

動的機能ルテニウム錯体を用いる触媒的不斉マイケル反応

Catalytic Asymmetric Michael Reactions with Dynamic Multifunctional Ruthenium Complexes

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 研究員 **渡辺 正人**
MASAHITO WATANABE
Central Research Laboratory, Kanto Chemical Co. Inc.

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 主任研究員 **村田 邦彦**
KUNIHICO MURATA
Central Research Laboratory, Kanto Chemical Co. Inc.

東京工業大学 大学院理工学研究科、フロンティア創研 教授 **碓屋 隆雄**
TAKAO IKARIYA
Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology and Frontier Collaborative Research Center

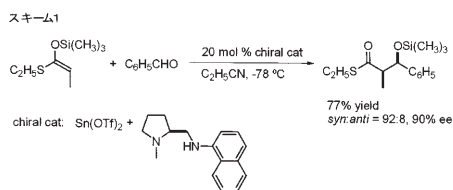
1. はじめに

不斉炭素-炭素結合形成反応は、近代有機合成化学において炭素骨格の立体選択的な構築法として重要な手法の一つであり、不斉還元法ではつくり出すことのできない四級不斉炭素や一度に複数の立体中心を構築できることから、これまで様々な量論的反応、および触媒的反応が開発されてきている。特に、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応としては、不斉アルドール反応、不斉マイケル反応、不斉アルキル化反応、不斉環化反応、不斉カップリング反応、および不斉転位反応などの多くの反応が詳細に研究されてきており、実用的にも優れた不斉触媒が開発されている。

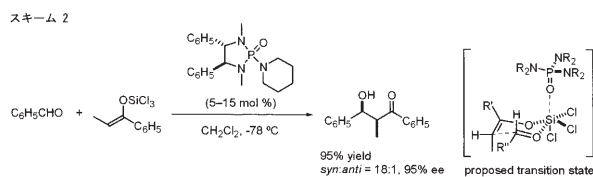
これら不斉触媒として光学活性配位子を有する不斉金属触媒を用いることが一般的であるが、純粋な光学活性有機分子を触媒に用いる不斉触媒反応の研究も盛んになってきている。触媒分子が炭素-炭素結合形成を効果的に、しかも立体選択的に行なうためには、2種類の反応分子、あるいは分子内にある反応性官能基が効率良く活性化されるとともに、触媒反応場の立体環境が厳密に整えられる必要がある。これまで、向山アルドール触媒系に代表されるように、アルデヒドのみを不斉ルイス酸により活性化するものから、多機能分子触媒により各反応基質をそれぞれ独立に活性化するものまで、様々な不斉炭素-炭素結合形成反応が報告されている。代表的研究例をまず紹介する。

シリルエノールエーテルとアルデヒドとの不斉向山アルドール反応は、スキーム1に示すようにルイス酸触媒として光学活性ピロリジン配位子をもつスズ触媒によって高ジアステレ

オ、および高エナンチオ選択的に進行して、アルドール生成物を与える¹⁾。この反応ではルイス酸によりカルボニル基が活性化され、シリルエノールエーテルによる求核攻撃を受けやすくなるものと考えられている。

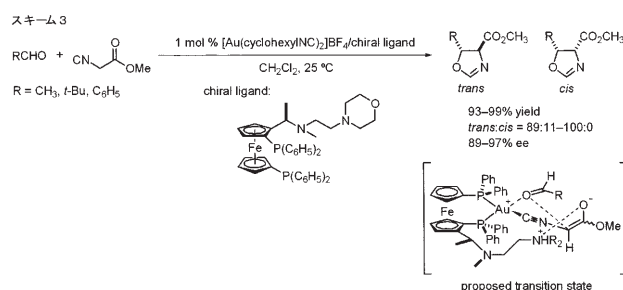


Denmarkらはスキーム2に示すように、光学活性ホスフィンオキシドを不斉ルイス塩基触媒とするトリクロロシリルエノレートとアルデヒドとの高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的な不斉アルドール反応の開発に成功している²⁾。この反応ではケイ素原子が5あるいは6配位型の高配位状態を形成する性質を巧みに利用している。トリクロロシリル基のケイ素原子がルイス塩基であるホスフィンオキシドと相互作用することで高配位ケイ素を形成しつつ、シリルエノレートの求核性を向上させる。同時に、ケイ素原子のルイス酸性によってアルデヒドのカルボニル基が活性化される。結果として光学活性ホスフィンオキシドは塩基触媒として機能して円滑に反応が進行するものと考えられている。

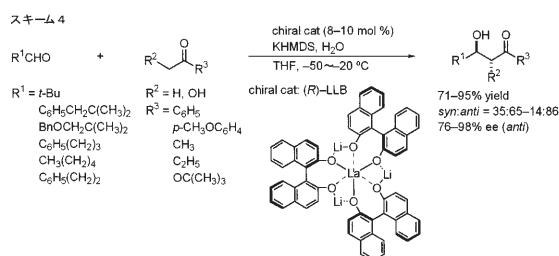


近年、分子内に酸、および塩基性点の両機能を併わせもつ多機能不斉触媒が開発されてきており、これまで困難とされてきた直接的触媒的不斉アルドール反応が達成さ

れるようになった。伊藤、林らは、スキーム3に示すように、ルイス酸点およびプレンステッド塩基点をもつ不斉金(I)触媒を用いたアルデヒドとイソシアノ酢酸エステル³⁾やイソシアノ酢酸アミド⁴⁾との直接的アルドール反応が円滑に進行することを見いだした。これらの反応では、ソフトな金属中心にイソニトリルが配位すると同時に配位子の側鎖のアミノ基で脱プロトン化されて金属エノレートとなる。アルデヒドはカチオン性の金属中心と相互作用することで活性化され、エノレートの求核攻撃を受け易くなり、結果として反応が高選択的に進行するものと考えられている。すなわち、同一分子内に組み込まれた酸、および塩基機能が協調的に基質を活性化して反応を促進している。

