

# 新年を迎えて

代表取締役社長 野澤 学

あけましておめでとうございます。

「THE CHEMICAL TIMES」の読者の皆様におかれましては、つつ がなく良い新年を迎えられたこととお慶び申し上げます。また、新 型コロナウイルスに感染した方々にお見舞いを申し上げますととも に、最前線で新型コロナウイルスに対応されている医療従事者の 方々に心より感謝を申し上げます。

昨年は、新型コロナウイルスにより、東京オリンピック・パラリン ピックやその他のイベントも殆どが中止または延期となり、世界中 の誰もが経験したことのない世の中へと一変してしまいました。1年 経過した今も私たち人類はウイルスとの闘いの真っただ中といえ ます。この1年の間に、検査薬が迅速に開発され、感染者の実態把 握が可能となり、重症化を防ぐ治療対策が進み当初に比べ致死率 が低下したといわれています。まだ特効薬と呼べる治療薬はありま せんが、治療薬、ワクチンの開発はこれまでにないスピード感で進 められています。昨年のノーベル化学賞は、ゲノム編集の新たな手 法を開発した、マックス・プランク研究所のエマニュエル・シャルパン ティエ博士、カリフォルニア大学バークレー校のジェニファー・ダウ ドナ博士の女性2名の研究者が受賞しました。この授賞には、大阪 大学名誉教授の中田篤男先生、九州大学教授の石野良純先生の グループがかつて発表した大腸菌DNA配列に関する掲載論文がこ のゲノム編集の技術開発に貢献した業績の一つとして引用された こともわが国にとって嬉しいニュースでした。また、この受賞対象と なったゲノム編集の手法 [CRISPR-Cas9(クリスパー・キャス9)]の 技術は、新型コロナウイルスの研究でも用いられております。

さて、世界経済は新型コロナウイルスのパンデミックにより激し く落ち込み、感染拡大防止と経済効果とのバランスを取る政策に より少しずつ回復の兆しはみえてきています。しかし、欧米の感染 者は引き続き増加しており、米大統領選挙での混乱による分断や 米中貿易摩擦の影響がどうなっていくのか心配であります。

日本においても「ZOOM、テレワーク」は誰もが知るワードとな り、オンラインの普及やデジタルシフトによりDX(デジタルトランス フォーメーション)が進んでおります。今後もウィズコロナ、アフター コロナに対応した生活や働き方スタイルに変化させ、アカデミア や産業界ともに科学技術の発展をさせなければならないと思いま す。私ども試薬業界も役割の一端を担い、貢献できるよう努めてま いります。 当社は昨年11月、ライフ・バイオ分野の研究開発力強化を目的と した生命科学研究所(神奈川県伊勢原市)の新棟として「iLIS棟」 が完成し、現在立ち上げに向けて鋭意準備中でございます。iLIS棟 では、従来の研究分野である試薬や臨床検査薬に加え、再生医療 等の新規分野にも対応した設備を設置いたします。これを機にライ フ・バイオ分野の研究でさまざまな研究者のお役に立てるよう今後 も努力してまいります。

本誌は1950年の創刊以来、259号となりました。今後も本誌の より一層の充実に取り組んでまいりますので、引き続き読者の皆様 のご指導、ご鞭撻を何卒よろしくお願い申し上げます。

コロナ禍が続きますが、この1年が皆様にとって光輝に満ちた幸 多い年でありますよう祈念しております。



# 不斉転写に基づく天然物合成

Natural Product Synthesis via Chirality Transfer

**鈴木 啓介** Keisuke Suzuki (Honorary Professor, Institute Professor) 東京工業大学 栄誉教授 基礎研究機構 特命教授 Organization for Fundamental Research, Tokyo Institute of Technology

### キーワード 💵 不斉合成、天然物合成、不斉転写



"不斉反応を鍵とする天然物合成"という題で寄稿依頼を頂いた。有り難くお受けしたが、定年直後ということから極めて私的な回想になることをご容赦頂きたい。

早速ながら、図1は1976年の Hofmann-La Rocheによる ビタミン E 側鎖の合成である<sup>1)</sup>。孤立不斉中心の制御のため、 プロパルギルアルコールを光学分割し、各鏡像体の三重結合を (*R*)体は*Z*、(*S*)体は*E*のアルケンに導いておく。この"細工"の後 にClaisen 転位させると、アラ不思議?同じ生成物となる。タネ あかしは、いす形遷移状態にある。出発物質を光学分割で得るな ど苦しいところがあり、実用性はさておくとして、大変考え方が 面白い。



図1 不斉転写によるビタミンE側鎖の合成

このように既存の不斉中心が破壊され、同時に不斉中心が新たに生まれるような不斉合成を、かつてMislow は自壊型不斉合成(self-immolative asymmetric synthesis)、Pracejus は不斉転移(asymmetric transfer)と名づけた<sup>2a)</sup>。不斉情報が伝達されると言う意味で**不斉転写**とも呼べる過程であるが、もし、(1)光学活性な出発物質が入手容易、(2)転写が完璧(特異的)、(3)他では生成物が得難い、という三条件がそろえば、光学活性化合物の合成法として面白い可能性を提供する。

本稿では、私達の天然物合成研究における不斉転写の例を紹介したい。不斉転写に伴う立体化学の変化を表示するため、図2に凡例を示した。すなわち、反応基質の不斉点に黄緑色、ここから**不斉転写**でできる新たな不斉点を空色で示す。図1で確認してほしい。さらに、この不斉点の影響を利用した**不斉誘起**によって 増やした不斉点を橙色で示すことにする。



## 2 不斉ピナコール転位反応

1983年、慶應大学の理工学部化学科、故土橋源一先生の助 手に採用され、"ピナコール転位で不斉合成"というテーマを頂 いたが、当時の教科書(モリソンボイド、第3版)には"ラセミ化を 伴う"とあったので逡巡した。典拠は1950年、<u>あのCurtin氏</u>の実 験である(式1)<sup>3</sup>。



#### 不斉反応 特集

しかし、検討の末、式2の反応を見出した430。すなわち、図のよう に、両性的なルイス酸である有機アルミニウム化合物が仲立ち となり、円滑に立体特異的な1,2転位反応が進行したのである。 こうして実現される炭素骨格の変化や不斉転写の新鮮さに、すっ かりヤミツキになった5)。



### 2.1 様々な転位基

図3には様々な基の転位能の優劣をまとめた。π電子を持つ芳 香族基やアルケニル基はよい転位基、アルキル基やヒドリドなど は転位しにくい。転位の遷移状態の高低を考えてみると面白い。

興味深いことにバナナ結合を持つシクロプロピル基は転位し やすい。また、アルキニル基はπ電子を持つものの転位しにくい が、ひと工夫すると、よい転位基に変身した(後述)。



### 2.2 天然物合成への展開

さて、天然物合成である。(S)-乳酸エチルにGrignard反応で 二つエチル基を導入した後、メタンスルホニル(メシル)化を行う と反応基質が得られる。エチル基は上述のように転位しにくい が、強めのルイス酸Et<sub>2</sub>AlClを用いると立体特異的に1.2-転位が 起き、蟻の警報フェロモンが得られた(式3)<sup>4b)</sup>。なお、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (MsCl)とEt<sub>3</sub>Nによるメシル化はスルフェン経由であり、かなり 立体障害のあるアルコールであっても、低温で、ほとんど瞬時に 行うことができる(式4)。ただし、活性種の寿命は短い。



さらに、α位に TMS 基を持つアルケニル基がすばらしく転位 しやすいことが分った4<sup>c</sup>。これはケイ素のβ効果がカチオン性を 帯びる遷移状態の安定化に寄与するためである。また、ケトンの 還元において完璧な Cram 選択性という余禄も得られた40。式 5は、これらの知見を活用して行ったエルダノリド(フェロモン)の 不斉合成の鍵段階である4e)。



この方法をマクロリド抗生物質の合成に活用した(図4)40。プロ トマイシノリドIVのラクトン環を開き、逆合成していくと、二つの 部分に類似の構造が出現した。C11-C17部分の合成には上の 方法がそのまま通用したが、C1-C8部分では4.5-synの立体化 学を作るため、ケトンではなくアルデヒドが必要であった。そのた めにメシルオキシケトンをDIBAL 還元し、そこから1.2-転位に結 びつける方法(還元的ピナコール転位)を開発した。生成物はア ルコールであるが、酸化してアルデヒドとし、さらに檜山反応を用 いると、目的の4.5-syn, 5.6-anti体が得られた。



さらに、このマクロリド合成に関連して転位によるアルドール 合成法を開発した(図5)<sup>6a)</sup>。これは目武雄先生の類比思考<sup>2b)</sup>によ る発想で、上述のLewis酸によるメシルオキシ基の脱離をエポキ シドの開環に見立てたものである。折しも山本尚先生、丸岡啓二 先生(名大工)のグループでも同様な研究が行われており、共著 としたのも懐かしい思い出となった。以下、この反応を用いた天 然物合成を紹介する。

# THE CHEMICAL TIMES



図5 エポキシアルコール→アルドール転位

図6はマイシリドIV の合成の鍵段階である。BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>を用いた1,2-転位の後、還元すると、立体配置の定まった合成中間体が得られた<sup>7a)</sup>。



図6 マイシリドIV の合成

この反応を応用して抗菌性天然物アベナシオリド、イソアベナ シオリドを合成した(図7)<sup>7b</sup>。これらは互いにエピマーであるが、 2-ビニル-1、3-ジオール構造(波線枠)に着目し、下記の分岐経 路を開発することができた。すなわち、Sharpless反応で合成し たエポキシケトンに対してビニル基およびTMSビニル基を導入 する。転位反応はシリル基の有無に関わらず問題なく進行する が、その後の還元は対照的であった。これはアルドールが還元さ れる際に、シリル基の有無で立体電子効果と立体効果のバラン スが変わるのがミンである。



図7 アベナシオリド、イソアベナシオリドの合成

抗腫瘍性天然物フラキノシン類の合成を行った(図8)<sup>63</sup>。これ らはナフトキノン部とイソプレン部から成る複合構造を有する が、その接合部(赤)の両側は第4級炭素、o,o'二置換芳香環と、 極めて立体障害が大きい。我々は、上述の転位反応がα位二置 換のアルドールの合成に有効との知見を得ていたので<sup>66)</sup>、波線 で囲んだ1,3-ジオール構造を構築すべく、勇躍モデル実験を試 みたが、o-メトキシフェニル基までは問題なく転位するが(runs 1,2)、肝心の2,6-ジメトキシフェニル基は全く転位せず、なんと 立体保持でヒドリド(青)が転位した生成物Aが得られた(run 3)。 これは Bのように立体障害が極端に大きいため、アリール基が 隣接基関与はするものの、1,2-移動はできないことを示唆してい た。それに代わって起こるヒドリドの転位の立体化学は、隣接基 関与で一度、フェノニウムBを開く時にもう一度と、二度の立体反 転で、見かけ上、立体保持となる。



