光学活性なリン酸アミドを架橋硫黄上に導入したハイブリッド型硫黄架橋2核ルテニウム錯体**5**を用いたプロパルギルアルコールとエンカルバメートの反応で、配位子内に存在するリン酸アミド部位との水素結合により制御された炭素求核剤がルテニウム上のアレニリデン配位子に対して求核攻撃することによってエナンチオ選択性が誘起されている(図10(b))。興味深いことに、独立した光学活性なリン酸アミドを用いた時に不斉発現は見られなかった。この結果はハイブリッド型触媒を用いた時のみ進行する特異な反応であることを示している。

本稿では遷移金属触媒と反応して対応するアレニリデン錯体を発生させる末端アセチレンを持つプロパルギルアルコールを反応基質として用いた触媒反応の結果についてのみ解説してきたが、内部アセチレンを持つプロパルギルアルコールを反応基質として用いた反応に対しても、異種触媒を用いた協奏的触媒反応は適用可能であることを既に確認している²⁰⁾。

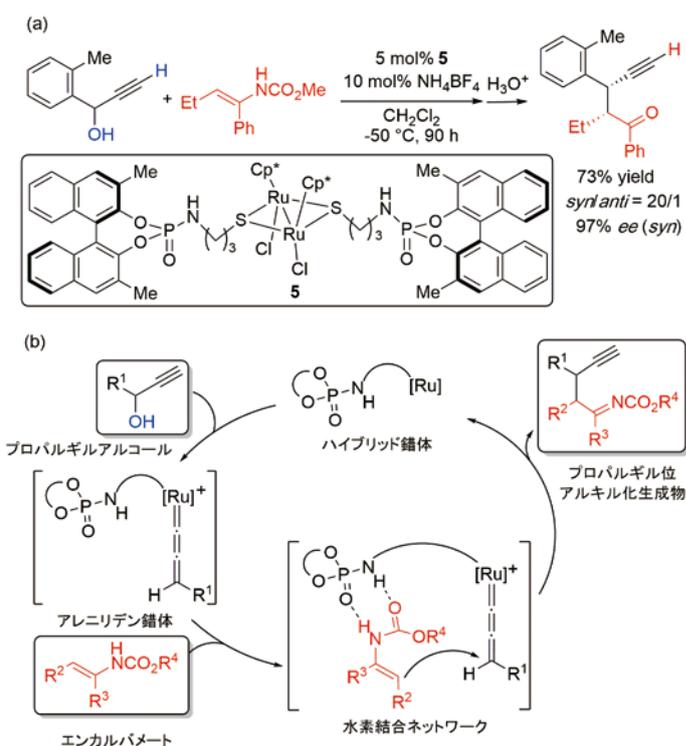


図10 ハイブリッド触媒によるプロパルギル位アルキル化反応

筆者らは自らの手で開発に成功した触媒的プロパルギル位置換反応の不斉化に成功した。前例のないアレニリデン錯体の立体制御する方法論について数年間の試行錯誤を経てはじめて実現できた研究成果である。遷移金属触媒のみの利用に留まらず、異種触媒を組み合わせることやハイブリッド型触媒を創成することで、新しい協奏的触媒反応を開発することに成功した。本触媒反応で得られたプロパルギル位置換生成物は様々な官能基へと容易に変換可能な末端アセチレンを有しており、有機合成化学的に有用な化合物である。これまでに報告した知見を踏まえて、当研究室ではリン原子求核剤やヒドリド求核剤を利用した不斉プロパルギル位置換反応の開発にも成功している。本誌が皆様のお手元に届く頃には原著論文として発表できればと思っている。

本稿では筆者らが手がけた研究成果に焦点を絞って紹介したが、我々の研究成果を基盤とすることで、国外の研究グループにより様々な求核剤を用いた触媒的プロパルギル位置換反応の開発が極めて活発に展開されている。反応機構は大きく異なるが、Jacobsenらにより有機触媒を巧みに利用することで、第三級プロパルギルアルコールのプロパルギル位をアリル化し、対応する第四級炭素に不斉を導入する反応が報告された²¹⁾。本反応は S_N1 型求核置換反応を不斉化した反応であり、実に慧眼である。

最後に、精力的に実験を行って頂きました当研究室の共同研究者である皆様方と本研究の理論計算について長年に渡り継続してご尽力頂きました東邦大学教授坂田健先生に心より御礼申し上げます。本研究成果は共同研究者諸氏の努力の賜であることを強調して申し添えさせていただきます。

参考文献

- 1) Y. Nishibayashi, I. Wakiji, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **122**(44), 11019-11020 (2000).
- 2) S. C. Ammal, N. Yoshikai, Y. Inada, Y. Nishibayashi, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **127**(26), 9428-9438 (2005).
- 3) Y. Nishibayashi, M. D. Milton, Y. Inada, M. Yoshikawa, I. Wakiji, M. Hidai, S. Uemura, *Chem. Eur. J.* **11**(5), 1433-1451 (2005).
- 4) For a review; K. Sakata, Y. Nishibayashi, *Catal. Sci. Technol.* **8**(1), 12-25 (2018).
- 5) For a review; Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *ChemCatChem* **1**(3), 342-356 (2009).
- 6) Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(49), 16066-16072 (2004).
- 7) Y. Inada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(47), 7715-7717 (2005).
- 8) For a review; Y. Nishibayashi, *Synthesis* **44**(4), 489-503 (2012).
- 9) Y. Imada, M. Yuasa, I. Nakamura, S. Murahashi, *J. Org. Chem.* **59**(9), 2282-2284 (1994).
- 10) G. Hattori, H. Matsuzawa, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 3781-3783 (2008).
- 11) G. Hattori, K. Sakata, H. Matsuzawa, Y. Tanabe, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(30), 10592-10608 (2010).
- 12) G. Hattori, A. Yoshida, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *J. Org. Chem.* **74**(20), 7603-7607 (2009).
- 13) K. Nakajima, M. Shibata, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(30), 2472-2475 (2015).
- 14) K. Tsuchida, Y. Senda, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(33), 9728-9732 (2016).
- 15) M. Shibata, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **50**(58), 7874-7877 (2014).
- 16) S. Liu, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *RSC Adv.* **9**(33), 18918-18922 (2019).
- 17) M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(40), 7289-7293 (2010).
- 18) M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Chem. Eur. J.* **18**(11), 3321-3328 (2012).
- 19) Y. Senda, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(13), 4060-4064 (2015).
- 20) K. Motoyama, M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Eur. J. Org. Chem.* (12), 2239-2246 (2011).
- 21) A. E. Wendlandt, P. Vangal, E. N. Jacobsen, *Nature* **556**(7702), 447-451 (2018).