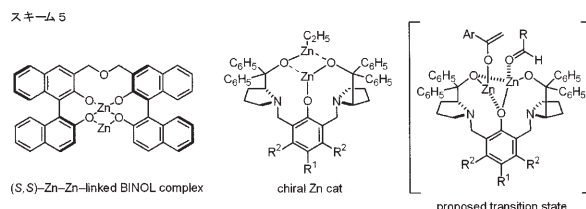


柴崎らは単一分子中に2種の異なる金属を導入し、一方をルイス酸点として他方をプレンステッド塩基性点とそれぞれ役割を分担機能させ、反応基質を同時に集積しつつ活性化する多点制御型多機能分子触媒を設計して、様々な形式の炭素-炭素結合形成反応で優れた成果をあげている。例えば、スキーム4に示すように、ランタンアルコキシド、光学活性ピナトール誘導体、塩基、および水から調製されたLLB触媒は、ケトンとアルデヒドとの直接的不斉アルドール反応に極めて有効な触媒である⁵⁾。

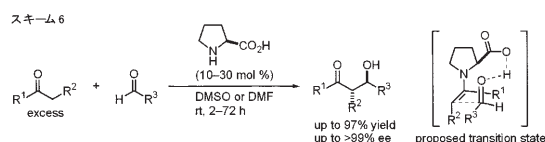


この反応では、リチウム金属がプレンステッド塩基として作用し、ケトンの α 位のプロトンを引き抜きリチウムエノレートを生成する。一方、ランタン金属中心がルイス酸として作用し、アルデヒドを活性化する。このようにそれぞれの金属中心によって活性化された両基質が立体選択的に反応するものと考えられている。さらに、同種の金属を2個導入し

てそれぞれに異なる機能を賦与された多機能分子触媒も研究されている。例えば、スキーム5に示すように、柴崎らの開発した光学活性ピナトール誘導体とアルキル亜鉛から調製されるZn-Zn-linked BINOL錯体や⁶⁾、Trostらの設計したプロリン誘導体から調製される不斉亜鉛錯体⁷⁾は直接的不斉アルドール反応の触媒として有効である。



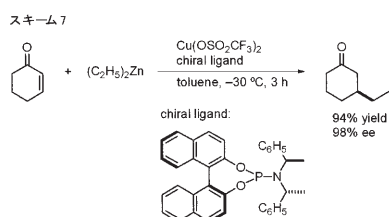
不斉金属触媒以外にも直接的不斉アルドール反応に有効な多機能有機分子触媒も数多く開発されている⁸⁾。例えば、Listらは、スキーム6に示すようにプロリン触媒がケトンとアルデヒドとの直接的不斉アルドール反応に有効であることを見いだしている⁹⁾。この反応では、まずプロリンがケトンと反応してエナミンを与える。次いで求核性の増した β 炭素がプロリンのカルボキシル基のプレンステッド酸点で活性化されたアルデヒドと段階的に反応することで触媒サイクルが回転しているものと考えられている。さらに、MacMillanらはプロリン触媒によるアルデヒドの直接的不斉クロスアルドール反応が進行することを報告している¹⁰⁾。



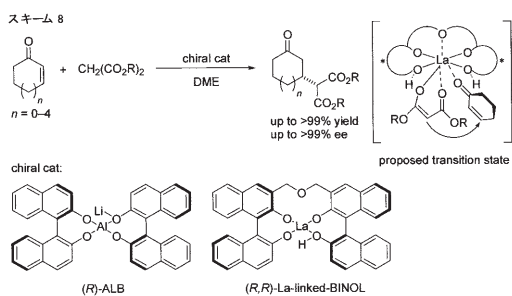
不斉アルドール反応と同様に、不斉マイケル反応(不斉共役付加反応)も炭素-炭素結合形成において重要な反応の一つであり、様々なマイケル受容体と供与体の組み合わせから種々の官能基をもつ光学活性化合物が合成できる¹¹⁾。不斉マイケル反応に用いられる求核剤は、ジアルキル亜鉛、Grignard試薬、有機リチウム試薬、有機銅試薬、および有機ボロン酸などの金属で活性化された炭素求核剤や、マロン酸ジエステル、 β -ケトエステル、1,3-ジケトン、ニトロアルカン、シアノ酢酸エステル、チオール、およびケトンなどの活性水素をもつ有機化合物の2つに大別される。この反応においても酸塩基複合効果を組み込んだ多機能分子触媒が有効に働く。

有機金属試薬を炭素求核剤に用いたエノン類への触媒的不斉マイケル反応として、ジアルキル亜鉛を用いる反

応が数多く報告されている^{11b-d, 11f})。この反応では、ニッケル触媒と光学活性 β -アミノアルコールやジアミン配位子の組み合わせ、あるいは銅触媒と光学活性ホスホロアミダイト配位子の組み合わせが有効である。例えばFeringaらは、スキーム7に示すように光学活性ピナフトールから誘導された光学活性ホスホロアミダイト配位子と銅トリフラートからなる錯体存在下、2-シクロヘキセノンとジエチル亜鉛が円滑に反応し、98% eeのマイケル付加体を与えることを見いだした¹²)。