図8 フラキノシンの合成(1)

#### 不斉反応 特集

そこで立体障害を軽減する方針で逆合成すると、アルキニル 基の転位に辿りついたが、いかんせんジレンマはその転位能が 低いことであった。ここで再び類比思考。(1)シクロプロピル基が 転位しやすいこと、(2)アルキンコバルト錯体のメタラシクロプロ ピル構造、を関連づけた発想から、アルキニル基をコバルト錯化 すると、すばらしく転位しやすくなることが分った(式6)80。



図9はその後の合成を示している。また、側鎖部の不斉中心の 制御はアルデヒドに対する硫黄イリドの反応によって行うことが できた<sup>8c)</sup>。こうして紆余曲折の末に得られたエポキシドであった が、ケガの功名よろしく、種々側鎖の異なるフラキノシン類縁体 (A、B、D、H)の共通合成中間体となった<sup>8d)</sup>。



図9 フラキノシンの合成(2)

2000年頃からカテキン系フラボノイドの合成研究を開始した がッ、その関連でイソフラボイド類にも興味を持った。これらのち がいはアリール基が2位にあるか、3位にあるかであるが、実は生 合成的にも1.2-転位(ラジカル経由)を経ている(図10)<sup>10</sup>。



図10 イソフラボノイドの生合成

この生合成に想を得て、カテキンから合成したメシラートに Me<sub>3</sub>Alを作用させると、円滑に1,2-転位が進行し、アリール基の 逆側からメチル基が攻撃した生成物が得られた(式7)。また、同 様な反応でAlH<sub>3</sub>を用いた1.2-転位でエクオールの不斉合成を行 うことができた(式8)11)。



ロテノンはイソフラボノイド骨格を持つ5環式天然物である が、東南アジアの伝統的漁法(lazy fishing:植物根を粉砕して 水面に撒き、窒息して浮いた魚を一網打尽!)の魚毒本体として 1932年、武居三吉、Butenandt(独)、LaForge(米)によって構 造決定された歴史を有する12,私達はその合成に興味を持ち、カ テキン合成で見出したフッ化アリールのS<sub>N</sub>Ar反応による酸素環 形成法<sup>13)</sup>をもとに逆合成すると、アルドール中間体Aが示唆され た(図11)。



図11 S<sub>N</sub>Ar反応に基づくロテノンの逆合成

6

これを先述の1,2-転位反応で合成すると考えると、二つの懸 念が生じた。すなわち、(1)フッ素の置換した電子不足型アリー ル基の転位が可能か?(2)A環単位(青)を転位させたいが、同じ くアリール基のD環単位(赤)と区別可能か?である。検討の結 果、答えはイエス、出発物質の立体化学がキメ手となることが 分った<sup>14a, b)</sup>。



図12 ロテノンの合成

タネあかし(図13)。上述のD環(赤)の求核付加は、*cis*-エポキ シドであることも手伝ってAに示す方向から完璧な立体選択性 で進行し、第3級アルコールの不斉中心が定まる。その結果、出 発物質の立体配座に圧倒的な偏りが生じ、開裂するエポキシドの C-O結合に対してアンチペリプラナーな位置にあるのは、転位し てほしいA環とのC-C結合となる、というシカケである。



# 脱芳香化構造を有するポリケチド化合物の合成

ポリケチド生合成経路は生理活性物質の宝庫である。I型経路 からは脂肪酸やマクロリド類、一方、II型経路からはポリケチド鎖 が脱水縮合して多環式化合物が産み出される。図14には脱芳香 化した部分構造を有する天然物の例を示した。注目すべき構造 はジヒドロフェナントレンジオール(赤)、核間炭素置換基(青)、核 間1,2-cis-ジオール(緑)などであるが、いずれも脱水しやすいこ とや立体制御の手掛かりが乏しい点でその構築は難しい<sup>15</sup>。



図14 脱芳香化部を持つII型ポリケチド多環式化合物

### 3.1 軸不斉から中心不斉へ

こうした多環構造の構築に関連し、ピナコール環化反応が突破口を開いてくれた。すなわち、軸不斉ビアリールジアルデヒド (M体)を還元的に環化させると、トランス体ジオールのみが生成し、立体化学は *S*, *S* であった。軸不斉が2つの中心不斉に転写されたのである(図15)<sup>16a</sup>。



図16は、アグリコンであるベナノマイシノンの合成の鍵段階 を示している。こうして軸不斉→中心不斉の不斉転写は実際の 形でもうまく機能し、目的の合成を完成した<sup>16b)</sup>。

しかし、ここから全合成に向けて糖を導入しようとすると、ほとんど位置選択性はないことが分った。局所的なC2対称性により、5位、6位水酸基に差がないためである。

### 特集 不斉反応



図16 ピナコール環化と擬似C2対称性

検討の結果、"セミピナコール環化反応"(図17)を開発し、問題を解決することができた<sup>16C)</sup>。すなわち、二つのアルデヒドのうち片方をアセタールとした基質に対し、Sml<sub>2</sub>とBF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>を作用させるとモノ保護体が得られた。この際、プロトン源(水もしくはメタノール)の添加が必須であった。この場合も不斉転写は完璧である。こうして得られたジオールの選択的保護体を用い、ベナノマイシン-プラジマイシン類の全合成を行うことができた<sup>160</sup>。



図18は、多環式構造の構築に関連して開発したフェニルナフ タレン骨格への[2+2+2]アプローチである<sup>17)</sup>。これは(1)ベンザ イン-オレフィン[2+2]付加環化、(2)スチレン単位の導入、(3)連 続的なシクロブテン環の開環と6π電子環状閉環反応、から成っ ている。



この骨格構築法とピナコール環化反応を組み合わせると面白 いことができる。抗生物質TAN-1085の合成の基質をSwern 酸化すると、室温で反応し、一挙にジアルデヒドが得られた(図 19a)<sup>18a)</sup>。 これは**A**のように4員環が開環する際に、三つの置換基の回転 選択性が一致してこれを促進したためであり、生成した**B**は容易 に6π閉環反応**C**を起こした。



さらに、ピナコール環化反応を行ってアシル化剤で反応を停止すると、ジオールの位置選択的保護体が得られ、TAN-1085の初の合成が完成した(図19b)。



図19b TAN-1085 の全合成

さらに、上述A→Bの変換やBのらせん構造にヒントを得て、不 斉合成経路を開拓することができた(図20)<sup>18b)</sup>。すなわち、"軸不 斉スチレン"に着目し、その不斉情報をビアリールの軸不斉に転 写し、さらにジオールの中心不斉へとリレーしていくアプローチ である。



図20 軸不斉スチレンと立体化学リレー

# THE CHEMICAL TIMES

### 3.2 核間置換基の導入:ピナコール転位再訪

ポリケチド類の合成に関連し、また別の手法も開発した (図21)<sup>15)</sup>。出発点はニトリルオキシドを用いたイソオキサゾー ルの合成である。面白いことに、両オルト位が置換したニトリル オキシドは安定である。しかし、反応性は十分で、1,3ジケトンや エノンとの反応により、イソオキサゾールを得ることができる。 第二段階はケトアルデヒドの不斉ベンゾイン環化反応で、Rovis 触媒を用い極めて高い鏡像体過剰率で環状ケトールが得ら れた<sup>19a.b.c</sup>。



図21 ニトリルオキシドーベンゾインアプローチ

ところが、このケトールは酸でラセミ化しやすいことが分った (図22)<sup>190</sup>。例えば、アリルシランとの反応で完全にラセミ体の 生成物が得られた。したがって、ケトンのα位にも拘わらずS<sub>N</sub>1反 応が起きること、すなわちイソオキサゾールの大きなカチオン安 定化効果が示唆された。



図22 イソオキサゾールのα-カチオン安定化効果

折角、不斉合成したのにラセミ化とはということであるが、この カチオン安定化効果を逆手に取ると面白い可能性が開けた<sup>20</sup>。 ビニル基の例で説明する(図23)。まず、ビニルリチウムをα-ケ トールに付加させ、*cis-ジ*オールとする。BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>を作用させる と、1,2-転位が位置選択的、立体特異的に起き、ビニル基が核間 位に移動する。ジオールのどちらが活性化されてもよさそうに思 えるが、イソオキサゾールのカチオン安定化効果が勝った形であ る。このイオン化から同面的に1,2-転位が起きることにより、核 間位に立体特異的に置換基を導入することができた。面白いこ とに、先述のピナコール転位とは対照的に、脱離基の根本の立体 化学ではなく、転位基の根本の立体化学が生成物に反映される ことである。



セラガキノンAは直線形5環性骨格を有する海産天然物である

(図24)<sup>21)</sup>。合成的課題は、核間位ヘイソプレン単位を導入する ことである。



図24 セラガキノンA

図25の上段はそのモデル反応である。すなわち、α-ケトール にプレニルバリウムを作用させると、*cis*-ジオールが得られ、これ にBF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>を作用させると、立体特異的に1,2-転位が起き、収 率よく目的物が得られた。

一方、実際の合成では二つの難問に直面した。第一にプレニル 基が導入できず、やむなくアリル基を用いたこと、第二にアリル 位のアセタールの存在により1,2-転位に酸触媒が使えなかった ことである。幸いにもスルフェン(前述)を用いると首尾よく1,2-転位が起き、交差メタセシスによりプレニル基に変換し、虎口を 脱した。



図25 セラガキノンAの合成:核間プレニル化

#### 特集 不斉反応

抗生物質BE-43472Bは複雑に縮環した8環骨格から成り、核 間位で二つのアントラキノンが結合した構造を持つ(図26)。こ の基本骨格をピナコール転位反応を用いて形成することができ た。すなわち、ジオールにCF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Hを作用させると、ナフチル基 の核間位への1.2-転位と同時にMOM基が除去され、転位生成 物が定量的に得られる。これを酸と加熱すると、一挙に多環構造 を構築することができた22)。実は、ここから先はなかなか大変で あったが...



