

パラジウムと水の共同作業で光学活性分子をつくる

-配位子としての水の特性を生かした触媒反応の開発-

「合成と制御」領域 袖岡幹子

要旨

生体酵素では、水分子が金属に配位することでプロトン酸（ブレンステッド酸）として機能したり、脱プロトン化を起こし生じた水酸基が求核剤として作用するといった水分子をたくみに利用した触媒反応が知られている。一方、有機金属化合物などを用いる多くの合成反応においては、水はどちらかというとなんとも嫌われものであった。本研究では、遷移金属であるパラジウムに注目して配位子としての水や水酸基の性質を評価し、その性質を利用したエノラートの生成と不斉反応への応用を検討した。これらの研究を通じて、遷移金属触媒と水分子が共同作業するブレンステッド酸—塩基協調型触媒反応という新しいコンセプトを着想するに至り、それに基づいていくつかの有用な反応の開発を行うことができた。すなわち、(1) 炭素—炭素結合形成反応として重要なマイケル反応やマンニッヒ反応において、極めて高選択的で一般性の高い反応の開発に成功した。また、(2) これまでわずかな成功例しかなかった求電子フッ素化剤による触媒的不斉フッ素化に成功した。更に、(3) パラジウム錯体とプロトン酸の組合せにより制御されるアミノ化反応を開発し、アミン類を直接用いることのできるβ-アミノ酸合成法を確立した。(1) に関しては、従来の塩基性条件下とは異なるエノラートの新しい反応の開発に繋がっていくと期待される。また、(2) と (3) に関しては合成化学的有用性が高い反応であることから、生物活性物質の合成などへの応用が期待される。

1. はじめに

エノラートの求核攻撃は、有機合成化学における最も基本的な反応のひとつである。既存のエノラートの化学は、アルカリ金属やアルカリ土類金属をカウンターカチオンとする極めて反応性の高いエノラートを中心に研究されてきた。これらの反応においては、厳密な無水および低温条件といった煩雑な操作が必要とされ、基質によってはしばしば深刻な副反応が問題となる。我々は、遷移金属がアルカリ金属に比べて分極しにくいという点に着目し、遷移金属をカウンターカチオンとするエノラートは温和な反応性を示し、エノラートの反応が

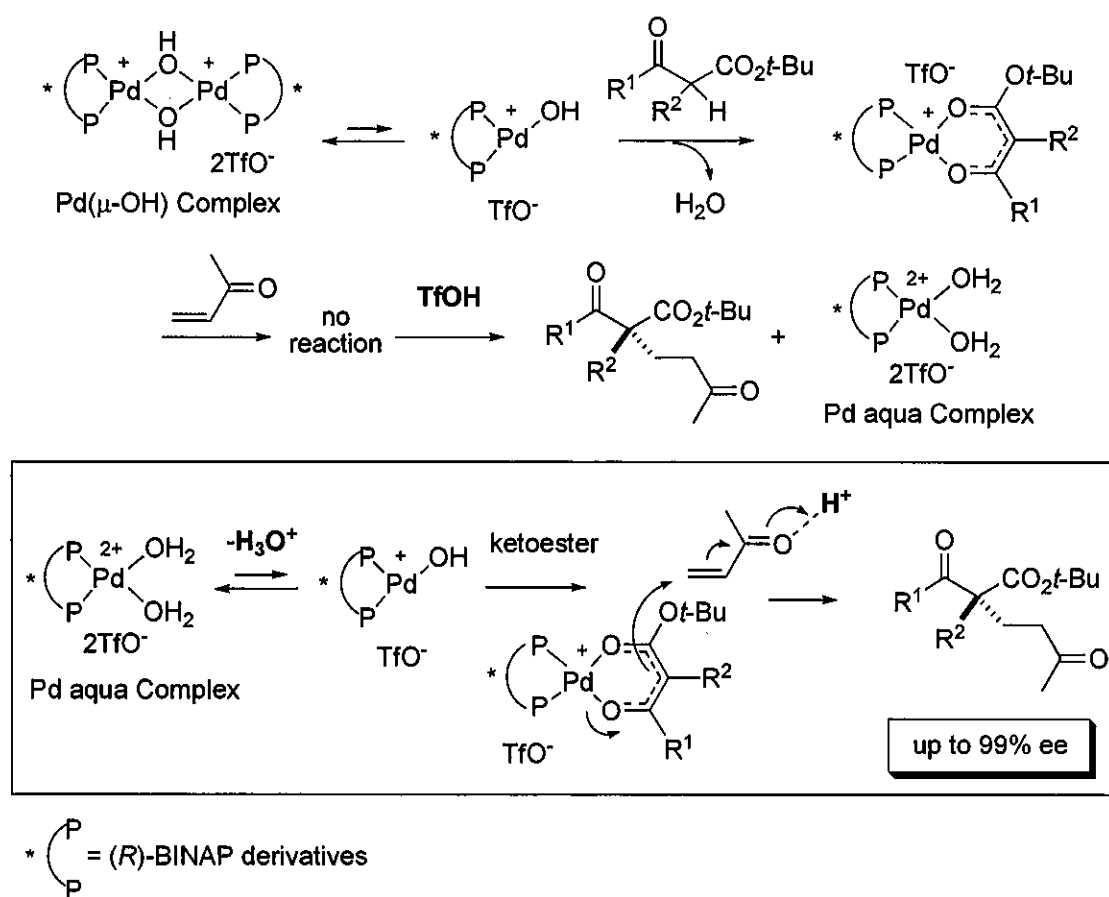
含水溶媒中、室温において可能になると考えた。このような仮説のもと、様々な検討を重ねた結果、系中で発生させたカチオン性パラジウム錯体を用いると、エノールシリルエーテルからトランスメタル化によってキラルパラジウムエノラートが生成することを見だし、世界に先駆けて後周期遷移金属エノラートを鍵中間体とする触媒的不斉アルドール反応を開発した(1995年)。その後、詳細な解析により Pd-aqua 錯体が触媒であることを突止めた。この Pd エノラートの反応をマンニッヒ反応にも展開し、光学活性な複核 Pd(μ -OH)錯体という新しい錯体を創製することで高エナンチオ選択的なマンニッヒ反応を開発した(1998年)。我々の期待通り、これらの反応は含水溶媒中、室温で行うことができ、従来とは異なる温和なエノラートの化学に先鞭を付けた。そこで、次の段階として、トランスメタル化によるエノラート生成ではなく、プロトン引き抜きによって直接エノラートを発生させることを計画した。我々は、配位子としての水分子に注目した。遷移金属イオンに配位した水は酸性を示し、中性もしくは弱酸性条件下でもプロトンが解離してヒドロキソ錯体 (PdOH) を生成する。本さきがけ研究では、遷移金属上に配位したこの水酸基を塩基として利用する Pd エノラートの生成およびそれを鍵とする新規不斉反応を開発することを目的とした。このような遷移金属エノラートを中性または酸性条件下で生成、反応させることが可能になれば、従来の塩基性条件下でのエノラートの化学では困難であった反応の開拓に繋げることができると考え、研究を開始した。