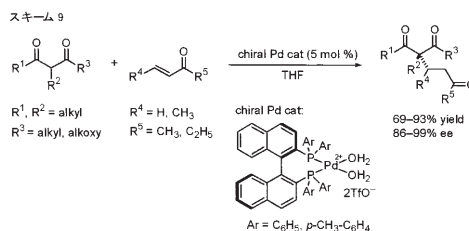


マイケル供与体としてマロン酸ジエステルや β -ケトエステルなどの1,3-ジカルボニル化合物を用いる反応は、カルボキシル基やケトン基を導入できることから合成化学的にも重要であり、これまで優れた触媒系が数多く開発されている。不斉金属触媒を用いた例では、柴崎らはスキーム8に示すように、前述の2種類の金属を含む多点制御型多機能分子触媒の概念を拡張して設計されたALB触媒あるいはLa-linked-BINOL触媒が環状 α,β -不飽和ケトン類とマロン酸ジエステル類の不斉マイケル反応に有効であり、対応する高い光学純度のマイケル付加体が高収率で得られることを見いだした^{11a, 11i-l})。ルイス酸性の中心金属によって活性化されたエノンと、分子内のプレンステッド塩基性点によって活性化されたエノレートが選択的に反応して付加体を与えるものと考えられている。さらに、窒素官能基を導入したNR-linked-BINOL配位子 (R = H or CH₃)とランタンアルコキシドから調製されるLa-NR-linked-BINOL触媒は、環状 α,β -不飽和ケトン類と β -ケトエステル類との触媒的不斉マイケル反応に有効である¹³)。

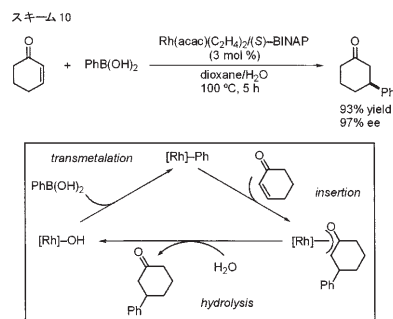


また、袖岡らは、プレンステッド塩基性とプレンステッド酸性の2つの機能を有する不斉パラジウム-BINAP錯体がス

キーム9に示すように、 α 位に置換基をもつ β -ケトエステルや1,3-ジケトンと α,β -不飽和ケトンとの触媒的不斉マイケル反応に有効であり、四級不斉炭素をもつ光学活性化合物を効率的に与えることを報告している¹⁴)。この反応では、パラジウム金属にキレート配位した β -ケトエステルや1,3-ジケトンに対して、TfOHによるプロトン化によって活性化されたエノン基質がエナンチオ選択的に反応しているものと考えられている。

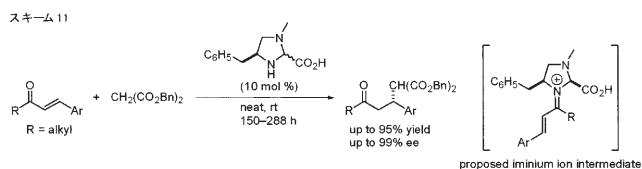


金属-炭素結合、特に金属-アリール結合へのエノン類などの炭素-炭素二重結合の挿入により、1,4-付加体をエナンチオ選択的に与える反応が知られている。宮浦、林らはスキーム10に示すように、不斉ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸とエノン類との反応により付加体を高い光学純度で得られることを見いだした^{11g-h, 15})。BINAPや光学活性ジェン類¹⁶)を配位子にもつ不斉ロジウム錯体が触媒として有効である。この反応では、アリールボロン酸とロジウム錯体とのトランスメタル化により生成するアリール-ロジウム結合へのエノンの挿入反応が鍵段階である。本反応の基質一般性は広く、マイケル受容体として α,β -不飽和ケトン以外にも α,β -不飽和エステル、1-アルケニルホスホナート、および環状のニトロアルケン類が利用でき、それぞれ高い光学純度の付加体を得られている。

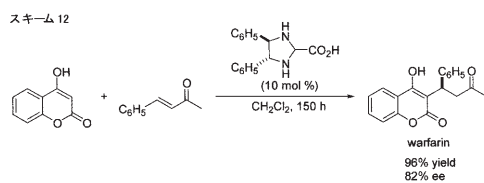


一方、不斉有機分子触媒を用いたエノン類と1,3-ジカルボニル化合物の不斉マイケル反応も活発に検討されている。 α,β -不飽和カルボニル化合物とマロン酸ジエステルや β -ケトエステルなどの1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応には、側鎖にカルボキシル基をもつ不斉イミダグ

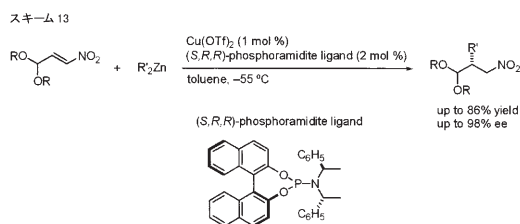
リジン触媒が有効である。Jørgensenらは、スキーム11に示すように不斉イミダゾリジン触媒存在下、マロン酸ジエステルと鎖状 α,β -不飽和ケトン類とが反応し、最高99% eeのマイケル付加体を与えることを見いだした¹⁷⁾。本反応では、反応中間体としてイミニウムイオンが生成していると考えられている。



さらに、 β -ケトエステルをマイケル供与体とする触媒的不斉マイケル反応も報告されている。光学活性ジフェニルエチレンジアミンから誘導した不斉イミダゾリジン触媒存在下、スキーム12に示すように環状 β -ケトエステルと α,β -不飽和ケトンとが反応し、抗凝血薬として知られているwarfarinが収率96%、光学純度82% eeで得られる¹⁸⁾。

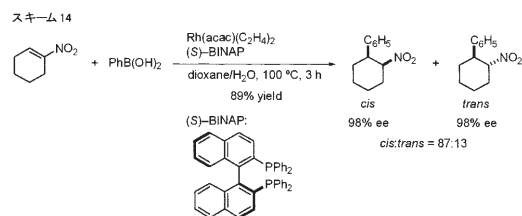


ニトロアルケン類をマイケル受容体として用いる不斉マイケル反応は、ニトロ基を含む光学活性マイケル付加体が得られることから合成化学的に利用価値が高い¹⁹⁾。ニトロ基の還元反応やNef反応などによりアミンやカルボニルなどの様々な官能基に変換できる。有機金属試薬を炭素求核剤に用いたニトロアルケン類への触媒的不斉マイケル反応として、エノン類への反応と同様にジアルキル亜鉛を用いる反応が報告されている²⁰⁾。ニトロアルケンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉マイケル反応は、スキーム13に示すようにFeringaらが独自に開発した光学活性ホスホロアミダイト配位子と銅トリフラートとから系内で生成したCu(I)錯体が有効である^{20c)}。