## 光酸化還元反応

最後に紹介する研究の発端は、ビス-C-グリコシド類の合成研 究にあった。この種の化合物が光に不安定なこと(キノン近傍の 糖が光分解)は単離の論文でも報じられていたので、極力、光を 遮断した形で合成を進め、なんとか全合成を達成した(図27)<sup>23</sup>。



図27 サプトマイシンB

しかし面白いのはここから、この全合成研究で遭遇した興味深 い副反応のことである。すなわち、室内光を照射するだけで、ナフ トキノンが容易にスピロエーテルに変換される(図28)。反応の 前後を比べると、キノンはヒドロキノンに還元され、C-H結合が C-O結合に酸化されている。したがって、分子内酸化還元という わけであるが、面白いのはこれが立体保持で起きることである。

こうしてご縁を得た副反応であるが、これを抗生物質スピロキ シンの合成に活用することにした。もう一つの鍵段階は超原子価 ヨウ素を用いたスピロアセタール化であり、ここからスピロキシ ンCを合成した<sup>24a)</sup>。



図28 光酸化還元反応とスピロキシンCの合成

反応機構は、(1)励起カルボニル酸素による水素引き抜き、(2) 一電子移動、(3)双性イオンにおける環化、である(図29)。一連 の過程がC-C結合の回転より速ければ立体保持で反応すること が理解できる。



図29 反応機構

より酸化度の高いスピロキシンAの合成はさらに面白い<sup>24b)</sup>。 図30のように、反応基質としてビスキノンを用いると、光酸化還 元に続いてもう一つのキノンとの酸化還元が起きて、一挙にスピ ロアセタールが得られる。驚いたことに、競合する暗反応が存在 し、条件を選ぶと鏡像体を与えることが判明し、これを利用して 両鏡像体を合成した。



図30 光反応と暗反応:スピロキシンA両鏡像体合成

タネあかし。この反応基質には二つの配座AとBがあり、前者が圧倒的に多く存在するが、明反応と暗反応で、反応に関与する配座が異なることがポイントである。明反応は配座Aから反応して(45,4'S)体を与えるが、暗反応は微量しか存在しない配座Bから(4R,4'R)体を与える。

ここで配座Aは問題の水素がキノンカルボニルの近傍にあり、光反応に打ってつけである。一方、暗反応は酸塩基触媒によるエノール化に始まり、不利な配座Bから反応する。優先配座Aは動的平衡で消費された配座Bを補う役割を担うという、まさにCurtin-Hammettの原理を思い起こさせる<sup>25)</sup>。ちなみに、<u>あの</u>Curtinさんである。



図31 Curtin-Hammett 系



筆者の行ってきた研究を不斉転写の切り口から省みた。何か お役に立つことがあれば幸いである。個人的には、"思えば遠く に"と思う反面、"同じところをぐるぐる回った?"との感慨も。少し でもらせん階段を上っていたら、と思いつつ、もしそうであれば どちら巻き?という愚にもつかせぬ思いが湧いたところで擱筆し たい。

### 謝辞

本研究の成果は多くの共同研究者のアイデア、熱意、努力による もので、ここに深謝する。最近の研究は、大森建博士(東京工業 大学)、安藤吉勇博士(東京工業大学),瀧川 紘博士(京都大学)、 楠見武徳博士(東京工業大学)に支えられた。心から感謝する。

# **持集** 不斉反応

### 参考文献

- K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, Jr. G. Saucy, J. Org. Chem. 41(22), 3497–3505 (1976).
- a) J. D. Morrison, H. S. Mosher, "不斉合成", pp 13-15, 井上雄三、原田 馨 訳, 東京化学同人 (1973); (b) 目 武雄, 化学総説 19, "有機合成反応の考え方" pp 1-24 (1978).
- 3) P. I. Pollak, D. Y. Curtin, J. Am. Chem. Soc. 72(2), 961-965 (1950).
- 4) (a) K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 24(45), 4997–5000 (1983); (b) G. Tsuchihashi, K. Tomooka, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 25(38), 4253–4256 (1984); (c) K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi *Tetrahedron Lett.* 25(17), 1817–1820 (1984); (d) K. Suzuki, E. Katayama, G. Tsuchihashi *Tetrahedron Lett.* 25(23), 2479–2482 (1984); (e) K. Suzuki, T. Ohkuma, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 26(7), 861–864 (1985); (f) K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108(17), 5221–5229 (1986).
- 5) 鈴木啓介, 有機合成協会誌 46(4), 367-377 (1988).
- (a) K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **108**(13), 3827–3829 (1986); (b) M. Shimazaki, H. Hara, K. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **28**(47), 5891–5894 (1987).
- (a) K. Suzuki, T. Matsumoto, K. Tomooka, K. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.* **16**(1), 113–116 (1987); (b) K. Suzuki, M. Miyazawa, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron* **44**(13), 4061–4072 (1988).
- (a) T. Saito, M. Morimoto, C. Akiyama, T. Matsumoto, K. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 117(43), 10757–10758 (1995); (b) T. Nagasawa, K. Taya, M. Kitamura, K. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 118(37), 8949–8950 (1996); (c) T. Saito, T. Suzuki, K. Takeuchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, Tetrahedron Lett., 38(21), 3755–3758 (1997); (d) T. Saito, T. Suzuki, C. Akiyama, T. Ochiai, K. Takeuchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 120(45), 11633–11644 (1998).
- (a) K. Ohmori, M. Takeda, T. Higuchi, T. Shono, K. Suzuki, *Chem. Lett.* 38(9), 934–935 (2009); (b) K. Ohmori, T. Yano, K. Suzuki, *Org. Biomol. Chem.* 8(12), 2693–2696 (2010); (c) S. Stadlbauer, K. Ohmori, F. Hattori, K. Suzuki, *Chem. Commun.* 48(67), 8425–8427 (2012).
- 10) M. F. Hashim, T. Hakamatsuka, Y. Ebizuka, U. Sankawa, *FEBS Lett.* 271(1–2), 219–222 (1990).
- K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Chem. Commun.* 51(32), 7012– 7014 (2015).
- (a) S. Takei, S. Miyajima, M. Ohno, *Ber.* 65, 1041–1049 (1932); (b) F. B. LaForge, H. L. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* 54(2), 810–818 (1932); (c) A. Butenandt, W. McCartney, *Ann.* 494, 17–41 (1932).
- 13) T. Higuchi, K. Ohmori, K. Suzuki, Chem. Lett. 35(9), 1006–1007 (2006).
- 14) (a) K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 56(1), 182–187 (2017); (b) S. Matsuoka, K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synthesis* 51(5), 1139–1156 (2019).
- 15) 瀧川 紘, 鈴木啓介, 有機合成協会誌 77(1), 13-25 (2019)
- (a) K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, Angew. Chem., Int. Ed., Engl. 38(9), 1226–1229 (1999); (b) M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, Angew. Chem. Int. Ed., Engl. 38(9), 1229–1232 (1999); (c) K. Ohmori, M. Kitamura, Y. Ishikawa, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, Tetrahedron Lett. 43(39), 7023–7026 (2002); (d) M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, T. Arai, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, Chem. Eur. J. 13(35), 9791–9823 (2007).
- (a) I. Takemura, K. Imura, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **47**(37), 6673–6676 (2006); (b) I. Takemura, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **47**(37), 6677–6679 (2006); (c) T. Hamura, T. Suzuki, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**(38), 6294–6296 (2006); (d) T. Suzuki, T. Hamura, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(12), 2248–2252 (2008).
- 18) (a) K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, S. Kuwahara, N. Harada, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(24), 3167–3171 (2004); (b) K. Mori, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(31), 5633–5637 (2009).
- (a) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **125**(28), 8432–8433 (2003); (b) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**(21), 3492–3494 (2006); (c) H. Takikawa, K. Suzuki, *Org. Lett.* **9**(14), 2713–2716 (2007); (d) H. Takikawa, K. Hikita K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(51), 9887–9890 (2008).
- 20) K. Suzuki, H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, Angew. Chem. Int. Ed. 46(18), 3252–3254 (2007).
- 21) A. Takada, Y. Hashimoto, H. Takikawa, K. Hikita, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(10), 2297–2301 (2011).

- 22) (a) Y. Yamashita, Y. Hirano, A. Takada, H. Takikawa, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(26), 6658–6661 (2013); (b) Y. Yamashita, Y. Hirano, A. Takada, H. Takikawa, K. Suzuki, *Synthesis* **50**(13), 2490–2515 (2018).
- 23) (a) K. Kitamura, Y. Maezawa, Y. Ando, T. Kusumi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(5), 1262–1265 (2014); (b) 総説: K. Kitamura, Y. Ando, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Chem. Rev.* **118**(4), 1495–1598 (2018).
- 24) (a) Y. Ando, A. Hanaki, R. Sasaki, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**(38), 11460–11465 (2017); (b) Y. Ando, D. Tanaka, R. Sasaki, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**(36), 12507–12513 (2019).
- 25) (a) J. I. Seeman, *Chem. Rev.* 83(2), 83–134 (1983); (b) J. I. Seeman, *J. Chem, Ed.* 63(1), 42–48 (1986).

#### 東京工業大学 栄誉教授 基礎研究機構特命教授 日本学士院会員

- 〔経 歴〕1978年東京大学理学部化学科卒業、1983年同大理学系大学院化学専門博士課程修了、理学博士。1983年慶應義塾大学理工学部化学科助手、1987年同専任講師、1988年同助教授、1994年同教授、1996年東京工業大学理学部化学科教授等を経て、2020年定年、4月より現職。
- 〔専 門〕 有機合成化学
- 〔連絡先〕e-mail: ksuzuki@chem.titech.ac.jp

〔所属先〕東京工業大学 基礎研究機構 152-8551 目黒区大岡山2-12-1



# 鉄触媒不斉クロスカップリング反応による プロピオン酸系抗炎症化合物の合成

Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of Propionic Acid Anti-inflammatory Compounds

中村 正治 NAKAMURA Masaharu (Professor) 京都大学 化学研究所 教授 Institute for Chemical Research, Kyoto University

神 将吉 JIN Masayoshi (Associate Director) -三共株式会社 製薬技術本部 主査

Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

岩本 冒貫 IWAMOTO Takahiro (Assistant Professor) 京都大学 化学研究所 助教 Institute for Chemical Research, Kyoto University

奥園 智絵美 OKUZONO Chiemi (Graduate Student) 京都大学 化学研究所 修士学生 Institute for Chemical Research, Kyoto University

### -ド ■■■ 鉄触媒、不斉クロスカップリング反応、医薬品



# はじめに

遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は官能基選択 性が高く、立体特異的・立体選択的な反応も可能であることから 有機化合物の骨格構築に極めて有用であり、機能性有機分子の 開発および生産に広く利用されてきた(図1)<sup>1)</sup>。しかし、触媒とし て用いられる遷移金属には重金属毒性が懸念され、特に医薬品 産業では残留金属量を厳密に制御する必要がある。医薬品規制 調和国際会議(ICH)から示されている、医薬品中の残留金属量 の許容量は表1の通りである2)。