2. 研究内容 (研究方法と成果)

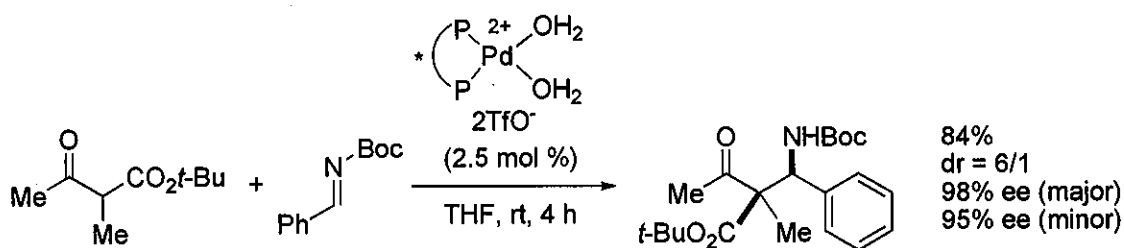
2-1. 活性メチン化合物からのキラル Pd エノラートの生成：触媒的不斉マイケル反応とマンニッヒ型反応

我々はこれまでにパラジウムが水酸基によって架橋された複核 Pd(μ -OH)錯体を開発していた。そこでまず、パラジウム上の水酸基が塩基として作用するかを検討すべく、この Pd(μ -OH)錯体と β -ジケトンや β -ケトエステルを反応させた。NMR 実験や ESI-MS を用いた解析によりキラルパラジウムエノラートが効率よく生成することを確認した。しかしながらこのエノラートそのものの求核性は弱く、エノンなどの求電子剤とは反応しなかった。そこでエノンを活性化する目的でプロトン酸 (TfOH) を添加したところ、マイケル反応が円滑に進行することを見いだした。更なる解析の結果、ブレンステッド酸性をあわせ持つ Pd aqua 錯体

が理想的な触媒前駆体になりうることを明らかにした。Pd aqua 錯体を用いた場合にも同じ Pd エノラートが生成し、プロトン酸を加えずとも円滑に反応して高選択的にマイケル成積体を与えた。この反応では、本来塩基性を持つと考えられる Pd エノラートがプロトン酸と中和反応を起こすのではなく、互いに協力して炭素—炭素結合形成反応を促進するという点が興味深い点であり、酸性条件下におけるエノラートの酸・塩基協調型反応を見出すことができた。酸性条件下でのマイケル反応による不斉 4 級炭素の構築は、既存の触媒では実現しえなかった基質一般性と高いエナンチオ選択性(最高 99% ee)を示した。

