

Pd 錯体による酸/塩基反応を鍵とする触媒的不斉反応の開発

濱島 義隆

Acid-base Catalysis of Chiral Pd Complexes: Development of Novel Asymmetric Reactions

Yoshitaka HAMASHIMA

*Institute of Multidisciplinary Research for Advanced Materials (IMRAM), Tohoku University,
2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577, Japan*

(Received June 8, 2005)

Using a unique character of the chiral palladium complexes **1** and **2**, several types of novel catalytic asymmetric reactions have been developed. In contrast to the conventional Pd(0)-catalyzed reactions, these complexes function as an acid-base catalyst. Thus active methine compounds were activated to form chiral palladium enolates, which underwent the enantioselective Michael reaction and Mannich-type reaction with up to 99% ee. Interestingly, these palladium enolates acted cooperatively with a strong protic acid activating the electrophiles, formed concomitantly during the formation of the enolates, whereby the C-C bond-forming reaction was promoted. In addition, this palladium enolate chemistry was also applicable to the electrophilic asymmetric fluorination reactions, and thus various carbonyl compounds including β -ketoesters, β -ketophosphonates, and oxindoles were fluorinated in a highly enantioselective manner (up to 98% ee). It is advantageous that these reactions were carried out in environmentally friendly alcoholic solvents such as ethanol, and exclusion of air and moisture is not necessary.

Key words—acid-base catalysis; palladium enolate; asymmetric reaction; C-C bond forming reaction; fluorination

1. はじめに

カルボニル化合物の金属エノラートは、様々な求電子剤との反応に適用できる汎用性の高い求核剤の1つであり、有機合成化学においてなくてはならない存在である。¹⁾ 通常用いられる金属エノラートは、アルカリ金属やアルカリ土類金属を対カチオンとする求核性の高いエノラートである。一方、われわれは穏やかな反応性を示すエノラートとして後周期遷移金属（特にパラジウム）を対カチオンとするエノラートに注目している。後周期遷移金属の電気陰性度はアルカリ金属と比べかなり大きく、エノラートの分極の程度は小さいと予想される。したがって、Pd エノラートは温和な反応性を示し、アルカリ金属エノラートの場合に必要とされる厳密な無水・低温条件を必要としない可能性がある。

Pd エノラートを中間体とする反応に関しては、

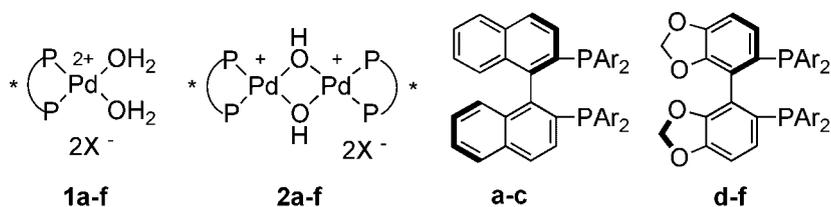
多重結合への挿入反応やカップリング反応を中心として研究が行われている。²⁾ 一方、その求核反応の研究はとても限られている。^{3,4)} その1つが、光学活性パラジウム錯体 **1** 及び **2** を用いた触媒的不斉アルドール反応及びマンニヒ型反応である (Fig. 1) (Scheme 1).^{5,6)}

これらの反応では光学活性な Pd エノラート **1** が重要鍵中間体であり、それは系内で生成する PdOH 錯体 (**3**) とシリルエノラート **4** とのトランスメタル化により生成する。この Pd エノラートは先の期待通り、含水溶媒中、室温において求電子剤と反応し、高い不斉収率で目的物を与えた。このエノラート生成ではパラジウム上の水酸基は求核剤として作用するが、**3** がルイス酸性とブレンステッド塩基性を兼備していると考え、カルボニル化合物の α -水素を直接引き抜くと期待できる (Scheme 2)。いくつかの反応において遷移金属上の水酸基がトランスメタル化を促進すると提唱されているが、^{7,8)} ブレンステッド塩基としての作用は錯体化学において数例報告されている程度である。⁹⁻¹¹⁾ そこで筆者は、カルボニル化合物からの直接的な Pd エ