クロスカップリング反応の触媒として頻用されるパラジウムや ニッケルは、表1に示すとおり規制値が厳しく、残渣の除去も容易 ではないという技術的な問題がある。残留金属のppmオーダー での除去法を開発するには多大な検討とコストが必要となるこ とも多く、製造プロセス上の課題として今なお検討が進められて いる3。一方、鉄触媒は同じ遷移金属でありながら低毒性であり、 またその除去法も容易であることから(希塩酸による分液操作で ppbオーダーまで除去可能)、医薬品のような残留金属の規制が 厳しい化合物の製造に適した触媒となり得る4。鉄触媒には、資源 量が豊富であること、低価格であること等といった産業面でのメ リットもあることから、鉄触媒クロスカップリング反応の産業応用 も精力的に研究され始めている<sup>5</sup>。

鉄触媒クロスカップリング反応の歴史は古く、Kochiらが 1971年に報告した鉄触媒によるハロアルケンとアルキル Grignard反応剤とのクロスカップリング反応に遡る<sup>6</sup>。パラジウ ムやニッケルに比べて反応制御が困難なことから長らく進展が なかったが、1998年にCahiezらは種々のアルキルおよびアリー



(antihypertensive) (electron transport material)

2-(4-t-butylphenyl)-5-(4-biphenyl)-1,3,4-oxadiazole: PBD

図1 農薬・医薬品活性原体および有機電子材料の 合成へのクロスカップリング反応の応用

#### 表1 医薬品中の残留金属の許容量

金属種	経口薬 (ppm)	注射薬 (ppm)	吸入薬 (ppm)
Со	5	0.5	0.3
Ru, Rh, Pd	10	I.	0.1
Ni	20	2	0.5
Cu	300	30	3
Fe	N/A <sup>a)</sup>	N/A <sup>a)</sup>	N/A <sup>a)</sup>

a) ICHの元素不純物ガイドライン Q3D(R1)には記載なし

ルGrignard反応剤を立体特異的にカップリングさせる方法を開 発した<sup>7)</sup>。2002年にはFürstnerらによって芳香族塩化物および スルホン酸エステルとアルキルGrignard反応剤とのクロスカッ プリング反応が報告された<sup>8)</sup>。2004年になると複数のグループ からハロアルカンと芳香族Grignard反応剤とのクロスカップリ ング反応が報告されており<sup>9</sup>、我々の研究グループもテトラメチ ルエチレンジアミン(TMEDA)を添加物とする反応を報告した 99)。基質として広範なハロアルカン類が利用可能となったことで、 エナンチオ選択的・収束的なカップリング反応の開発が原理的に 可能となった。すなわち、第二級あるいは三級のハロアルカンを 基質として用い、適切な不斉配位子選択したならば、鉄触媒不斉 カップリングが達成できるはずである。後述のようにニッケル、コ バルト触媒を用いた不斉カップリング反応の例は知られている

### **特集** 不斉反応

が、鉄触媒不斉クロスカップリング反応は報告例がなかった<sup>10</sup>。 そこで我々は、鉄触媒クロスカップリング反応の精密制御による α-アリールプロピオン酸類の触媒的不斉合成に挑戦した。α-アリールプロピオン酸類は後述するプロピオン酸系抗炎症薬の 基本骨格である。



世界初のプロピオン酸系抗炎症薬であるイブプロフェンは、 ステロイド系抗炎症薬やアスピリンよりも副作用の少ない抗炎 症薬として開発され、1969年に発売された。その有効性や入手 性の高さからWHO必須医薬品リストにも収載されており、今な お世界中で利用されている薬である110。その後もさまざまなプ ロピオン酸系抗炎症薬が開発され、医療の現場で用いられてい る(図2)。これらのプロピオン酸系抗炎症薬の合成方法は、当然 それぞれの化合物によって異なり、また化合物ごとに様々な合 成方法が開発されている。例として、イブプロフェン(図3)<sup>12)</sup>とナ プロキセン(図4)13の工業生産ルートを紹介する。これらプロピ オン酸系抗炎症薬の多くはラセミ体として開発・販売されている が、活性体はエナンチオマーの5体である。こうしたことから、単 ーのエナンチオマーのみ(S体のみ)からなる医薬品も市販され ており、デクスイブプロフェンやナプロキセンがそれにあたる。 ナプロキセン合成の最終段階にあるα-ハロプロピオン酸誘導 体と芳香族Grignard反応剤との置換反応を、触媒的な不斉カッ プリング反応にすることができれば、光学活性プロピオン酸系抗 炎症薬の効率的な合成法となることは明白である。本稿では、筆 者らが最近開発した鉄触媒不斉クロスカップリングによるエナン チオ選択的なα-アリールプロピオン酸類の合成法を開発につ いて紹介する。本反応と簡便な脱保護および再結晶精製法を組 み合わせることによりデクスイブプロフェンやナプロキセンのよ うな医薬品が実用的な光学純度で合成可能となった。また同反 応の開発の背景として、筆者らの研究室で開発してきた鉄触媒に よるハロアルカンとGrignard反応剤とのクロスカップリング反 応についてもその概要を紹介する。



### 022 化学量論量のジアミン配位子あるいは 触媒量のビスホスフィン配位子を用いる 鉄触媒クロスカップリング反応

脂肪族ハロゲン化物を求電子剤としたクロスカップリング反応 は、現在広く用いられているパラジウム触媒が比較的苦手とする 形式の反応である。筆者らは2004年に触媒量の塩化鉄(FeCla) の存在下、種々の芳香族マグネシウム反応剤と第一級および第 二級ハロアルカンとの熊田-玉尾-Corriuカップリング反応が速 やかに進行することを報告した(図5)90。同反応では鉄に対する 配位子としてジアミン配位子(TMEDA)の添加が鍵となってお り、TMEDAを添加しない場合は低収率に留まる。また、触媒量 の添加ではあまり効果がなく、マグネシウム反応剤に対して当量 程度以上添加する必要があった。これは、TMEDAの鉄への配位 とマグネシウムへの配位が競合するため、触媒量では十分に鉄 触媒を制御できないためと考えられる。このような知見を元に、 TMEDAを用い更なる反応開発を行った結果、芳香族亜鉛反応 剤を用いた根岸カップリングも効率的に進行することを見出した 14)。この際、求電子剤としてアルキルスルホン酸エステル15)、求核 剤としてアルケニル亜鉛反応剤10を用いることができるなど優 れた応用性を確認している(図6)。有機亜鉛反応剤は、有機マグ ネシウム反応剤に比べて反応性が穏やかであり、官能基共存性 に優れているため、複雑な分子構造を有する医・農薬およびその 中間体の合成法として期待される。

# THE CHEMICAL TIMES



87% yield 図6 アルケニル亜鉛反応剤を用いたクロスカップリング反応

このTMEDAを添加剤に用いるカップリング反応は、下図に示 すように100 kgまでスケールアップ可能であり、小野薬品工業 株式会社によって、喘息治療薬として開発されたゲミルカストの 治験薬合成に応用されている。



筆者らは更に、鉄触媒クロスカップリング反応の触媒的精密 制御を目指し、オルトフェニレン架橋構造を有するキレート型ビ スホスフィン配位子、SciOPP (spin-control-intended orthophenylene bisphosphine)の設計・開発、さらにその鉄錯体 の合成を行い、種々のクロスカップリング反応への応用を行った (図8)<sup>17)</sup>。この鉄錯体は、種々のハロアルカンを求電子剤とした 根岸(Zn)カップリング反応<sup>14,15,16,18)</sup>、根岸(Al)カップリング反応 <sup>19)</sup>、薗頭カップリング反応<sup>20)</sup>、鈴木カップリング<sup>21)</sup>の良い触媒とな ることが明らかとなっている。本稿ではGrignard反応剤とのカッ プリングの結果を紹介する。





R = <sup>t</sup>Bu: FeCl<sub>2</sub>(SciOPP) R = TMS: FeCl<sub>2</sub>(TMS-SciOPP) 図8 鉄-SciOPP錯体の構造

鉄-SciOPP錯体を用いることで、第一級および第二級ハロ アルカンとアリールGrignard反応剤とのクロスカップリング反 応は収率よく進行し、またブロモアダマンタンのような第三級 ハロアルカンも基質として用いることができる(表2)<sup>22)</sup>。アリー ルGrignard反応剤の適用可能範囲も広く、かさ高いメシチル Grignard反応剤も利用可能である (entry 5)。

表2 鉄-SciOPPを用いたクロスカップリング反応

Alkyl—X X = Br, Cl		FeCl <sub>2</sub> (SciOPP) (0.5–3.0 mol%) SciOPP (0.5–3.0 mol%) THF, 0 °C		ArMgBr temp slow ad	Alkyl—Ar	
entry	All	kyl–X	ArMgBr		temp., time	yield (%)
1	$\left( \right)$	Br	$\bigcirc$	-MgBr	25 °C, 20 min	92
2	$\langle$	}_сі		-MgBr	40 °C, 3 h	82
3	$\langle$	<b>)</b> —Br	F	≻—MgBr	40 °C, 20 min	98
4	$\langle$	)—Br	MeO-	MgBr	25 °C, 20 min	98
5	~	₩ <sup>Br</sup>	Me	Me MgBr Me	40 °C, 3 h	76
6	Æ	Br		-MgBr	40 °C, 3 h	81

鉄-SciOPP触媒存在下、(ヨードメチル)シクロプロパン1を基 質としてメシチルGrignard反応剤とのクロスカップリング反応 を行うと、シクロプロパン部位が開環してメシチル化された2の みが得られ、シクロプロパン環を維持したカップリング体は得ら れない(図9)。本反応はアルキルラジカル中間体の生成を伴って 進行しているものと考えられる。

# **特集** 不斉反応



図9 (ヨードメチル)シクロプロパンとのカップリング反応

α-ブロモ酢酸エステルを基質とした場合には、反応は-78 ℃ でも進行し目的とするカップリング体が収率良く得られた<sup>23</sup>。興 味深いことに本反応は配位子を必要とせず、SciOPP配位子の有 無に関わらず同様な収率でカップリング体を与えた(表3)。