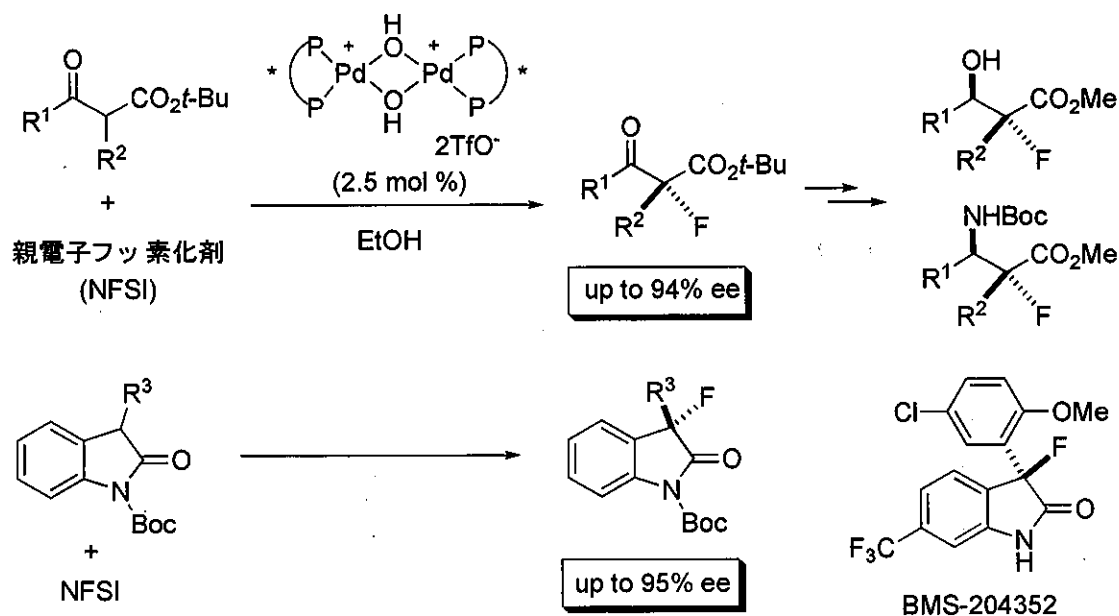


また、この Pd エノラートの反応はプロトン酸と親和性の高いイミンを用いるマンニッヒ型反応にも適用でき、様々なβ-アミノ酸誘導体を高選択的に合成することができた(最高 99% ee)。プロトン酸は古くからマンニッヒ反応のアキラルな触媒として用いられている。それに対して、本反応ではプロトン酸が共存するにも拘らず極めて高い選択性で反応が進行する。これは酸—塩基共同作用により反応が進行するためと考えている。



2-2. 触媒的不斉フッ素化反応の開発

生物活性化合物にフッ素原子を導入して薬効を改善しようとする試みは、医薬品開発において頻繁に検討される手法である。しかし、芳香環上への置換やトリフルオロメチル基の導入が主流であり、合成上の困難さから、不斉炭素に直接フッ素が結合している化合物はまだまだ少ない。そのためフッ素で置換された不斉炭素を構築できる触媒的不斉フッ素化反応の開発は極めて興味深く、高いエナンチオ選択性と基質一般性を示す反応の開発が強く望まれていた。我々は、上記の Pd エノラートの反応はフッ素化にも適用できると考え検討を行った。その結果、既存の反応を凌駕する効率的な触媒的不斉フッ素化反応の開発に成功した。この反応では酸性条件でも生成可能な Pd エノラートの特徴が活かされており、反応の進行に伴ってフッ素化剤由来の酸性共生成物が蓄積していくにもかかわらず触媒は失活せず、反応は完結する。本反応系は、様々なβ-ケトエステルに対して 90%を超える高い不斉収率でフッ素化