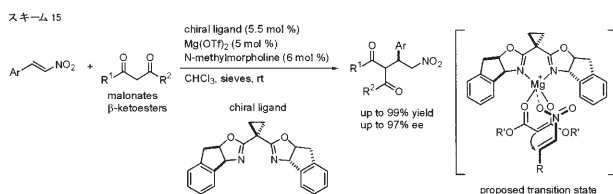


また、林らは不斉ロジウム触媒存在下、スキーム14に示

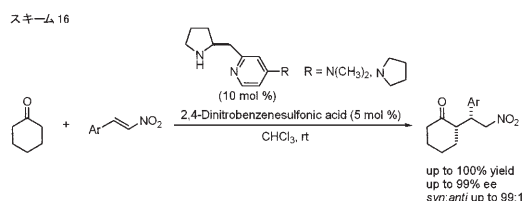
すようにアリールボロン酸と三置換ニトロアルケンとが反応し、熱力学的に安定性の低いシス体が優先的に得られるとともに、高エナンチオ選択的に両ジアステレオマーが得られることを報告している²¹⁾。



1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体に用いたニトロアルケンへのエナンチオ選択的1,4-付加反応では、不斉金属触媒を用いる系としてキラルマグネシウム触媒による反応が報告されている。スキーム15に示すように、ビスオキサゾリン配位子とマグネシウムビストリフラートとの反応から生成するキラルマグネシウム触媒がニトロアルケンとマロン酸ジエステルや β -ケトエステルとの反応に有効であり、マグネシウム上で両基質が活性化され効率良く付加体を与える²²⁾。

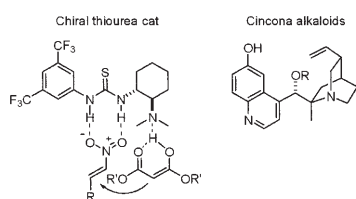


近年、不斉有機分子触媒を用いた、ケトン類や1,3-ジカルボニル化合物などの酸性水素をもつ有機化合物をマイケル供与体とするニトロアルケンへの触媒的不斉マイケル反応の開発が進んでいる^{8a-f, 19)}。ニトロアルケンへのケトン類の触媒的不斉マイケル反応はList²³⁾、およびEnder²⁴⁾らがプロリン触媒による不斉マイケル反応を報告している。また、Barbas²⁵⁾、Alexakis²⁶⁾らはアミノメチルピロリジンや2,2'-ピピリジン誘導体を用いた不斉マイケル反応を見いだしている。最近、Kotsukiらはスキーム16に示すようにピロリジン-ピリジン共役塩基触媒が、ケトン類とニトロアルケン類との触媒的不斉マイケル反応において極めて有効であることを見いだした²⁷⁾。



1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体を用いたニトロアルケンへのエナンチオ選択的1,4-付加反応に有効な不斉有機分子触媒が最近相次いで報告されている。ニトロアルケンとマロン酸ジエステルの両基質を分子内の2点で活性化させて付加反応を促進する不斉有機分子触媒を用いる例が知られている²⁸⁾。スキーム17に示すように、竹本らは分子内にプレnstेटド酸性部位とプレnstेटド塩基性部位の2つの機能を有しているチオ尿素誘導体を^{28a)}、Dengらはシンコナアルカロイドを触媒として利用しており^{28b)}、それぞれが高い光学純度のマイケル付加体を与える。

スキーム 17



以上のように、1,3-ジカルボニル化合物と α,β -不飽和カルボニル化合物やニトロアルケン類との不斉マイケル反応においても、マイケル供与体と受容体の活性化に酸塩基複合効果を巧みに利用した多機能分子触媒の設計指針が活かされている場合が多い。

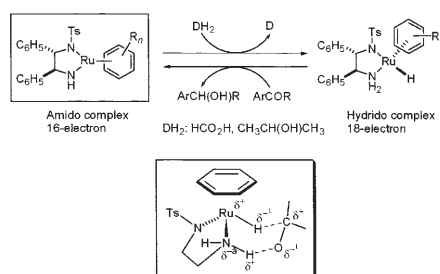
筆者らはカルボニル化合物やイミン類の水素移動型不斉還元反応に有効な不斉ルテニウムアミド錯体およびアミンヒドリド錯体の詳細な錯体化学的研究から、精緻に設計されたアミド錯体が、 α,β -不飽和ケトン類やニトロアルケン類への1,3-ジカルボニル化合物の不斉マイケル反応の触媒として有効であることを見いだした。本触媒系には不斉還元反応と同様に、独立した2種類の触媒および中間体だけが触媒サイクルに関与して、マイケル供与体と受容体をそれぞれ段階的に活性化させつつ中心金属周りに集積して炭素-炭素結合形成を促進している。すなわち、触媒サイクルの回転に伴って、金属錯体が酸塩基複合効果に基づいて動的に機能を分化させながら触媒機能を発現している。本稿では、動的機能性をもつ不斉ルテニウムアミド錯体の特徴を概説し、次にそれを用いた直接的触媒的不斉マイケル反応への展開について紹介する。