東北大学多元物質科学研究所 (〒980-8577 仙台市青葉区片平 2-1-1)

e-mail: yhamashi@tagen.tohoku.ac.jp

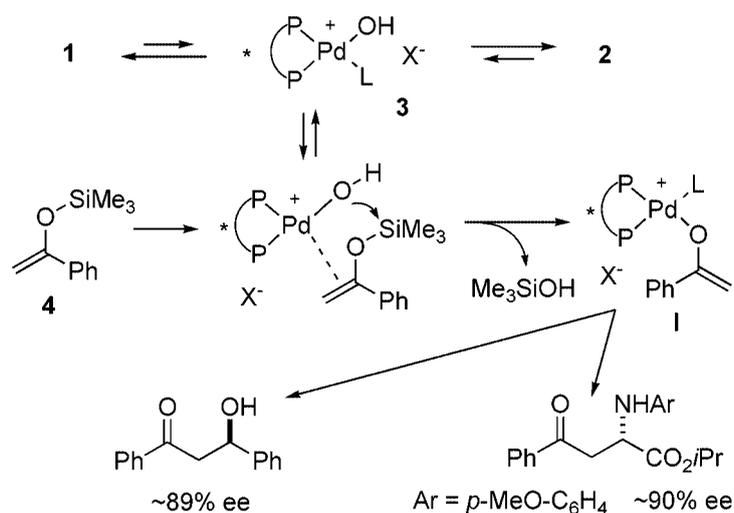
本総説は、平成 16 年度日本薬学会東北支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



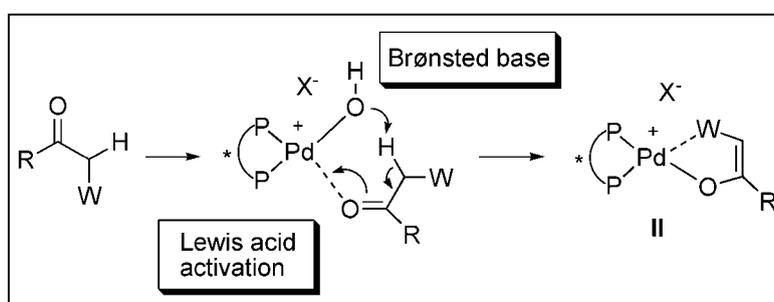
X = TfO or BF₄, TfO = trifluoromethanesulfonate.

- a: Ar = Ph: (*R*)-BINAP
 b: Ar = 4-Me-C₆H₄: (*R*)-Tol-BINAP
 c: Ar = 3,5-dimethylphenyl: (*R*)-DM-BINAP
 d: Ar = Ph: (*R*)-SEGPPOS
 e: Ar = 3,5-dimethylphenyl: (*R*)-DM-SEGPPOS
 f: Ar = 3,5-di(*tert*-butyl)-4-methoxyphenyl: (*R*)-DTBM-SEGPPOS

Fig. 1. Chiral Pd Complexes 1 and 2



Scheme 1. Formation of Chiral Palladium Enolate



Scheme 2. Direct Formation of Chiral Palladium Enolate from Acidic Carbon Pronucleophiles

ノラートの生成とそれを用いた不斉反応の開発を計画した。パラジウムに配位した水酸基の塩基性は弱いと予想されるが、電子吸引性基によって活性化されたカルボニル化合物は十分に活性化が可能である

と考えた。また、基質が2座配位子としてパラジウムに配位できれば、エノラート生成は促進されると期待した。このエノラートは通常のエノラートとは異なり、酸性又は中性条件下で生成するエノラート