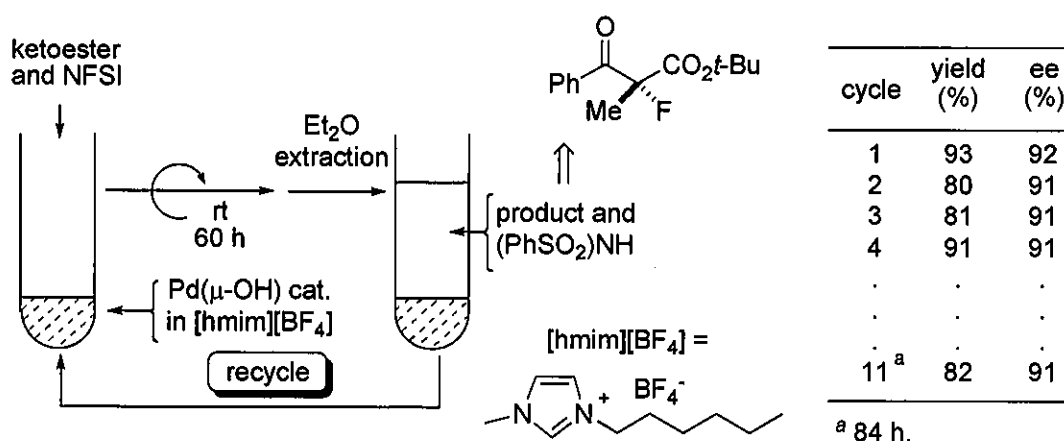


体を与えた。得られた生成物は、光学活性α-フルオロ-β-ヒドロキシカルボン酸誘導体やα-

フルオロ-β-アミノ酸誘導体へと変換可能であり、現在これらのフッ素化合物の医薬化学的な応用を検討中である。なお、本触媒系の基質一般性は広く、ケトエステルだけではなくオキシインドール類の3位フッ素化にも適用できた(最高95% ee)。この反応を鍵反応として脳梗塞の治療薬として現在臨床開発中のBMS-204352の触媒的不斉合成の検討も行った。本反応では基質一般性の高さだけでなく、環境調和性の高いエタノールや水を溶媒として用いることができる点も特徴であり、今後実用性を意識した研究を展開していく予定である。

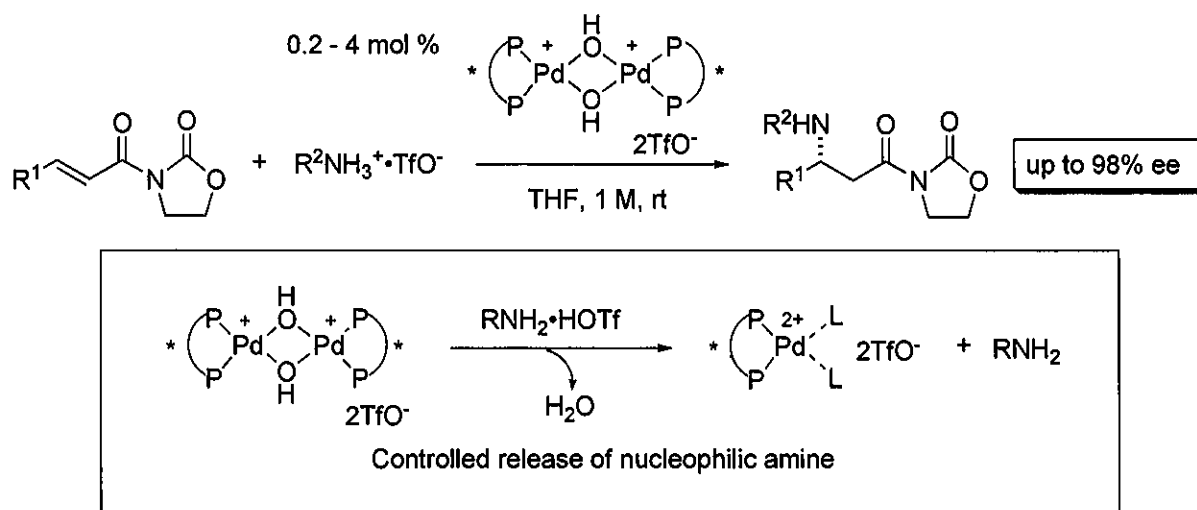
2-3. イオン性液体を用いた触媒の再利用

我々の開発した上記反応は、エタノールや水などの環境調和性の高い溶媒中で進行するというメリットを有するものの、貴重な遷移金属錯体の回収・再利用の問題は解決されていなかった。これまでにPd錯体のポリスチレンへの担持を試みたが、均一系と同等の結果を得るには至らなかった。我々は、Pd錯体がカチオン性の錯体である点に注目し、イオン性液体への触媒固定を計画した。Pd錯体はイオン性液体に溶解し、エーテルでは抽出されないことが分かった。イオン性液体中でも、Pdエノラートの構造は保持され、エタノール中と同じ選択性でフッ素化が進行した。当然、触媒の再利用も可能であり、10回以上繰り返してフッ素化を行うことに成功した。また、不斉マイケル反応においても触媒の再利用を行うことができた。