2. 不斉ルテニウムアミド錯体の特徴と触媒的不斉マイケル反応への展開

光学活性ジアミン配位子およびアレーン配位子をもつ不斉ルテニウム錯体は、ケトン類やイミン類から光学活性アル

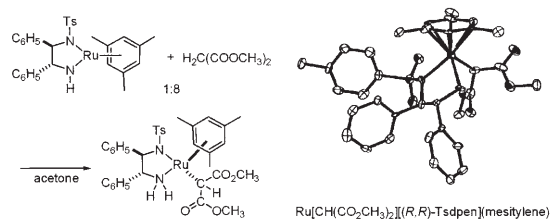
コール類やイミン類を高効率に与える実用性に優れた水素移動型不斉還元触媒であり²⁹⁾、実際、触媒前駆体であるクロロ錯体は塩基と反応し、配位不飽和な16電子アミド錯体を与え、これがギ酸や2-プロパノール等の水素供与体と反応して配位飽和な18電子ヒドリド錯体を生成する。生成したヒドリド錯体がケトン類とスキーム18に示すように、6員環遷移状態を経て協奏的に水素を移動しつつアルコール類を与え、ヒドリド錯体はアミド錯体に戻る。アミド錯体とアミンヒドリド錯体のみが触媒サイクルに関与し、両錯体の速やかな相互変換が高効率発現の理由であると考えられている。

スキーム 18



本不斉還元反応における鍵反応は適切に調節されたプレnstेटド塩基性を有する不斉アミド錯体とアルコール、あるいはギ酸との反応による脱プロトン化により、不斉ルテニウムアミン錯体が生成することである。筆者らは不斉ルテニウムアミド錯体Ru(diamine)(η^6 -arene)が高いプレnstेटド塩基性を有していることに着目して検討したところ、不斉ルテニウムアミド錯体はギ酸やアルコール等の水素供与体以外にニトロメタンやマロン酸ジエステルなどの酸性水素をもつ有機化合物と反応してルテニウム-炭素結合を有するアミン錯体をそれぞれ定量的に与えることを見いだした^{30, 31, 32a)}。実際、スキーム19に示すように、マロネート錯体がアミド錯体から定量的に得られ、その構造はX線結晶構造解析により決定されている。

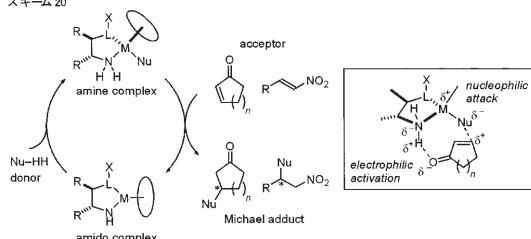
スキーム 19



次いで、生成したアミン錯体は酸性度の高い配位アミン基を有しており、エノン類を水素結合により錯体上に集積可能でありかつプレnstेटド酸として機能できる。すなわち、スキーム20に示すように求核性の向上したマイケル供

与体が結合したアミン錯体上で、アミンプロトンによって活性化された受容体が反応すればマイケル付加体を効率良く与えるものと考えられる。実際に、不斉ルテニウムアミド錯体存在下、環状 α,β -不飽和ケトン類やニトロアルケン類と、1,3-ジカルボニル化合物とが円滑に反応し、対応する光学活性ケトン類や光学活性ニトロ化合物を高効率で与えることを見いだした。金属/NHによる酸塩基複合作用を有するアミド-アミン錯体の相互変換を駆動力とする触媒的不斉マイケル反応が構築できる。以下に、不斉ルテニウムアミド錯体を用いたこれら2つの触媒的不斉マイケル反応について紹介する。

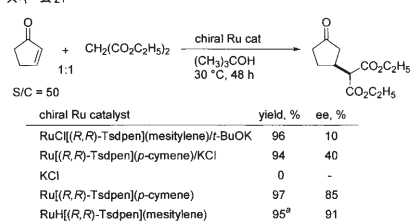
スキーム 20



3. 環状 α,β -不飽和ケトン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応³²⁾

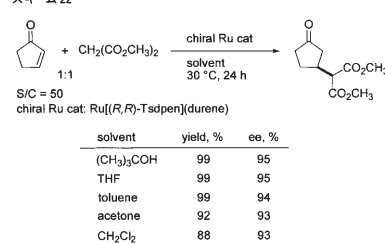
不斉ルテニウムアミド錯体は、反応系内でクロロ錯体と塩基から調製することも可能であり、予め単離精製することも可能である。スキーム21に示すように、クロロ錯体と*t*-BuOK存在下、マロン酸ジエステルと2-シクロペンテノンはずみやかに反応し、収率96%でマイケル付加体を与えた。しかし、エナンチオ選択性は10% eeと低く、反応系内で生成したKClがエナンチオ選択性の低下をもたらすものと考えられる。実際に、アミド錯体にKClを1当量加えた反応では、収率は高いものの、エナンチオ選択性は40% eeと低い値を示した。しかし、単離精製したアミド錯体を用いると、エナンチオ選択性は大きく向上し、85% eeでマイケル付加体を与えた。これらの結果は純度の高いアミド錯体を用いることの重要性を示している。ヒドリド錯体も有効で、アセトンと反応してアミド錯体に変換され、マイケル付加反応を促進する。

スキーム 21



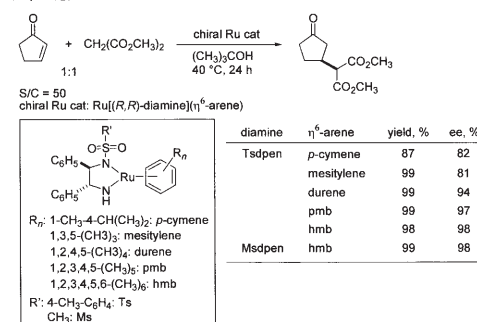
反応性やエナンチオ選択性は、スキーム22に示すように溶媒の性質に大きく影響されずに良好な結果を与える。