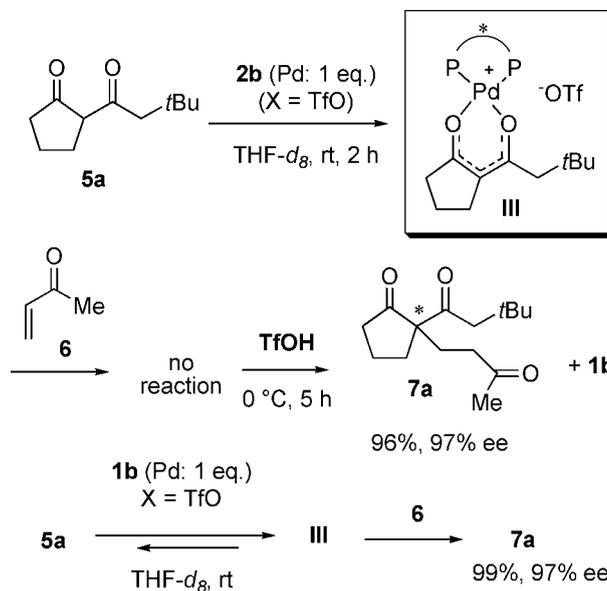
であり、塩基性エノラートとは異なる反応性を示すと期待される。本総説では、Pd 錯体の穏やかな酸—塩基性を利用した不斉反応の開発に関して、活性メチレン及びメチン化合物の Pd エノラートの生成とその反応を中心に纏めた。

2. 活性メチン化合物からの光学活性パラジウムエノラートの生成

2-1. 触媒的不斉マイケル反応^{12,13)}

活性メチレン化合物を求核剤とする触媒的不斉マイケル反応は重要な反応であり、マイケル受容体側に不斉を誘起する反応は数多く報告されている。¹⁴⁾ 一方、マイケル供与体側に不斉を誘起する反応は、不斉 4 級炭素構築法として有用であるにも係わらずその成功例は極めて限定されており、基質一般性に優れた反応の開発は課題として残されていた。¹⁵⁾ さらに、塩基性条件下では不安定な 1,3-ジケトン¹⁶⁾ を求核剤すると不斉反応の例は全くなく、これらにも適用できる温和な触媒反応の開発が必要であった。

そこでまず、1,3-ジケトン **5a** をモデル化合物として用い、パラジウム上の水酸基が塩基として作用するかを検証した。**5a** を 0.5 当量の Pd 錯体 **2b** と混合しその反応の様子を ¹H NMR で追跡したところ、Scheme 3 に示すように **2b** と **5a** の反応は重 THF 中室温において円滑に進行し、Pd エノラート **III** が生成した。この溶液の ESI 質量分析を行ったところ、親ピークとして $[\text{III-TfO}]^+$ が観察され **III** の存在が確認された。次に、このエノラートに 2 当量のメチルビニルケトン **6** を反応させたが、残念ながら全く反応は進行しなかった。これは平面 4 配位型の Pd エノラートが安定であり、かつパラジウムが配位飽和であるためエノン¹⁷⁾ を活性化できなかったためと考えられる。しかしながら興味深いことに、**6** を活性化する目的で 1 当量のトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を加えたところ、反応は 0°C において円滑に進行した。目的物 **7a** は高収率で得られ、その不斉収率は 97% であった。反応終了後の反応溶液の ¹H NMR を観察したところ、Pd 錯体 **2b** は完全に **1b** に変化していることが分かった。そこで **1b** を用いて先と同様の NMR 実験を行ったところ、**1b** と **5a** の反応は **III** との平衡に達したが、同じ Pd エノラートが生成していることが確認された。Pd 錯体 **1** を用いた場合エノラート **III** の生成に伴い TfOH が同時に放出されるため、こ