2-4. アミン塩と Pd 錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発

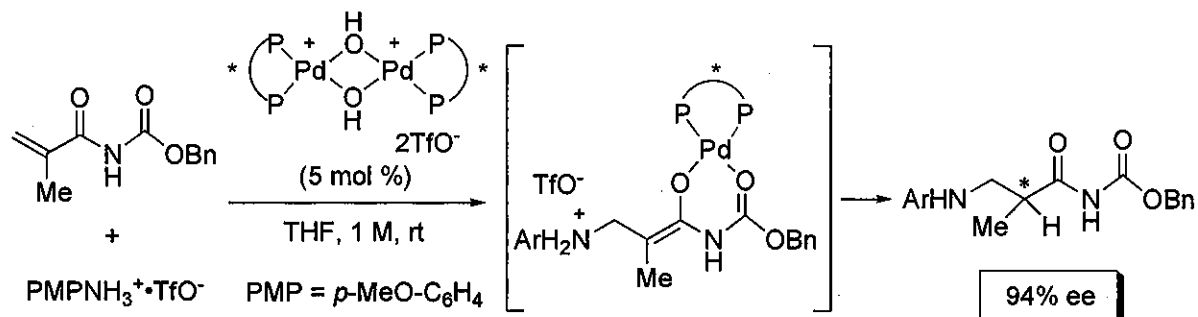
不斉金属錯体を用いたアミンの α , β -不飽和化合物への共役付加反応は、光学活性 β -アミノ酸誘導体を合成する最も直接的な反応である。しかしながら、その成功例は限られている。これは、アミンの強い塩基性と求核性により自発的な反応や金属触媒の失活による収率および選択性の低下が大きな問題となるためであり、これを解決する一般的な方法の開発が望まれていた。カチオン性Pd錯体がプロトン酸性においても失活しないことがこれまでの研究から示唆されていたことから、アミンの孤立電子対の反応性をプロトン酸との塩で制御する方法を考案した。



アミン塩とブレンステッド塩基性を示す複核Pd(μ -OH)錯体を組み合わせて用いたところ、活性なカチオン性Pd単核錯体とPdに対して等量のフリーのアミンが系内で生成することがNMR実験やESI-MSによる反応の追跡により分かった。このようにフリーのアミンをコントロールしながら生成させることで、金属錯体の失活や自発的な反応を抑制するという新しいコンセプトを実現し、その結果、芳香族アミンやアルキルアミンといった様々なアミンを高エナンチオ選択的に共役付加させることに成功した(最高 98% ee)。この反応では、上記のPdエノラートの反応(マイケル反応やフッ素化反応)の場合とは異なる形式でPd錯体とプロトン酸の共同作業がなされている。

また、アミノ化反応においてアミンの共役付加に伴い一時的に生成するPdエノラートはキラルであることから、引き続くエノラートのプロトン化もエナンチオ選択的に進行する可能性があると考え、 α 位に不斉を誘起する不斉プロトン化も検討した。その結果、 α 位のプロト

ン化が高度に制御されることが明らかとなった（最高 94% ee）。これは、アミンの共役付加反応における不斉プロトン化としては、我々の知る限り最初の例である。



3. 結 語

本研究では、遷移金属、特にパラジウム上に配位した水分子や水酸基の酸や塩基としての作用を有機合成化学的に評価した。カチオン性パラジウム錯体とβ-ケトエステルから直接キラルパラジウムエノラートが生成することを見だし、それを鍵中間体とすることでこれまで困難であった高い選択性と汎用性を示す新しい触媒的不斉反応を開拓することに成功した。マイケル反応で見いだした Pd エノラートとプロトン酸がそれぞれ反応剤を活性化するという酸—塩基協調型不斉触媒作用は、求電子剤の適用範囲を大きく広げられる可能性を示しており、今後の研究により通常のエノラートでは考えられない反応剤の組み合わせや反応パターンを実現できると考えている。触媒的不斉フッ素化やアミノ化では既存の反応を凌駕する結果を示すことに成功した。これらの反応を鍵反応とする医薬品合成への実践的な応用が次のステップであると考えている。フッ素含有化合物やβ-アミノ酸は医薬品開発において重要な化合物であり、種々の誘導体をライブラリーとして用いた生物活性化合物の創製が期待される。しかしながら、3年間という限られた研究期間で検討できた反応や基質は限られたものであり、これらの成功例も一般性という観点からみれば端緒を切ったにすぎない。今後、基質適用範囲を拡大するために新しい触媒の設計を含めて更なる研究が必要不可欠であると考えている。

これまでに行ってきた研究を通じて、遷移金属上に配位した水分子を活用することにより、既存の塩基性条件下でのエノラートの化学とは異なる特徴を持った様々な反応の開発が可能であるところを示すことができた。遷移金属と水の共同作業による中性条件あるいは弱酸性