スキーム 22



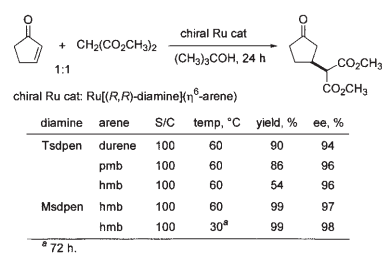
しかし、本反応の結果はアミド錯体の構造に大きく影響を受けることがわかった。特にアレーン配位子の反応性や選択性におよぼす影響は非常に大きい。実際、スキーム23に示すように、アレーン配位子にメチル基を複数導入してかさ高くするにつれ、収率が向上するとともに、エナンチオ選択性も向上し、ヘキサメチルベンゼン配位子をもつアミド錯体の場合に最も良好な結果を示す。これらの結果は、アミド錯体を用いた水素移動型不斉還元反応において、アレーン配位子をかさ高くすると収率が低下する傾向と対照的である。アレーン配位子の電子供与性の増大にともないルテニウムの電子密度が増大し、結果としてルテニウム上の有機基の求核性が向上したものと考えられる。

スキーム 23



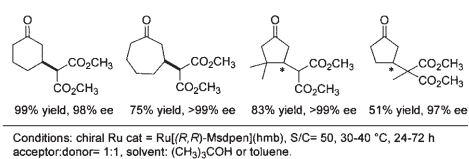
触媒効率の向上を目的により高い温度での反応を試みた。TsDPENを配位子とする触媒を用いると、スキーム24に示すように60°Cの条件でも高エナンチオ選択的に反応は進行するが、30~40°Cの反応とは異なり、かさ高いアレーン配位子をもつ触媒ほど収率が低下した。これに対し、MsDPENを配位子にもつアミド錯体の反応は、加熱により促進され、S/C=100でも反応は完結した。これらの結果は、MsDPENを配位子にもつ不斉ルテニウムアミド錯体が熱に対して比較的安定であるためと考えられる。

スキーム 24



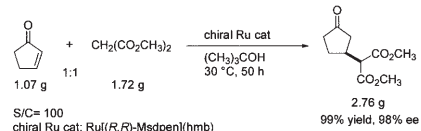
同様に、6員環および7員環の環状エノンにはマロン酸ジメチルと反応し、スキーム25に示すように、高い光学純度のマイケル付加体をそれぞれ、収率99%、不斉収率98% ee、および収率75%、光学純度>99% eeで与える。マロン酸ジメチルの2位にメチル基をもつ基質を用いた場合にも、収率は低下するが97% eeのマイケル付加体が得られる。エノンの4位にメチル基を有する基質の反応は、収率83%、光学純度>99% eeでマイケル付加体を与える。以上のように、不斉ルテニウムアミド錯体は、環状エノンとマロン酸ジエステル類との不斉マイケル反応に極めて有効な触媒であることがわかる。

スキーム 25



この反応は、S/C=100の条件でグラムスケールの反応にも適用できる。実際、Ru[(*R,R*)-Msdpen](hmb) 錯体存在下、スキーム26に示すように2-シクロペンテンオンはマロン酸ジメチルと30°Cという穏和な条件で反応し、98% eeの高い光学純度のマイケル付加体が定量的に得られる。化学量論量の反応基質がすべて生成物に変換されるため、触媒を分離するだけで光学活性体が簡便に合成できる等、不斉ルテニウムアミド錯体は実用性にも優れた触媒と言える。

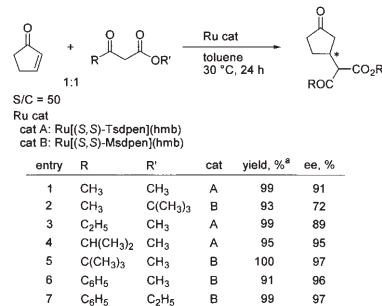
スキーム 26



マロン酸ジエステルより酸性度の高い水素をもつβ-ケトエステルの反応では¹³⁾、スキーム27に示すように基質の構造がエナンチオ選択性に大きな影響を与える。Entry 1のようにメチルエステルの反応は91% eeと高エナンチオ選択的に

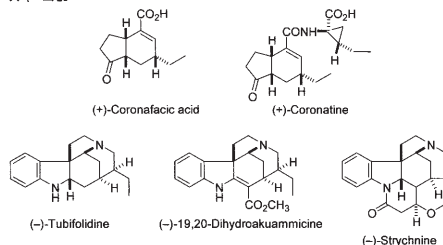
進行するが、entry 2のようにかさ高い*t*-ブチルエステルの場合にはエナンチオ選択性は72% eeに低下した。Entry 4~7のようにアシル基側の置換基をかさ高くするとエナンチオ選択性は向上し、最高97% eeのマイケル付加体が定量的に得られる^{32c)}。

スキーム 27



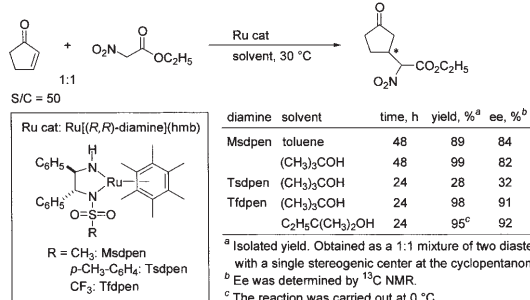
これらの反応で得られる光学活性ケトン類は有用な化合物であり、スキーム28に示すように光学活性天然物である(+)-Coronafacic acid³³⁾や(+)-Coronatine³³⁾、ストリキノスアルカロイドの一種である(-)-Tubifolidine^{13, 34)}、(-)-19,20-Dihydroakuammicine^{13, 35)}、および(-)-Strychnine³⁶⁾に誘導できることが知られている。