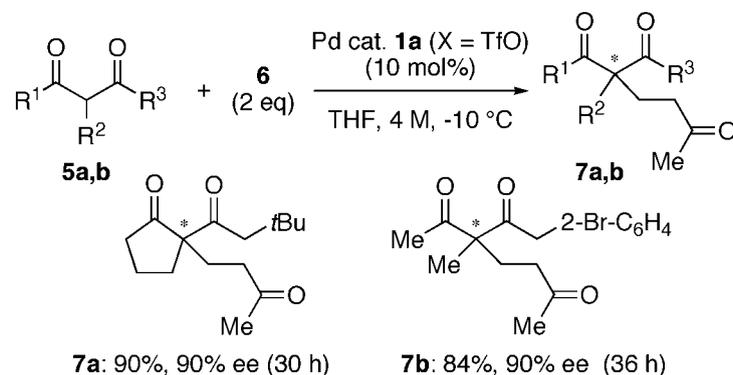


Scheme 3. NMR Experiments on Formation of the Pd Enolate

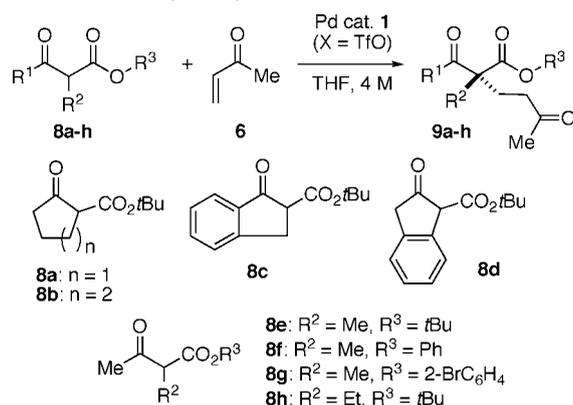
の反応溶液に **6** を加えるとマイケル反応はプロトン酸を加えることなく円滑に進行し、**2b** + TfOH の場合と同様に **7a** が高選択的に得られた (99%, 97% ee)。これらの結果は、われわれの仮説通りパラジウムに配位した水酸基が塩基として作用し、キラル Pd エノラートが鍵中間体として生成していることを示している。この Pd エノラートの求核性は不十分であったが、エノラートに伴って生成した TfOH がエノン¹⁸⁾ を活性化することで反応が進行したと考えられる。このように強酸である TfOH が本来塩基性を示す Pd エノラートと協力して炭素—炭素結合形成反応を促進するという反応機構は極めて興味深い。このように Pd 錯体 **1** は基質を活性化する塩基としての作用とブレンステッド酸を放出する役割を同時に担う酸—塩基触媒と捉えることができる。

Scheme 4 に示すように本マイケル反応は触媒的にも進行し、環状及び鎖状の 1,3-ジケトン **5** に対して最高 90% ee で目的物が得られた。対照的に、通常の塩基性条件 (アミン、水酸化アンモニウム、アルコキシドなど) を用いて反応を行うと低温でも複雑な混合物が生成し、目的とするトリケトン体は得られなかった。

本マイケル反応は、 β -ケトエステル **8** にも適用できた。Table 1 に示すように、環状及び鎖状の基質に対して高いエナンチオ選択性で反応が進行した (65—94% ee) (entries 1—8)。高い不斉誘起にはエ



Scheme 4. Catalytic Asymmetric Michael Reaction of 1,3-Diketones

Table 1. Enantioselective Michael Reaction of Various β -Ketoesters Catalyzed by **1**

Entry	8	1 (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Product	Yield (%)	ee (%)	Conf.
1	8a	1b (5)	-20	24	9a	92	92	<i>R</i>
2	8b	1a (5)	0	72	9b	92	90	<i>R</i>
3 ^{a)}	8c	1b (10)	-20	48	9c	88	89	<i>S</i>
4	8d	1b (10)	0	66	9d	58	71	—
5	8e	1a (10)	0	72	9e	88	90	—
6	8f	1b (10)	0	72	9f	69	93	<i>R</i>
7	8g	1a (10)	0	36	9g	82	94	—
8	8h	1a (10)	rt	1 w	9h	41	65	—
9	8a	1a (2)	-20	40	9a	93	93	<i>R</i>

a) 1 M **8c**.