という温和な条件下で行うことができるエノラート生成法は、副反応が心配される複雑な化合物への適用や複数のカルボニル基が存在するような系での位置選択的な反応へと発展することも可能であろうと考えている。今後も、本研究で確立したコンセプトをベースにした新規反応の開発や展開に関する研究を継続していきたい。

4. 謝 辞

本研究は、科学技術振興事業団（現 機構）さきがけ研究「合成と制御」領域の支援のもとで行われたものである。村井領域総括をはじめとするアドバイザーの先生方の有益な御助言、領域事務所の方々の多大なるご支援に深く感謝致します。また、本研究は濱島義隆博士を中心に、グループメンバーである染井秀徳博士、諸橋直弥博士、László Tamás 博士ならびに大学院生、学生のみなさんと一緒に行ってきたものであり、共同研究者の方々に心から感謝致します。

5. 研究業績

【出願特許】

- 1) 光学活性フッ素化合物の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆

特願 2002-167944 (平成 14. 6. 7. 出願)

特開 2004-10555 (平成 16. 1. 15. 公開)

- 2) 光学活性 β -アミノ酸の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆

特願 2003-295599 (平成 15. 8. 19. 出願)

国際出願番号 : PCT/JP2004/012156 (出願日 2004. 8. 18.).

【発表論文等】

- 1) Direct Generation of Nucleophilic Chiral Palladium Enolate from 1,3-Dicarbonyl Compounds: Catalytic Enantioselective Michael Reaction with Enones. Yoshitaka Hamashima, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11240-11241 (2002).
- 2) An Efficient Enantioselective Fluorination of Various β -Ketoesters Catalyzed by

Chiral Palladium Complexes. Yoshitaka Hamashima, Kenji Yagi, Hisashi Takano, László Tamás, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14530-14531 (2002).

- 3) Immobilization and Reuse of Pd Complexes in Ionic Liquid: Efficient Catalytic Asymmetric Fluorination and Michael Reactions with β -Ketoesters. Yoshitaka Hamashima, Hisashi Takano, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **5**, 3225-3228 (2003).
- 4) Amine-salt-controlled, Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Various Amines and Asymmetric Protonation. Yoshitaka Hamashima, Hidenori Somei, Yuta Shimura, Toshihiro Tamura, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **6**, 1861-1864 (2004).
- 5) Catalytic Asymmetric Addition of β -Ketoesters to Various Imines Using Chiral Pd Complexes. Yoshitaka Hamashima, Naoki Sasamoto, Daido Hotta, Hidenori Somei, Natsuko Umebayashi, and Mikiko Sodeoka, submitted.
- 6) Development of Catalytic Asymmetric Reactions via Chiral Palladium Enolates. Yoshitaka Hamashima and Mikiko Sodeoka. *Chemical Record*, 231-242 (2004).
- 7) Development of Catalytic Enantioselective Reactions via Palladium Enolates as Key Intermediates. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, accepted (2004).
- 8) Fluorine in the Life Sciences. 袖岡幹子, ファルマシア, **39**, 1205 (2003).
- 9) エナンチオ選択的フッ素化反応の新展開. 濱島義隆, 袖岡幹子, ファルマシア, **40**, 507-511. (2004).

【著書】

- 1) Asymmetric Reactions Catalyzed by Chiral Palladium Aqua and Hydroxo Complexes. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima in "My Favorite Organic Synthesis - The 60th Anniversary of the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan", The Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 192-193 (2002).
出版:「有機合成創造の軌跡 126 のマイルストーン」有機合成化学協会編、化学同人.
- 2) Mannich 反応 「有機合成のための触媒反応 103」92-93 (2004) 檜山為次郎・野崎京子編、東京化学同人.

【国際会議等招待講演】

- 1) "Catalytic Asymmetric Reactions via Palladium Enolates" Mikiko Sodeoka, Singapore International Chemical Conference (SICC-2), Frontiers in Chemical Design and Synthesis, (Invited Speaker) Singapore, 2001. 12. 18-20.
- 2) "Palladium Aqua or Hydroxo Complex as a Unique Chiral Catalyst" Mikiko Sodeoka, the 2002 Gordon Research Conference on Stereochemistry, (Invited Speaker) Salve Regina University, Newport, Rhode Island, USA, 2002. 6. 9-14.
- 3) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA, 2002. 6. 14.
- 4) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, 9th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS-IX) (Plenary Lecture) Namur, Belgium, 2002. 7. 8-12.
- 5) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, The First Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Chemists (日中若手有機化学者シンポジウム) 上海, 中国, 2002. 9. 16-20.
- 6) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry." Mikiko Sodeoka, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland, 2003. 7. 4.
- 7) "Acid-Base Catalysis Using Chiral Palladium Complexes" Mikiko Sodeoka, the 2004 Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes (Invited Speaker), Roger Williams University, Providence, Rhode Island, USA, 2004. 7. 18-23.