スキーム 28



α-ニトロ酢酸エステルをマイケル供与体を用いた反応では、マロン酸ジエステルやβ-ケトエステルの場合に有効な触媒であったRu[(*R,R*)-Msdpen](hmb)やRu[(*R,R*)-Tsdpen](hmb)を用いても良好な結果は得られない。しかし、スキーム29に示すように電子求引性の強いトリフルオロメチル基をもつ触媒を用いると、反応は円滑に進行し、90% eeを超えるマイケル付加体を高収率で与えることがわかった^{32b)}。α-ニトロ酢酸エステルを用いた不斉マイケル反応はFeringaらにより報告されており、ALB触媒存在下、α-ニトロ酢酸エステルとビニルケトン類との不斉マイケル反応によりマイケル付加体が最高80% eeで得られる³⁷⁾。これまで高エナンチオ選択的な反応が見いだされていなかったα-ニトロ酢酸エステルの不斉マイケル反応が、触媒の電子的微調整により効率良く進行する。

スキーム 29

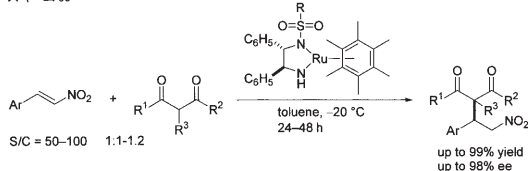


4. ニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉1,4-付加反応³⁸⁾

ニトロアルケン類への不斉1,4-付加反応は、生成したマイケル付加体のニトロ基を官能基変換することで様々な化合物に誘導できることから重要な反応である。これまでに報告されているニトロアルケンへのエナンチオ選択的1,4-付加反応の中で、1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体を用いた触媒的不斉1,4-付加反応の報告例は少なく、スキーム15および17で述べたように不斉金属触媒を用いる系としてビスオキサザリン配位子とマグネシウムビストリフラートとの反応から生成するキラルマグネシウム触媒を用いる系²²⁾、不斉有機分子触媒を用いる系としてチオ尿素誘導體や^{28a)}、シンコナアルカロイドを用いた系^{28b)}が知られているのみである。

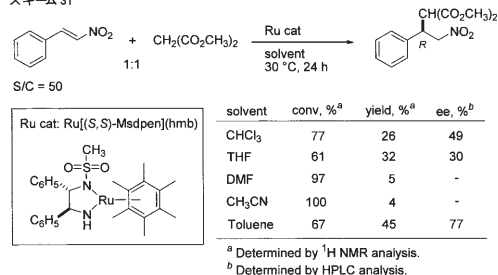
筆者らは上述したように、不斉ルテニウムアミド錯体Ru(diamine)(η^6 -arene)が1,3-ジカルボニル化合物と環状エノンとの不斉マイケル反応の触媒として有効であることを報告した。マイケル受容体として、環状エノン類の反応は円滑に進行するものの、鎖状エノン類はほとんど反応しないことがわかった。そこでより活性化されたオレフィンであるニトロアルケン類の反応を検討した。その結果、スキーム30に示すように不斉ルテニウムアミド錯体存在下、芳香族置換ニトロアルケン類とマロン酸ジエステル、 β -ケトエステル、および1,3-ジケトンなどの1,3-ジカルボニル化合物とが円滑に反応し、対応する光学活性ニトロ化合物を高収率、高エナンチオ選択的に与えることを見いだした。

スキーム 30



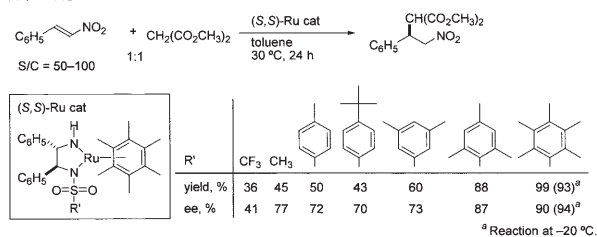
本反応の反応性や選択性は、反応溶媒や錯体のアレール配位子およびジアミン配位子の構造に大きく影響される。たとえば、マロン酸ジエステルの反応では、スキーム31に示すように、クロロホルムやTHF中では低い光学純度の生成物が低収率で得られ、DMFやアセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中では、原料の β -ニトロステレンが重合し、目的とするマイケル付加体はほとんど生成しなかった。反応溶媒としてトルエンを用いた場合に、原料の重合が抑えられるとともにマイケル付加体を中程度の収率およびエナンチオ選択性で与えた。

スキーム 31



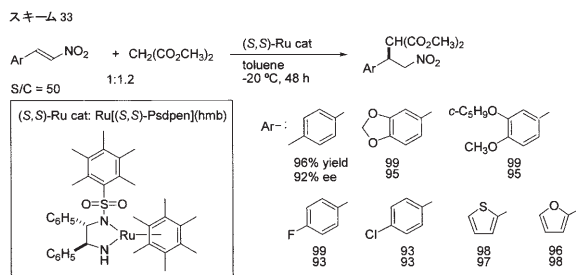
触媒の構造変化による反応性やエナンチオ選択性の相関を精査したところ、スキーム32に示すように、多置換アレール配位子を有するアミド錯体が高活性を示し、高い光学純度のマイケル付加体が収率よく得られた。さらに、ジアミン配位子のスルホニル基上の置換基の効果は絶大であり、ペンタメチルベンゼンスルホニル基をもつジアミン錯体が最も良好な結果を与える。反応は-20 °Cにおいても円滑に進行して、最高94% eeで対応する生成物が得られた。