エステル部位の嵩高さ (*t*Bu, Ar) が重要であり, Me エステルや Et エステルを用いたところ大幅な選択性の低下がみられた. 触媒量を低下させることも可能であり, 2 mol% の触媒量でも問題なく反応は進行した (entry 9).

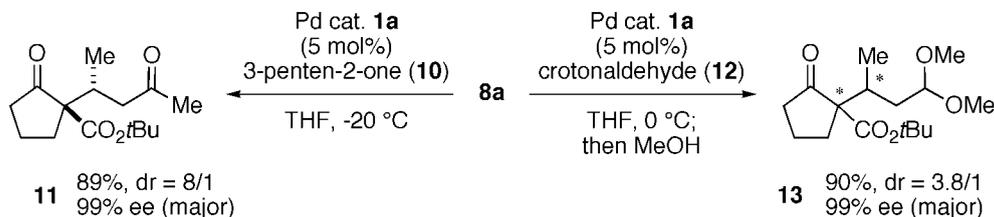
また, 求電子剤の方も広い一般性を示すことが明らかになった. 例えば, β 位に置換基を有するエノン **10** を用いた場合, 優れたエナンチオ選択性でマイケル付加体 **11** が得られた (—99% ee) (Scheme 5). さらに, 反応条件が穏やかである点を踏まえて

不安定な α,β -不飽和アルデヒド **12** を用いたところ, 反応は円滑に進行し対応するジメチルアセタール体 **13** を高収率, 高エナンチオ選択的に得ることができた (90%, 99% ee). この手法によって立体的に混雑した 3 級—4 級連続不斉点を一気に構築することができた.

本マイケル反応でみられる高いエナンチオ選択性は, 高度に制御された Pd エノラートに起因しており, Fig. 2 に示す遷移状態を経て反応が進行していると考えられる. すなわち, 嵩高いエステル部位がエノラートの *si* 面に位置するため, プロトン酸によって活性化された求電子剤はエノラートの *re* 面から選択的に反応したと考えられる. その際, 求電子剤の β 位の置換基は立体的に有利な方向を向きつつ反応すると考えられ, これは X 線構造解析を基に決定した **11** の相対配置と一致する. 以上のように, Pd 錯体を用いることによりこれまでない基質一般性を示す効率的な触媒的不斉マイケル反応を開発できた. 現在, ジアステレオ選択性の改善や反応性の向上を目指した検討を行っている.

2-2. β -ケトエステルを求核剤とする触媒的不斉マンニヒ型反応¹⁶⁾ 上記マイケル反応で明らかとなった Pd エノラートとプロトン酸の共同作業は, プロトン酸によって強く活性化されるイミンへの付加反応, すなわちマンニヒ型反応に適していると考えられる. そこで, α 位に不斉 4 級炭素を持ち高度に官能基化された β -アミノ酸誘導体を合成する方法として β -ケトエステルのマンニヒ型反応を検討した.^{17,18)}