表3 αーブロモ酢酸エステルとのカップリング反応							
	+ MgBr Catalyst (1.0 mol%) THF -78 °C, 1 h	O'Bu					
entry	catalyst	yield (%)					
1	none	15					
2	FeCl <sub>2</sub> (SciOPP)	77					
3	FeCI <sub>2</sub> (TMS-SciOPP)	84					
4	Fe(acac) <sub>3</sub>	85					

なお、配位子を添加しない本反応系は第一級ハロアルカンで あるα-ブロモ酢酸エステルのみに有効であり、第二級ハロアル カンであるα-ブロモプロピオン酸エステルを基質とした場合に は著しい収率低下が見られた(図10)。第二級ハロアルカンを持 つα-ハロエステルの反応には、次節で述べるように配位子の添 加が必須である。



### 03 鉄触媒不斉クロスカップリング反応による α-アリールプロピオン酸類の合成

エナンチオ選択的・収束的なクロスカップリング反応は、不斉 合成において強力な方法である。すでにニッケル<sup>24)</sup>やコバルト <sup>25)</sup>を触媒とする不斉クロスカップリング反応は報告されている が、鉄を触媒とする方法は開発されていなかった。今回我々は、 Fe(acac)<sub>3</sub>と(*R*, *R*)-BenzP\*を触媒とするα-ハロプロピオン酸 エステルとアリールGrignard反応剤との不斉クロスカップリン グ反応を開発した(図11)<sup>26)</sup>。 Previous work: Enantioconvergent coupling with aryl Grignard reagents Nickel-catalyzed coupling: Fu (2010)





数多の不斉配位子のスクリーニングの結果、リン上に不斉 点を有する嵩高いPキラル配位子<sup>27)</sup>が有効である事を見出 だし、触媒としてFe(acac)<sub>3</sub>と(*R*, *R*)-BenzP\*を、基質として 2,3,3-trimethylbutyl (theptyl) 2-chloropropionateを用い た場合に良好な収率・エナンチオ選択性で目的物が得られるこ とを明らかにした。この最適条件を用いたときの基質の適用範 囲を表4に示す。本反応では電子豊富および電子不足のアリー ルGrignard反応剤を用いることができ、2-クロロブタン酸エス テルや2-クロロ-4-メチルペンタン酸エステルを基質とした場合 にも良好な収率・選択性で目的物が得られた。さらにアルケニル Grignard反応剤も求核剤として利用可能であり、目的物が52% 収率、91:9 erで得られた。





# THE CHEMICAL TIMES

得られたカップリング体は、酸性条件下で容易に脱保護でき、 さらにオクチルアミン塩として結晶化することで光学純度の高い カルボン酸を得ることができる。代表的な例としてデクスイブプ ロフェンの結果を紹介するが、光学的に純粋な目的物が得られた (図12)。



図12 不斉収束型カップリング反応と光学的に純粋なデクスイブプロフェンの合成

末端にオレフィンを持つラジカルプローブ型の求電子剤3を 用いてクロスカップリング反応を行ったところ、通常のカップリ ング体4が収率12%、85:15 erで得られるともに、環化生成物 5がラセミ体の混合物として40%収率で得られた(図13)。環化 生成物が得られていることから本反応はラジカル経由で進行し ていることが強く示唆される。また、通常のカップリング体での み不斉誘起が見られ環化生成物では不斉誘起が見られないこと から、鉄触媒によって生成したラジカル中間体6および6'は溶媒 ケージからいったん抜け出していると推定される。



図13 ラジカルプローブを用いた反応

なお、本不斉クロスカップリング反応はアリールホウ素種を求 核剤とする鈴木カップリングにも展開可能である<sup>28)</sup>。興味深い ことに、前述の熊田-玉尾-Corriuカップリングにおける最適配 位子(R, R)-BenzP\* (L1)を用いてもラセミ体が得られるのみで あり、エナンチオ選択的なカップリング反応を達成するには(R, R)-QuinoxP\* (L5)を用いる必要がある(図14)。これは、(R, R)-BenzP\*を用いた場合にはトランスメタル化が極めて遅いため不 斉クロスカップリング反応は進行せず、配位子が脱離した鉄錯体 がクロスカップリング反応を触媒しているためラセミ体のみが得 られているものと考えられる。



この不斉鈴木カップリングにより、表5に示すようなα-アリー ルプロピオン酸類が合成可能であり、医薬品であるイブプロフェ ンやナプロキセンのエナンチオ選択的合成も短工程で達成可能 であった。

表5 不斉鈴木カップリングによるプロピオン酸系抗炎症鎮痛薬活性原体の合成



<sup>a)</sup> FeCl<sub>2</sub> (1 mol%) and (R, R)-QuinoxP\* (2 mol%) were used.

現在のところ、反応機構は図15に示すとおり、1/11/11価の鉄錯 体とアルキルラジカル中間体Bが関与するものと考えている<sup>29</sup>。 Fe(acac)。は系内で還元されるとともにリン配位子の配位を受 けFe(I)錯体Aが生成し、この錯体Aが基質からハロゲンをラジ カル的に引き抜き、アルキルラジカルBとFe(II) 錯体Cが生成す る。錯体CはアリールGrignard反応剤と反応しモノアリール鉄 錯体Dが生成し、さらにアルキルラジカルBが付加してIII価錯体 Eを与える。この錯体Eから還元的脱離により光学活性なカップリ ング生成物が得られるとともに、Fe(I)錯体Aが再生するというメ カニズムである。なお、DFT計算によると、BenzP\*を配位子とし て用いる不斉熊田-玉尾-Corriuカップリングでは上記還元的 脱離の段階が、一方QuinoxP\*を用いる不斉鈴木カップリングで はラジカル付加の段階がエナンチオ選択性を決定する段階であ ることが示されている。配位子の電子的な効果の微妙な違いに よって、還元的脱離から(形式的な)酸化的付加に立体選択性の 決定段階が変化する例としても面白い。



図15 推定反応機構



### 終わりに

以上述べてきたように、我々は鉄触媒による高選択的クロス カップリング反応の開発に取り組んできた。本稿で紹介した不斉 クロスカップリング反応により、短工程でプロピオン酸系抗炎症 薬を合成できるようになったことは産業界においても意義深い と思われる。我々は、不斉反応では無いが、ハロゲン化糖と芳香 族亜鉛反応剤とのジアステレオ選択的な鉄触媒クロスカップリ ング反応を開発し、SGLT-2阻害型の糖尿病治療薬活性原体カ ナグリフロジンの合成にも応用可能であることを示している<sup>30</sup>。 従来、医薬品合成において不斉合成法はその触媒コストの高さ や触媒回収・除去の難しさから必ずしも普及してこなかったが<sup>31)、</sup> 鉄触媒であればこういった問題を回避できると考えられる。鉄触 媒反応にも、入手容易な配位子の利用や反応の適用範囲の拡大 といった課題があるものの、課題を解決し、医薬品に限らずさま ざまな化合物の合成研究や誘導体展開に利用されることを期待 して、今後も研究を進めていきたい。

# THE CHEMICAL TIMES

#### 参考文献

- (a) N. Miyaura Ed. Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (Springer-Verlag, Berlin, 2002). (b) A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Wiley-VCH, Weinheim, 2014) pp. 995-1066. (c) Nishihara, Y. Ed. Applied Cross-Coupling Reactions (Springer-Verlag, Berlin, 2013).
- 2) International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH), "Guideline for elemental impurities, Q3D(R1)" https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG\_Document\_Step4\_Guideline\_2019\_0322.pdf (参照 2020-08-24)
- 最近の研究例については下記を参照されたい。(a) C. Affouard, R. D. Crockett, K. Diker, R. P. Farrell, G. Gorins, J. R. Huckins, S. Caille, Org. Process Res. Dev. 19(3), 476-485 (2015). (b) J. Recho, R. J. Black, C. North, J. E. Ward, R. D. Wilkes, Org. Process Res. Dev. 18(5), 626-635 (2014).
- (a) A. Fürstner, ACS Cent. Sci. 2(11), 778-789 (2016). (b) I. Bauer, H.-J. Knölker, Chem. Rev. 115(9), 3170-3387 (2015). (c) E. Nakamura, T. Hatakeyama, S. Ito, K. Ishizuka, L. Ilies, M. Nakamura, Org. React. 83, 1-209 (2014).
- (a) 東ソー株式会社,特許第 3161360 号,特許第 3216566 号,特許第 4207243 号,特許第 3972405 号.(b) 江口久雄,西山正一,石川真一, 曽我真一, 鯉江泰行,有機合成化学協会誌 70(9),937-946 (2012).(c) A. Piontek, E. Bisz, M. Szostak, Angew. Chem. Int. Ed. 57(35), 11116-11128 (2018). (d) J. Legros, B. Figadère, Nat. Prod. Rep. 32(11), 1541–1555 (2015).
- 6) M. Tamura, J. K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. 93(6), 1487-1489 (1971).
- 7) G. Cahiez, H. Avedissian, Synthesis 8, 1199-1205 (1998).
- A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, J. Am. Chem. Soc. 124(46), 13856-13863 (2002).
- (a) M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 126(12), 3686-3687 (2004). (b) T. Nagano, T. Hayashi, Org. Lett. 6(8), 1297-1299 (2004). (c) R. Martin, A. Fürstner, Angew. Chem., Int. Ed. 43(30), 3955-3957 (2004). (d) R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, J. W. Goodby, M. Hird, (24), Chem. Commun. 2822-2823 (2004).
- 10) 鉄触媒による不斉反応は以下を参照されたい。(a) A. Casnati, M. Lanzi, G. Cera, *Molecules* **25**(17), 3889 (2020). (b) K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **113**(5), 3248-3296 (2013).
- 11) K. D. Rainsford, Int. J. Clin. Pract. 67 (suppl. 178), 1-2 (2013)
- 12) N. J. Stuart, A. S. Sanders, United States Patent, 3,385, 886 (1961).
- 13) P. J. Harrington, E. Lodewijk, Org. Process Res. Dev. 1(1), 72-76 (1997).
- 14) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* (11), 1794-1798 (2005).
- 15) S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura, M. Nakamura, Org. Lett 11(19), 4306-4309 (2009).
- 16) T. Hatakeyama, N. Nakagawa, M. Nakamura, Org. Lett. 11(20), 4496-4499 (2009).
- M. Nakamura, T. Hatakeyama, Y. Fujiwara, patent application; PCT/ JP2009/054588, WO 2010/001640 A1.
- 18) T. Hatakeyama, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Takaya, S. Ito, E. Nakamura, M. Nakamura, *Chem. Commun.* (10), 1216-1218 (2009).
- (a) S. Kawamura, T. Kawabata, K. Ishizuka, M. Nakamura, Chem. Commun. 48(75), 9376-9378 (2012).
   (b) S. Kawamura, K. Ishizuka, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Commun.* 46(33), 6054-6056 (2010).
- (a) T. Hatakeyama, Y. Okada, Y. Yoshimoto, M. Nakamura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50**(46), 10973-10976 (2011).
  (b) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, T. Gabriel, M. Nakamura, *Org. Lett.* **10**(23), 5341-5344 (2008).
- 21) (a) T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(31), 10674-10676 (2010). (b) T. Hashimoto, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Org. Chem.* **77**(2), 1168-1173 (2012).
- 22) T. Hatakeyama, Y. Fujiwara, Y. Okada, T. Itoh, T. Hashimoto, S. Kawamura, K. Ogata, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.* **40**(9), 1030-1032 (2011).
- 23) M. Jin, M. Nakamura, Chem. Lett. 40(9), 1012-1014 (2011).
- 24) (a) S. Lou, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 132(4), 1264-1266 (2010). (b) G. C. Fu, ACS Cent. Sci. 3(7), 692-700 (2017).
- 25) J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, J. Am. Chem. Soc. 136(50), 17662-17668 (2014).
- 26) M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 137(22), 7128-7134 (2015).