【国内招待講演など (一部)】

- 1) "パラジウムと水の共同作業で光学活性分子をつくる" 袖岡幹子 学術振興事業団第8回基礎研究報告会 シンポジウム「ナノケミストリーの実現を目指して」一分子・原子の反応制御ー (東京) 2003. 2. 7.
- 2) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第20回有機合成化学夏期大学, 2003. 7. 23-25.
- 3) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第25回有機化学コロキウム (日本化学会東北支部主催) (東北大学) 2003. 9. 19.

- 4) “パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発” 袖岡幹子 第 84 回日本化学会春季年会 (日本化学会学術賞受賞講演) (関西学院大学) 2004. 3. 26-29.
- 5) “パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応” 袖岡幹子 有機合成化学ミニシンポジウム (有機合成化学協会関東支部主催) (東工大) 2004. 9. 18.

【一般学会発表(一部)】

- 1) “カチオン性パラジウム水和錯体を用いた触媒的不斉マイケル反応の開発” 濱島義隆、堀田大道、袖岡幹子 日本薬学会第 122 年会 (ポスター) 2002. 3. 26-28.
- 2) “パラジウムエノラートの触媒的生成を鍵とする 1, 3-ジカルボニル化合物の不斉マイケル反応とフッ素化反応の開発” 濱島義隆、堀田大道、高野久、袖岡幹子 第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム (口頭発表) 2002. 11. 5-6.
- 3) “パラジウムに配位した水を活用する酸・塩基共存型不斉触媒反応の開発” 濱島義隆、袖岡幹子 日本薬学会第 123 年会 (依頼講演) 2003. 3. 27-29.
- 4) “パラジウムエノラートの生成を鍵とする炭素-炭素結合形成反応の開発” 堀田大道、濱島義隆、袖岡幹子 日本薬学会第 123 年会 (ポスター) 2003. 3. 27-29.
- 5) “パラジウム錯体を用いた触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発” 福地功、濱島義隆、袖岡幹子 日本薬学会第 123 年会 (ポスター) 2003. 3. 27-29.
- 6) “パラジウム錯体を用いた β -ケトエステルの触媒的不斉フッ素化反応の開発” 高野久、濱島義隆、László Tamás、袖岡幹子 日本薬学会第 123 年会 (ポスター) 2003. 3. 27-29.
- 7) “オキシインドール類の触媒的不斉フッ素化” László Tamás、濱島義隆、高野久、袖岡幹子 日本薬学会第 123 年会 (ポスター) 2003. 3. 27-29.
- 8) “An Efficient Enantioselective Fluorination Catalyzed by Chiral Palladium Complexes” Mikiko Sodeoka, Yoshitaka Hamashima, Kenji Yagi, Hisashi Takano, László Tamás. Fluorine in the Life Sciences International Symposium (oral + poster) Bürgenstock (Switzerland) 2003. 7. 6-9.
- 9) “活性メチレン化合物のパラジウム錯体によるエノラート生成：触媒的不斉マイケル反応とフッ素化反応の開発” 濱島義隆、堀田大道、高野久、志村雄太、袖岡幹子 第 50 回有機金属化学討論会 (口頭発表) 2003. 9. 30.
- 10) “パラジウム錯体を用いた触媒的不斉フッ素化反応の開発” 高野久、濱島義隆、志村雄太、袖岡幹子 第 42 回日本薬学会東北支部大会 (口頭発表) 2003. 10. 19.