まず, 脱保護容易な窒素置換基を有するイミンとして *N-p*-メトキシフェニル-イミノエステル **14a**



Scheme 5. Diastereo- and Enantioselective Michael Reaction

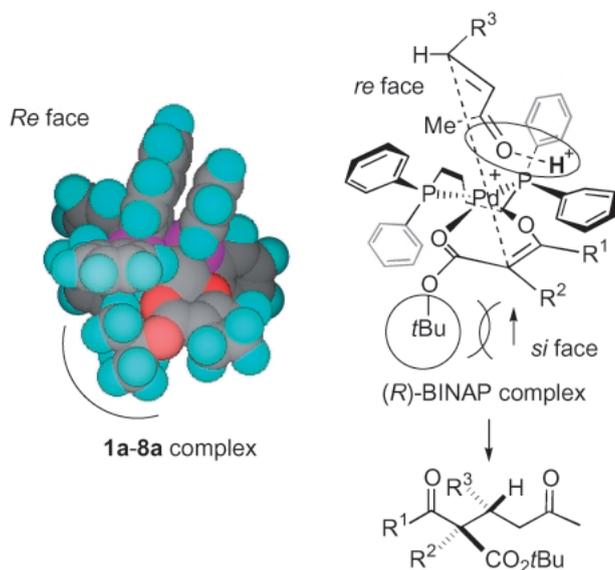


Fig. 2. Working Hypothesis for the Transition State Model

を選び **8a** との反応を行った (Table 2, entry 1). プロトン酸によってイミンが強力に活性化されたためと考えられるが、マイケル反応に比べ格段に大きい速度で反応は進行した。Pd 錯体 **1b** を 5 mol% 用いて反応を行ったところ 4 時間で反応は終了し、マンニッチ成績体 **17aa** が収率 96%, 不斉収率 97% (major) で得られた。一方、エノラートの生成に伴ってプロトン酸を放出しない **2a** を触媒として用いた場合、反応は極めて遅く生成物のエナンチオ選択性も大幅に低下した (entry 2)。このようにマンニッチ反応においてもプロトン酸が必要であり、エノラートとプロトン酸の共同作業が成立している。さらに、本反応は高活性なイミノエステルに限らず単純なアルデヒド由来のイミンにも適用できた (entries 3–9)。N-Boc イミン **15** や N-Ts イミン **16** を用いたところ環状及び鎖状の β -ケトエステルともに円滑に反応し、良好なジアステレオ選択性 (up to 96/4) と高いエナンチオ選択性 (up to 99%

ee) で対応するマンニッチ成績体 **18** 及び **19** を得ることができた。プロトン酸そのものがマンニッチ反応の触媒として知られているが、われわれの反応は極めて選択的に進行する。これは 2 つの反応剤の二重活性化に起因していると考えられる。

3. 触媒的不斉フッ素化反応への展開

3-1. β -ケトエステルや β -ケトホスホン酸エステルのフッ素化^{19–22)} 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。そのため不斉炭素中心にフッ素を持つ化合物の合成法の開発は重要であり、既にキラル補助基を用いたジアステレオ選択的なフッ素化やキラルフッ素化剤を用いたエナンチオ選択的フッ素化が開発されてきた。²³⁾ しかしながら、触媒的不斉フッ素化反応に関してはわれわれが研究を始める前に 2 報が報告されていただけであり、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。^{24,25)} そこで、上記のパラジウムエノラートの化学を用いて触媒的不斉フッ素化反応の開発に着手した。

まず、求電子的フッ素化剤を検討したところ N-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI) **20** が適していることが分かり、THF 中 5 mol% の Pd 触媒 **1a** 存在下、5 員環の β -ケトエステル **8a** のフッ素化を行ったところ、収率 72%, 不斉収率 79% ee で目的物 **21a** が得られた (Table 3, entry 1)。このフッ素化を塩基性条件下で行うとすると、反応の進行に伴って酸性化合物であるスルホンイミドが共生成するため化学量論量の塩基が必要である。一方、Pd 錯体によるエノラート生成は酸性条件下で起こるため、錯体は失活せずに反応は触媒的に進行する。さらにエナンチオ選択性を向上すべく、様々なリン配位子を検討した。その結果、嵩高い配位子を持つ錯体 **1c** と **1f** を用いたところ選択性の改善がみられた (entries 2 and 3)。興味深いことに、マイケ

Table 2. Catalytic Enantioselective Mannich-type Reactions of β -Ketoesters

$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CO}_2\text{tBu} + \text{N}^{\text{P}}=\text{C}(\text{R}^3)-\text{H} \xrightarrow[\text{THF, 1 M}]{\text{Pd cat. (X = TfO)}} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^3)(\text{NHP})-\text{CO}_2\text{tBu}$