- 27) T. Imamoto, Chem. Rec. 16(6), 2659-2673 (2016).
- 28) T. Iwamoto, C. Okuzono, L. Adak, M. Jin, M. Nakamura, *Chem. Commun.* 55(8), 1128-1131 (2019).
- 29) (a) A. K. Sharma, W. M. C. Sameera, M. Jin, L. Adak, C. Okuzono, T. Iwamoto, M. Kato, M. Nakamura, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* 139(45), 16117-16125 (2017). (b) W. Lee, J. Zhou, O. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* 139(45), 16126-16133 (2017).
- 30) L. Adak, S. Kawamura, G. Toma, T. Takenaka, K. Isozaki, H. Takaya, A. Orita, H. C. Li, T. K. M. Shing, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(31), 10693-10701 (2017).
- 31)新開一郎 監修「キラル医薬中間体のプロセス技術-開発・製造とアウトソーシングの動向-」(技術情報協会,東京,2001)

### 特集 不斉反応

# 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

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



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例目の)触媒反応であった。



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、ホスフィンオキシ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))<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>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))<sup>3,4</sup>。



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換反応と触媒サイクル

ビニリデン錯体

NII

プロパルギル位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<sup>5)</sup>。また、触媒的プロパルギル位置換反応後 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<sup>6)</sup>。

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換反応の開発

上述した触媒的プロパルギル位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 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換反応の開発に 成功した世界初の例となった<sup>7)</sup>。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。



edge-to-face型のCH-π芳香環相互作用

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

### 特集 不斉反応

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<sup>®</sup>。



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

Ph 2∶

Ph 3

光学活性な硫黄架橋2核

ルテニウム錯体

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。

### 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<sup>90</sup>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))<sup>10</sup>。 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由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))<sup>11)</sup>。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))<sup>12)</sup>。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))<sup>13)</sup>。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))<sup>15)</sup> に加えて、分子内エーテル化反応(図8(b))が達成された<sup>16)</sup>。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 才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

)4 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))<sup>17)</sup>。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なように見えて実は 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ト型触媒(5) を設計した。このハイブリット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))<sup>19)</sup>。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ト型触媒を用いた時にのみ 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<sup>20)</sup>。



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

# 05 おわりに

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り紹介した 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<sup>21)</sup>。本反応は S<sub>N</sub>1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物である ことを強調して申し添えさせて頂きます。

### 参考文献

- Y. Nishibayashi, I. Wakiji, M. Hidai, J. Am. Chem. Soc. 122(44), 11019-11020 (2000).
- S. C. Ammal, N. Yoshikai, Y. Inada, Y. Nishibayashi, E. Nakamura, J. Am. Chem. Soc. 127 (26), 9428-9438 (2005).
- Y. Nishibayashi, M. D. Milton, Y. Inada, M. Yoshikawa, I. Wakiji, M. Hidai, S. Uemura, *Chem. Eur. J.* **11**(5), 1433-1451 (2005).
- 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).
- Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, J. Am. Chem. Soc. 126(49), 16066–16072 (2004).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- M. Shibata, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* 50(58), 7874-7877 (2014).
- 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).

### トピックス

# s-PICA触媒による多置換アセトフェノン類および ケトエステル類の不斉水素化反応

Asymmetric Hydrogenation of Polysubstituted Acetophenones and Keto esters Catalyzed by s-PICA Catalyst

### 片山 武昭 ТАКЕАКІ КАТАУАМА

関東化学株式会社 技術·開発本部 中央研究所 第一研究室 室長 Group Manager, Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

-ワード 🔹 🔍 - 不斉水素化、多置換アセトフェノン、ケトエステル

### 01 はじめに

我々は北海道大学 大熊教授らの研究グループと共同で、従 来の光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子にもつ不斉水素化 触媒とは性質の異なる新たな触媒を開発した。この触媒は光学活 性ジアミンの代わりにアキラルな2-ピコリルアミン(PICA)のピリ ジン環上に置換基をもつ配位子を有するRu錯体であり、従来型 の触媒では困難であった多置換アセトフェノン類やケトエステル 類を効率的に不斉水素化できる特徴を有している。触媒の構造的 特徴からs-PICA(スピカ、substituted-PICA)触媒と命名した。本 稿ではこれらs-PICA触媒の特徴について紹介する。

+-

### 02 多置換アセトフェノン類の不斉水素化

### 2-1 開発の背景

芳香環上に複数の置換基をもつ光学活性1-フェニルエタノー ル類は、いくつかの医薬品候補化合物の部分構造として有望視 されており<sup>1-5)</sup>、例えば(S)-1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl) ethanol(**1**:DCFPE)はPfizer社が開発した肺癌治療薬Crizotinib (ザーコリ<sup>®</sup>)に用いられている。これら光学活性1-フェニルエタ ノール類の多くは光学分割または不斉なヒドリド金属試薬によ る多置換アセトフェノン類の当量不斉還元によって取得されてい る。DCFPE合成においても初期は光学分割で<sup>6.7)</sup>、その後改変酵 素を用いるケトンの不斉還元でS体を立体選択的に取得する方法 が見出されている<sup>3)</sup>が、酵素反応では一方の立体の取得に限定さ れることに加え、基質適応範囲が狭いといった問題もある。そこ で我々は、これら光学活性多置換フェニルエタノール類を効率的 に取得する不斉水素化触媒の開発に着手し、従来の光学活性ジ アミンを配位子にもつ触媒における基質適応範囲を大幅に拡張 することに成功した。

### 2-2 2',6'-Dichloro-3'-fluoroacetophenone(2: DCFAP)の 不斉水素化

オルト位に2つの置換基をもつ嵩高いアセトフェノン類はエナ ンチオ選択的な水素化を含め還元する報告は少なく、かつその反 応性やエナンチオ選択性も乏しく実用化には高いハードルがあっ た。カルボニル基近傍の芳香環オルト位に存在する置換基が与え る大きな立体障害が要因と思われる。立体障害をもつケトン基質 を高エナンチオ選択的に水素化する触媒として、大熊教授らが開 発したRuCl<sub>2</sub>(tolbinap)(pica)錯体(**3**)がある<sup>8</sup>。この触媒は従来 の不斉水素化触媒では困難であった第三級アルキル基をもつケ トンを高効率、高エナンチオ選択的に水素化できる。これらの知 見から、PICAを配位子にもつRu錯体が、嵩高い多置換アセトフェ ノン類の不斉水素化反応にも有効に作用する可能性があると考 えた。

(S)-3によるDCFAP(2)の不斉水素化を検討したところ、期待 通りの反応性を示したものの、エナンチオ選択性は全く発現しな かった(表1, entry 1)。そこで、ジホスフィン配位子としてBINAP 類とは異なる性質を示すSkewphosを配位子にもつ(S,S)-4a を調製して評価したところ、エナンチオ選択性は著しく向上し て86% eeのDCFPE(1)を定量的に与えた(表1, entry 2)。 Skewphosの構造が極めて好適に作用した結果と言える。

次に我々は更なるエナンチオ選択性の向上を目指し、ジホ スフィン配位子およびアミン配位子のチューニングをおこなっ た。ジホスフィン配位子に関してはSkewphos構造が好適で あると判断し、リン上アリール基のみを変更したXylSkewphos (Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)、およびDIPSkewphos(Ar = 3,5-( $(-C_3H_7)_2C_6H_3$ )を合成した。一方、アミン配位子は電子的な 影響および立体障害の大きさを考慮しつつ様々な配位子を合 成し比較検討した。その結果、XylSkewphosと3,5-dimethyl-2-picolylamine (3,5-DMPICA)を配位子にもつRu錯体(*S*,*S*)-**4d**が良好な結果を示し、基質触媒モル比(S/C)=1,000の条 件で98% eeの**1**を定量的に与えた(表 1, entry 5)。さらに、 DIPSkewphosと3-(aminomethyl)isoquinoline (3-AMIQ) を配位子にもつRu錯体(S,S)-**4f**を用いると、エナンチオ選択性が 99%まで向上した(表 1, entry 7)<sup>9</sup>。尚、光学活性ジアミンを配 位子にもつ従来の不斉Ru触媒では、entry 8~10に示すように 反応性、エナンチオ選択性ともに低い結果であった。

### 表1 s-PICA触媒によるDCFAPの不斉水素化

$\begin{array}{c} CI & O \\ \textbf{F} & \textbf{C}I \\ \textbf{2} \\ \textbf{C}I \\ \textbf{S}/C = 1,000 \\ [ketone]_0 = 1.0 \text{ M} \\ [t-C_4H_9OK] = 20 \text{ mM} \end{array}$	+ H <sub>2</sub> - Ru cat. + H <sub>2</sub> - 2-propanol 1.0 MPa 40 °C, 20 h 1	F CI Crizotinib(XAL ANTI-CANCER	
entry	Ru cat.	% yield <sup>a)</sup>	% ee <sup>b)</sup>
1	(S)- <b>3</b>	>99	racemic
2	(S,S)-4a	>99	86
3	(S,S)-4b	>99	94
4	(S,S)-4c	>99	94
5	(S,S)-4d	>99	98
6	(S,S)-4e	>99	98
7	(S,S)-4f	>99	99
8	RuBr <sub>2</sub> [(R,R)-xylskewphos][(R,R)-dpen]	28	27
9	RuCl <sub>2</sub> [(R)-binap][(R,R)-dpen]	21	15
10	RuCl <sub>2</sub> [(S)-xylbinap][(S)-daipen]	9	19

a) Determined by GC analysis. b) Determined by chiral HPLC analysis



### 2-3 スケールアップ検討

s-PICA触媒を用いる不斉水素化が工業的製造に耐えう るかを判断するため、DCFAPの不斉水素化をパイロットス ケールで実施した。触媒として高い反応性を示すRuBr<sub>2</sub>[(*S*,*S*)xylskewphos](3,5-dmpica)((*S*,*S*)-**4d**)を用いて水素化反応条 件を最適化した結果、S/C = 20,000でも反応はほぼ完結し、基 質濃度も2.0 MIc向上させることができた。これらの検討結果を 基に、S/C = 10,000条件下、DCFAP(**2**) 50 kgスケールで反 応したところ、終始安定した水素消費が認められ、温度管理も容 易であった。反応終了後、後処理、精製を経て99%以上の純度を もつ98% eeのDCFPE(**1**)を単離収率96%で取得できた(図1)。 s-PICA触媒はバルク製造においても問題なく使用できる確証が 得られた。