スキーム 32

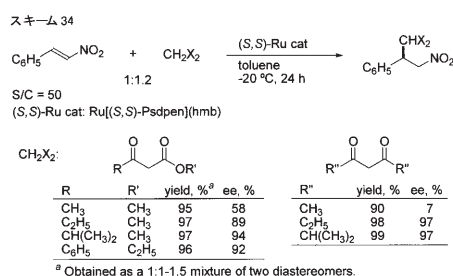


最も高い触媒活性を示すRu[(S,S)-Psdpen](hmb)錯体(Ps = pentamethylbenzenesulfonyl, hmb = hexamethylbenzene)は、様々な芳香族置換ニトロアルケンの不斉1,4-付加反応に有効であり、スキーム33に示すように、パラ位に電子供与性のメチル基、または電子求引性のフルオロ基をもつ基質とマロン酸ジエステルとから高い光学純度のマイケル付加体が収率良く得られる。さらにチオフェン環やフラン環をもつ基質の反応では、それぞれ97% ee、98%

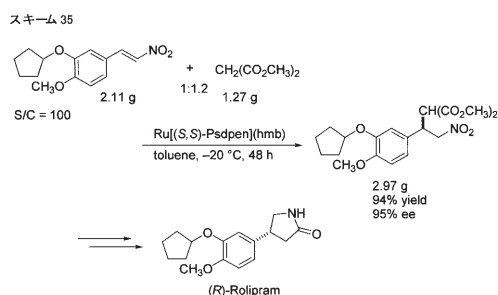
eeと高いエナンチオ選択性で光学活性なニトロ化合物が得られる。



マイケル供与体としてマロン酸ジエステルのほかβ-ケトエステルや1,3-ジケトン類も利用できる。反応結果はスキーム34に示すように、カルボニル化合物の立体的かさ高さに大きく影響される。アシル基の置換基がかさ高くなるにつれて反応性および選択性は向上し、最高94% eeでマイケル付加体を得られる。さらに本触媒系は1,3-ジケトン類の反応にも有効であり、最高97% eeの付加体がほぼ定量的に得られる。



本マイケル反応の特徴として高い触媒効率、高い原子効率など優れた実用性が挙げられる。化学量論量の反応基質からほぼ定量的に生成物が得られることから、反応終了後に触媒をカラムクロマトで分離するだけで生成物が単離できる。またグラムスケールの反応も可能であり、実際、スキーム35に示すように、不斉ルテニウムアミド錯体Ru[(S,S)-Psdpen](hmb)の存在下(S/C = 100)、芳香族置換ニトロアルケンとマロン酸ジメチルとの反応により、95% eeの抗うつ剤ロリプラムの中間体^{26b}が94%の単離収率で得られる。



5. まとめ

以上のように、不斉ルテニウムアミド錯体存在下、 α,β -不飽和ケトン類や芳香族置換ニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物が高収率、高エナンチオ選択的に反応することを見いだした。キラルルテニウム触媒のもつ金属/NH酸塩基複合効果にもとづく動的に変化する多機能触媒作用が効果的に働くことによって触媒効率が決まること、触媒の電子のおよび立体的微調整により最適触媒が決められることなどがわかった。キラルアミド錯体の構造、および機能は明らかにされつつあるものの、他方のキラルアミン錯体の構造は必ずしも明確にされていない。ルテニウムアミド錯体と1,3-ジカルボニル化合物との反応により生成するルテニウム-Oエノラート、あるいはルテニウム-Cエノラート錯体の錯体化学的検討がさらに必要である。本触媒系の基本概念である動的機能分化型触媒機能は、炭素-水素結合および炭素-炭素結合形成反応だけでなく、他の分子変換反応にも応用可能と考えられ、構造化学的知見を蓄積しつつ、より一般性を高めるための検討を進めている。

文献

- Mukaiyama-aldol reaction: (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129. (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455. (c) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1761. (d) Kobayashi, S.; Kawasuji, T. *Synlett* **1993**, 911. (e) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. *Chem. Lett.* **1994**, 217.
- (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T.; Su, X.. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982. (b) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432. (c) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 4759.
- (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405. (b) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6215. (c) Sawamura, M.; Ito, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2723. (d) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1999.
- Ito, Y.; Sawamura, M.; Kobayashi, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6321.
- (a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. (b) Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2556. (c) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8289.
- (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1539. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.
- (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. (b)

- Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497. (c) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- 8) Recent leading reviews of organocatalysts: (a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (b) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. -Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558. (c) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570. (d) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5138. (f) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (g) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3726. (h) Jarvo, E. R.; Müller, S. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.
- 9) (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. (c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- 10) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- 11) Recent leading reviews on chiral metal catalyzed reactions : (a) Kanai, M.; Shibasaki, M. *In Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000 ; pp569. (b) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* ; Springer : Berlin, 1999 ; Vol.3, pp1105-1139. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1688 [Cu] (f) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. [Rh] (g) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879. (h) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. [Ln] (i) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (j) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3. A practical A L B catalyst : (k) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104. (l) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
- 12) (a) Devries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374. (b) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; Devries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.
- 13) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.
- 14) (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240. (b) Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225.
- 15) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.
- 16) (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508. (b) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3425. (c) Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628.
- 17) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 661.
- 18) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4955.
- 19) Recent leading review of asymmetric Michael additions to nitroalkenes : Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
- 20) Cu -catalyzed, 4 -addition of diethylzinc : (a) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1341. (b) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579. (c) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5773. (d) Luchaco - Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192. (e) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700.
- 21) Rh catalysts: Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.
- 22) Mg catalysts: (a) Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215. (b) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.
- 23) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- 24) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- 25) Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737.
- 26) (a) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611. (b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559. (c) Andrey, O.; Vidonne, A.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7901.
- 27) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558.
- 28) Organocatalysts: (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (b) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. (c) Brunner, H.; Kimel, B. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1063.
- 29) (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. (c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (d) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285. (e) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (f) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466. (g) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.
- 30) Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 253.
- 31) Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37.
- 32) (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508. (b) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377. (c) Wang, H.; Watanabe, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* in press.
- 33) (a) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6745. (b) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9509.
- 34) Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7547.
- 35) Ohori, K.; Shimizu, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chirality* **2000**, *12*, 400.
- 36) (a) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569. (b) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546.
- 37) Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 3403.
- 38) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148.