- 11) "パラジウム錯体を用いた 1,3-ジカルボニル化合物の触媒的不斉 Mannich 型反応の開発" 笹本直樹、濱島義隆、染井秀徳、袖岡幹子 第 42 回日本薬学会東北支部大会 (口頭発表) 2003. 10. 19.
- 12) "オキシインドール類の触媒的不斉フッ素化反応の開発" 志村雄太、濱島義隆、高野久、袖岡幹子 平成 15 年度化学系 9 学協会連合東北大会 (ポスター) 2003. 10. 12.
- 13) "キラル Pd 錯体を用いた活性メチレン化合物の触媒的不斉フッ素化反応" 濱島義隆、高野久、志村雄太、袖岡幹子 第 84 回有機合成シンポジウム (口頭発表) 2003. 11. 17.
- 14) "アミン塩と Pd 錯体の性質を利用するアミンの触媒的不斉 1,4 付加反応の開発" 濱島義隆、染井秀徳、志村雄太、袖岡幹子 日本化学会第 84 春季年会 (口頭発表) 2004. 3. 26-29.
- 15) "パラジウム錯体を用いた β -ケトエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応の開発" 笹本直樹、染井秀徳、濱島義隆、袖岡幹子 日本化学会第 84 春季年会 (口頭発表) 2004. 3. 26-29.
- 16) "Pd 錯体とアミン塩を用いた効率的な触媒的不斉 aza-Michael 反応の開発" 志村雄太、染井秀徳、濱島義隆、袖岡幹子 日本薬学会第 124 年会 (ポスター) 2004. 3. 29. -31.
- 17) "Pd 錯体を用いた触媒的不斉 Mannich 型反応の開発" 染井秀徳、笹本直樹、濱島義隆、袖岡幹子 日本薬学会第 124 年会 (ポスター) 2004. 3. 29-31.
- 18) "An Efficient Enantioselective Fluorination Catalyzed by Chiral Palladium Complexes" Yoshitaka Hamashima, Kenji Yagi, Hisashi Takano, Yuta, Shimura, László Tamás, and Mikiko Sodeoka. IUPAC-ICOS-15 (Fifteenth International Conference on Organic Synthesis) (Poster), Nagoya, August 1-6, 2004.
- 19) "パラジウム錯体を用いた酸・塩基協同型不斉触媒反応の開発" 濱島義隆 化学系学協会東北大会 第 26 回有機化学コロキウム (依頼講演) 2004. 9. 17.
- 20) "アミン塩を鍵とする Pd 触媒を用いた不斉 aza-Michael 反応および不斉プロトン化反応の開発" 染井秀徳、志村雄太、田村俊裕、濱島義隆、袖岡幹子 第 17 回基礎有機化学連合討論会 (口頭発表) 2004. 9. 24.
- 21) "アミン塩と Pd 錯体を利用するアミンの触媒的不斉付加反応および不斉プロトン化反応の開発" 濱島義隆、染井秀徳、志村雄太、田村俊裕、袖岡幹子 第 30 回反応と合成の進歩シンポジウム (口頭発表) 2004. 10. 20.
- 22) "Pd 錯体とアミン塩を用いた効率的な触媒的不斉 aza-Michael 反応の開発" 志村雄太、染井秀徳、濱島義隆、袖岡幹子 第 43 回日本薬学会東北支部大会 (口頭発表) 2004. 10. 24.



袖岡幹子 Mikiko SODEOKA, Ph. D.

東北大学多元物質科学研究所教授，理化学研究所主任研究員（兼務）1983年千葉大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。（財）相模中央化学研究所、北海道大学薬学部、ハーバード大学をへて、92年東京大学薬学部助手。96年（財）相模中央化学研究所副主任研究員。同主任研究員をへて、99年東京大学分子細胞生物学研究所助教授。2000年より東北大学教授。現在にいたる。2004年より理化学研究所主任研究員兼務。

Synthesis of Optically Active Molecules by Cooperative Action of Palladium and Water Molecule

- Reactions Catalyzed by Transition Metal Aqua Complexes -

Mikiko SODEOKA

It is known that water molecules coordinating to transition metals show a Brønsted acidity, and a transition metal hydroxo complex can be easily formed after losing a proton. Such functions of metal-water complexes are sometimes involved in enzymatic reactions for mild activation of substrates. Although a role of hydroxo ligand in transmetallation has been suggested in several reactions, the nature of the ligand as a Brønsted base has been rarely investigated. In this project, we evaluated a basic character of hydroxo ligand on the transition metal complex, in particular, palladium, and its applications to catalytic asymmetric reactions were investigated.

As we expected, the binuclear Pd μ -hydroxo complex reacted with active methine compounds to give a chiral palladium enolate directly. While investigating the reactivity of this enolate, we found a novel Brønsted acid-base cooperative catalysis. A Brønsted base (Pd-OH complexes) and a Brønsted acid are generated from the Pd aqua complex simultaneously, and activate a nucleophile and an electrophile respectively. Such dual activation enables efficient and selective reactions under very mild conditions. Based on such unique property of the Pd complexes, several useful reactions were developed. Using the chiral Pd enolates as key intermediates, highly enantioselective, catalytic Michael reaction and Mannich-type reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with broad generality were successfully demonstrated. We also applied our Pd enolate chemistry to the electrophilic fluorination reaction. In our system, not only β -ketoesters but also oxindole derivatives were converted to the desired fluorinated products in a highly enantioselective manner. Furthermore, we found that combined use of amine salts and the Pd μ -hydroxo complex can control undesired reactivity of free amines, and a highly enantioselective conjugate addition of amines became feasible. These reactions were also applied to the synthesis of biologically active compounds. Explorative research on the Pd enolate generated under non-basic conditions would lead to development of novel reactions, which is difficult to achieve under ordinary basic conditions.