# THE CHEMICAL TIMES



# 2-4 その他多置換アセトフェノン類の不斉水素化<sup>®</sup>

s-PICA触媒の基質適応範囲を探索するため、様々な多置換 アセトフェノン類の水素化を検討した(表2)。2',3',4',5',6'-pe ntamethylacetophenone(5a)の不斉水素化では、(S,S)-4d 触媒存在下、93% eeのアルコール体を94%収率で与えた(表 2, entry 1)。触媒を(S,S)-4fに変更することにより光学純度は 99%に達し (表2, entry 2)、さらに5.0 MPa水素加圧条件下で はS/C = 2,000でも反応は完結した(表2, entry 3)。5aは水素 化ホウ素ナトリウムによる当量反応でも還元されないため、本 触媒の高い基質許容性がわかる。芳香環上すべてにフッ素が置 換した2',3',4',5',6'-pentafluoroacetophenone(5b)も反応 性が低いものの (5,5)-4f触媒存在下、5.0 MPa水素加圧条件 で96% eeのアルコールを92%収率で与えた(表2, entry 5)。 2',4',6'-trimethylacetophenone(5c)の水素化では、塩基の 種類によらず98% eeのアルコール体を与え、5aよりも高い反 応性を示すことがわかった(表2, entries 6, 7)。よりカルボニル 周囲の立体障害が大きい2',6'-diethoxyacetophenone(5g) も(S,S)-4f触媒存在下、反応時間を36時間まで延長する事で、最 高95% eeのアルコール体を定量的に与えた(表2, entry 15)。 ヘテロ5員環をもつ3-acetyl-2,4-dimethylfuran(5)は、(S,S)-4e触媒存在下で97% ee、(S,S)-4f触媒で95% eeのアルコー ル体を与えた(表2, entries 20, 21)。本基質においては反応 時間の延長に伴い光学純度が低下する現象が認められた。生成 したアルコール体からのα-水素引き抜きに起因するラセミ化が 併発しているものと考えられるが、触媒の種類、使用する塩基の 種類、溶媒等の変更により反応液の塩基性度を低下させること でラセミ化速度を抑制できる知見も得られているため、工業的 な実施においても対応は可能と考えている。また、アセトフェノ ン類だけでなく、2',4',6'-trimethoxypropiophenone(5k)や 2',4'-dichloropropiophenone(5l)の多置換プロピオフェノ ン類も良好なエナンチオ選択性を示し、いずれの触媒を用いて も99% eeのアルコール体をほぼ定量的に与えた(表2, entries 22-25)。さらに、従来型の触媒では困難であったフェノール性水 酸基をもつ3'-hydroxyacetophenone(5m)も基質と当量の 塩基添加条件で効率的に不斉水素化できた(表2. entry 26)。 2-acetylbenzimidazole(5n)も窒素上を保護することなく高 エナンチオ選択的に水素化が進行した(表2, entry 27)。他にも s-PICA触媒は、無置換のアセトフェノンなどの従来の水素化触媒 で適応可能なケトン基質においても優れた性能を示すことから、 広範囲なケトン基質に対して有効と言える。

表2 多置換アセトフェノン類の不斉水素化<sup>a)</sup>



entry	5	Ru cat.	S/C	base	% yield <sup>b)</sup>	% ee <sup>c)</sup>
1	5a	(S,S)-4d	200	t-C₄H <sub>9</sub> OK	94	93
2	5a	(S,S)-4f	500	t-C₄H <sub>9</sub> ONa	95	99
3 <sup>d)</sup>	5a	(S,S)-4f	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ONa	>99(96)	99
4	5b	(S,S)-4f	300	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	20	96
5 <sup>d)</sup>	5b	(S,S)-4f	300	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	92(85)	96
6	5c	(S,S)-4e	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	98(97)	98
7	5c	(S,S)-4f	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(99)	98
8 <sup>e)</sup>	5d	(S,S)-4e	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(98)	99
9 <sup>e)</sup>	5d	(S,S)-4f	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(99)	99
10	5e	(S,S)-4e	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	99(95)	99
11	5e	(S,S)-4f	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(99)	99
12	5f	(S,S)-4e	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(95)	96
13	5f	(S,S)-4f	2,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	>99(99)	98
14	5g	(S,S)- <b>4d</b>	500	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	91	93
15	5g	(S,S)-4f	500	t-C₄H <sub>9</sub> OK	>99(97) <sup>f)</sup>	95
16 <sup>e)</sup>	5h	(S,S)-4e	2,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	>99 <sup>g)</sup>	97
17 <sup>e)</sup>	5h	(S,S)-4f	2,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(100) <sup>g)</sup>	98
18	5i	(S,S)- <b>4e</b>	1,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	>99(97)	99
19	5i	(S,S)-4f	1,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	>99(99)	99
20	5j	(S,S)- <b>4e</b>	1,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	91	97
21	5j	(S,S)-4f	1,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	99(93) <sup>h)</sup>	95
22	5k	(S,S)-4e	1,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	98(94) <sup>i)</sup>	99
23	5k	(S,S)-4f	1,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	>99(97) <sup>f)</sup>	99
24	51	(S,S)- <b>4e</b>	1,000	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK	99(99)	99
25	51	(S,S)-4f	1,000	t-C₄H <sub>9</sub> OK	93(92)	99
26	5m	(S,S)-4f	500	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK <sup>j)</sup>	>99	97
27	5n	(S.S)-4q	1,000	t-C₄H₀OK	>99	95

<sup>a)</sup> Reactions were carried out under 1.0 MPa of H<sub>2</sub> at 40 °C for 21–24 h using ketone **5** (0.5–2.0 M) in 2-propanol containing a Ru complex and a base (20–30 mM). <sup>b)</sup> Determined by GC or <sup>1</sup>H NMR analysis. Isolated yield of **6** were indicated in the parenthesis. <sup>o)</sup> Determined by chiral GC or HPLC analysis. <sup>d)</sup> Reaction was carried out under 5.0 MPa of H<sub>2</sub>. <sup>e)</sup> Ethanol was used instead of 2-propanol as solvent. <sup>†</sup>Reaction for 36 h. <sup>a)</sup> Reaction at 30–33 °C. <sup>h)</sup> Reaction for 8 h. <sup>i)</sup> Reaction for 30 h. <sup>j)</sup> 1 eq/ketone of base were added.

# 03 ケトエステルの不斉水素化

ケトエステルから対応する光学活性ヒドロキシエステルを得る 手段としては、水素加圧下、光学活性ジホスフィン配位子をもつ 配位不飽和なRuまたはRh錯体を用いる不斉水素化が知られてお り、α-またはβ-ケトエステルの反応が多数報告されている。γ-ケト エステルの水素化も検討されてはいるが、α-やβ-ケトエステルに 比べ反応性に乏しいためか報告例は少なく、そのほとんどで配位 不飽和なRuまたはRh錯体触媒存在下、高圧水素加圧条件で水素 化して対応するヒドロキシエステルまたはラクトンを取得してい る<sup>10,11)</sup>。これら生成物は医薬品や香料に誘導可能なものが多く、 工業的に重要であるものの、高圧水素を必要とするため、製造設 備に費用が嵩むことや反応時間が長いこと、芳香族ケトエステル では反応性が低下すること等の問題がある。最近、Spiro-PAP三 座配位子をもつIr錯体による芳香族γ-またはδ-ケトエステルの不 斉水素化が報告されており、この場合ケトンだけでなく、反応性の 低いエステル部位をも還元し、ビルディングブロックとして重要な 光学活性1,4-または1,5-ジオールを与える<sup>120</sup>。高いエナンチオ選 択性で水素化が進行するものの、γ-ケトエステルで反応性が低下 しγ-ヒドロキシエステルが副生する事が課題として挙げられる。

この様な背景の下、北大 大熊教授らは、s-PICA触媒がケトエ ステル類の不斉水素化反応に有効であることを見出した<sup>13)</sup>。この 触媒はβ-からε-ケトエステルまでの芳香族ケトエステルを高エナ ンチオ選択的に水素化できる。さらにγ-またはδ-ケトエステルは 反応条件を変えるだけで、ヒドロキシエステル(or ラクトン)とジ オールをほぼ完全につくり分けることができる。以降、これら検討 結果について記載する。



図2 ケトエステルの不斉水素化概略図

### 3-1 γ-ケトエステルの水素化によるヒドロキシエステル体 またはジオール体優先生成条件の検討

不斉水素化反応によるヒドロキシエステルとジオールの作り 分けを目指して、tert-butyl 4-oxo-4-phenylbutanoate(7a) を用いて反応条件を検討した。結果を表3に示した。はじめにエ タノール溶媒中、(S,S)-4b触媒存在下、t-C4H9OK濃度5.0 mM 条件で不斉水素化したところ、一部エステル交換が進行したもの の、対応するヒドロキシエステル体を主成分で与え、他にもヒドロ キシエステルが環化したラクトン体に加えエステル部位も還元 されたジオール体を与えた。ラクトン体(9)に比べてジオール体 (10)がより高い光学純度を示していることから、ラクトンの還元 において僅かながら動的速度論分割が生じていることが示唆さ れる。さらにエナンチオ選択性の向上を目的に触媒を最適化した ところ、(S.S)-4f錯体が最も高いエナンチオ選択性を示した。反応 液中の塩基濃度を下げることでヒドロキシエステル体の生成比 が増加し、表3, entry 6に示すt-C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>OK濃度1.0 mM、Ru触媒/ t-C₄H₀OKモル比1/3.5の反応条件で、エステル交換を抑制して ほぼ定量的にヒドロキシエステルを取得できることがわかった。

表3 γ-ケトエステルの不斉水素化による光学活性ヒドロキシエステルの合成



				% yield <sup>a)</sup> , % ee <sup>b)</sup>			
entry	Ru cat.	Ru cat./base	[base], mM	8a	8b	9a	10a
1	(S,S)-4b	1:5	5.0	40, 80	28, 77	21, 77	10, 95
2	(S,S)-4f	1:5	5.0	79, 98	6, 98	11, 98	4, 99
3 <sup>c)</sup>	(S,S)-4f	1:5	5.0		40, 98	54, 98	6, 99
4	(S,S)-4f	1:5	2.5	89, 98	2, 97	8, 98	1, 99
5	(S,S)-4f	1:5	1.0	85, 99	2, 98	11, 98	<1, nd
6	(S,S)-4f	1:3.5	1.0	92 <sup>d)</sup> , 99	<1, nd	2, 99	<1, nd
7 <sup>e)</sup>	(S.S)-4f	1:2.5	1.0	90, 96	<1, nd	<1, nd	<1, nd

<sup>a)</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b)</sup> Determined by chiral HPLC analysis. The ee value of **10a** was determined after conversion to the diacetate.<sup>c)</sup> The ethyl ester **7b** was used as substrate. <sup>d)</sup> 92% isolated yield. <sup>e)</sup> 90% conversion in 24 h.

続いてジオール体を優先して取得するための反応条件を検討した(表4)。塩基濃度の向上とともにジオール体生成比の増加が認められ、水素圧や反応温度の上昇もジオール体生成比向上に寄与した。反応条件を最適化した結果、水素圧2.0 MPa、 $t-C_4H_9OK$ 濃度50 mM、反応温度40 ℃の条件(表4, entry 4)、または水素圧0.8 MPa、 $t-C_4H_9OK$ 濃度100 mM、反応温度40 ℃の条件(表4, entry 6) でほぼ定量的にジオール体を与えることがわかった。



					%yield <sup>a)</sup> , % ee <sup>b)</sup>		
entry	[ <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OK], mM	H <sub>2</sub> , MPa	temp., °C	time, h	8b	9a	10a
1	10	0.8	80	2	41, 96	39, 97	20, 98
2	30	0.8	80	2	<1, nd	<1, nd	95, 91
3	50	0.8	40	24	9, 95	16, 95	74, 98
4	50	2.0	40	24	<1, nd	<1, nd	97, 97 <sup>c)</sup>
5	100	0.8	25	24	1, 92	13, 92	86, 97
6	100	0.8	40	16	<1, nd	<1, nd	>99, 97 <sup>d)</sup>

<sup>a)</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup>) Determined by chiral HPLC analysis. The ee value of **10a** was determined after conversion to the diacetate. <sup>c)</sup> 97% isolated yield. <sup>d)</sup> 98% isolated yield, 96.6% ee.

### 3-2 その他ケトエステルの反応

前項で得られた結果を踏まえ、ヒドロキシエステル体を優先的 に与える条件として表3, entry 6(Condition A)を、ジオール体 を優先的に与える条件として表4, entry 4 (Condition B)を設 定し、芳香環上の置換基が異なるγ-ケトエステルを用いて、ラクト ン体およびジオール体の取得について比較検討した。Condition Aの条件下では、実施した全ての基質において97%以上の極め て高いエナンチオ選択性を示し、反応性も良好かつジオール体 も観測されなかった。特に**7a**および**7c**の不斉水素化をS/C = 5,000の条件で実施した結果、5時間で定量的に水素化される高 い活性を示した。Condition Bの条件でも同様に高エナンチオ 選択的に水素化が進行し、ほぼ定量的に対応するジオールを与え た。また**7a**および**7c**の水素化は、5 MPa水素加圧下、反応時間 を40時間に延長することでS/C = 5,000の条件でも定量的にジ オール体を与える事を確認している。



図3 芳香環上に置換基を有するγ-ケトエステルの不斉水素化





続いて、 $\gamma$ -ケトエステル以外の基質として、 $\beta$ -, $\delta$ -, $\varepsilon$ -ケトエス テルの不斉水素化を検討した。 $\delta$ -ケトエステルは、 $\gamma$ -ケトエステ ルと同様に、Condition Aの条件でヒドロキシエステル体を、 Condition Bの条件で対応するジオール体を高エナンチオ選 択的に与えた。一方で、 $\beta$ -および $\varepsilon$ -ケトエステルはCondition A, Condition Bいずれの条件でもヒドロキシエステル体を選択的 に与えた。ジホスフィンとジアミンを配位子にもつRu触媒では、 $\beta$ -ケトエステルはジアミン配位子を解離させRu金属中心に強く配 位するため水素化困難な基質とされている<sup>14</sup>が、s-PICA触媒で 定量的に水素化できることは非常に興味深い。

以上の様にs-PICA触媒はβ-からε-までの広範なケトエステル を効率的に不斉水素化することが可能であり、γ-,δ-ケトエステル では反応条件のコントロールのみでヒドロキシエステルとジオー ルを作り分けできることが明らかとなった。以上のケトエステルの 不斉水素化に関しては、大熊教授らの原著論文<sup>13)</sup>を参照願う。

## 04 おわりに

我々は、従来の不斉水素化触媒とは性質の異なるs-PICA触媒 を開発し、その特徴や反応例をまとめた。この触媒は各種有機溶 媒に高い溶解性を示し、再結晶でも高い除去効果が得られる。取 り扱いも容易であるため、実験室からパイロット、大規模製造まで 幅広く利用される合成ツールになる事を期待したい。

最後になりますが、s-PICA触媒およびこれを用いる反応は、北 海道大学 大熊研究室との共同研究の成果です。とりわけ、ケト エステル類の水素化においては、北大独自に見出した成果であ り、論文データを引用させて戴きました。本稿を作成するに当た り、データの使用を快諾戴いた共同研究者の方々をはじめ、親身 になって御指導戴いた大熊教授 新井准教授に深く感謝いたし ます。

### 参考文献

- 1) C. Liang, WO2012048259.
- 2) M. R. Leleti, Y. Li, V. R. Mali, J. Powers, J. Yang, WO2013082429.
- J. Liang, S. J. Jenne, E. Mundorff, C. Ching, J. M. Gruber, A. Krebber, G. W. Huisman, W02009036404.
- 4) 五十嵐寛、中村葉子、特開 2015-034729.
- P. V. Ramachandran, B. Gong, H. C. Brown, J. S. Francisco, *Tetrahedron Lett.* 45(12), 2603-2605 (2004).
- J. J. Cui, L. A. Funk, L. Jia, P. Kung, J. J. Meng, M. D. Nambu, M. A. Pairish, H. Shen, M. B. Tran-Dube WO2006021881.
- 7) D. de P. Koning, D. McAndrew, R. Moore, B. I. Moses, C. D. Boyles, K. Kissick, C. L. Stanchina, T. Cuthbertson, A. Kamatani, L. Rahman, R. Rodriguez, A. Urbina, A. Sandoval, P. R. Rose, *Org. Process. Res. Dev.* 15(5), 1018-1026 (2011).
- T. Ohkuma, C. A. Sandoval, R. Srinivasan, Q. Lin, Y. Wei, K. Muñiz, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 127 (23), 8288-8829 (2005).
- N. Utsumi, N. Arai, K. Kawaguchi, T. Katayama, T. Yasuda, K. Murata, T. Ohkuma, *ChemCatChem* 10(18), 3955-3959 (2018).
- T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **31**(38), 5509-5512 (1990).
- E.V. Starodubtseva, O. V. Turova, M. G. Vinogradov, L. S. Gorshkova, V. A. Ferapontov, M. I. Struchkova, *Tetrahedron* 64(51), 11713-11717 (2008).
- 12) X.-H. Yang, J.-H. Xie, W.-P. Liu, Q.-L. Zhou, Angew. Chem. Int. Ed. 52(30), 7833-7836 (2013).
- N. Arai, T. Namba, K. Kawaguchi, Y. Matsumoto, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57(5), 1386-1389 (2018).
- 14) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 117(9), 2675-2676 (1995).

# 炭素-水素結合活性化 コバルト触媒(Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>)





1) Yudai Suzuki, Bo Sun, Ken Sakata, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga, and Motomu Kanai Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 9944.

当社HPでは、ケミカルタイムス最新号、 バックナンバーを公開しております。

関東化学株式会社ホームページ THE CHEMICAL TIMES https://www.kanto.co.jp/times.html

QRコードはこちらです





# キーワード解説・・・・・

### 不斉合成

エナンチオマーの一方を化学合成する方法である。自然界に存在する有機化合物の多くは光学活性化合物のためエナンチオマーが存在する。また、医薬品、農薬や 機能性物質の多くは光学活性化合物であり、各異性体間で機能や活性が異なる場合が確認されており、一方のエナンチオマーのみを選択的に合成することが強く 望まれている。

### ▌ 触媒反応

触媒が反応基質と活性点に作用することにより、無触媒の場合と比べ活性化エネルギーが下がり、反応を速やかに進行させることができる。一般に、均一系触媒反応の反応速度は、触媒の濃度に比例し、触媒構造は反応の前後で変化しない。

# **不齐水素化触媒 S-PICA 触媒**





# ジホスフィン配位子 2種 × (S,S),(R,R) × ジアミン配位子 3種 = 12種

 $\label{eq:argum} \begin{array}{l} Ar = 3,5 \text{-} i P r_2 C_6 H_3 \ [dipskewphos] \\ Ar = 3,5 \text{-} M e_2 C_6 H_3 \ [xylskewphos] \end{array}$ 

3-(aminomethyl)isoquinoline [3-AMIQ] 3,5-Dimethyl-2-picolylamine [3,5-DMPICA] 2-Aminomethylpyrazine [AMPZ]

北海道大学大熊教授らと共同開発<sup>1),2)</sup> いたしました、新しい不斉水素化ルテニウム触媒です。



1) N. Utsumi, N. Arai, K. Kawaguchi, T. Katayama, T. Yasuda, K. Murata, T. Ohkuma, *ChemCatChem* **2018**, 10, 3955. 2) N. Arai, N. Namba, K. Kawaguchi, Y. Matsumoto, T. Ohkuma, *Angew.Chem.Int.Ed* **2018**, 57, 1386.

※無断転載および複製を禁じます。



 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 室町東三井ビルディング
 電話(03)6214-1090 FAX(03)3241-1047
 HP http://www.kanto.co.jp/times/
 E-mail: chemiti-info@gms.kanto.co.jp 編集責任者:木原 温子