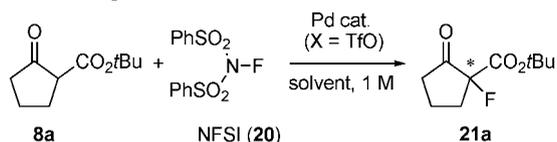
8 **14-16** **17-19**

$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{H})-\text{N}^{\text{PMP}}-\text{H}$ **14a** $\text{R}^3-\text{C}(\text{H})=\text{N}^{\text{Boc}}$ **15a: R³ = Ph**
15b: R³ = 2-MeC₆H₄
15c: R³ = 2-furyl $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^{\text{Ts}}$ **16a**

PMP = *p*-MeOC₆H₄

Entry	Cat. (mol%)	8	Imine	Product	Temp.	Time (h)	Yield (%)	dr ^{a)}	ee ^{b)}
1	1b (5)	8a	14a	17aa	0°C	4	96	87/13	97/91
2 ^{c)}	2a (2.5)	8a	14a	17aa	0°C	48	23	87/13	2/10
3	1a (2.5)	8a	15a	18aa	0°C	5	93	88/12	99/97
4 ^{d)}	1d (2.5)	8e	15a	18ea	rt	4	84	86/14	98/95
5	1a (2.5)	8a	15b	18ab	0°C	5	74	93/7	94/− ^{e)}
6 ^{d)}	1a (2.5)	8e	15b	18eb	rt	9	87	96/4	98/− ^{e)}
7	1a (2.5)	8a	15c	18ac	0°C	2	75	>95/5	86/− ^{e)}
8 ^{d)}	1a (2.5)	8e	15c	18ec	rt	3	71	82/18	96/99
9 ^{f)}	1d (1)	8a	16a	19aa	−20°C	24	88	90/10	99/99

a) Major/Minor. Determined by ¹H NMR of the crude products. *b)* Major/Minor. *c)* 5 mol% to Pd. *d)* The imine (3 eq.) was used. *e)* Not determined. *f)* 0.25 M.

Table 3. Optimization of the Fluorination Reaction of **8a**

Entry	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	1a (5)	THF	−20	12	72	79
2	1c (5)	THF	−20	39	99	88
3	1f (5)	THF	0	72	89	90
4	2f (2.5)	THF	10	48	83	92
5	2f (2.5)	acetone	10	48	93	92
6	2f (2.5)	EtOH	20	18	73	92
7	2f (2.5)	<i>i</i> PrOH	20	18	90	92

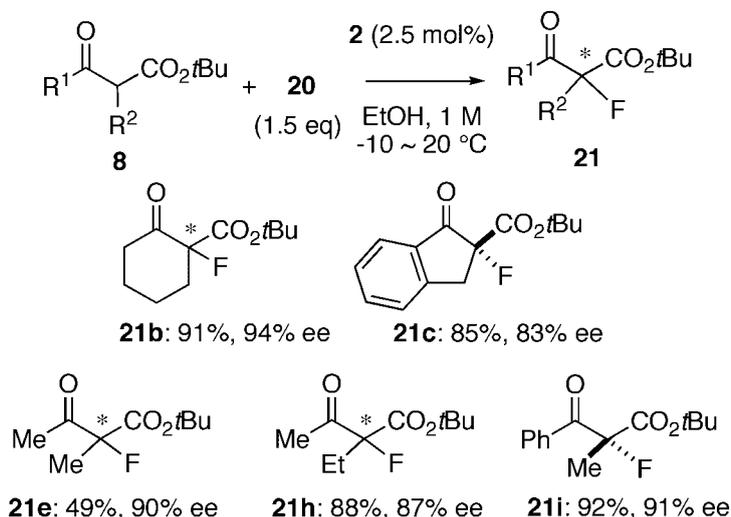
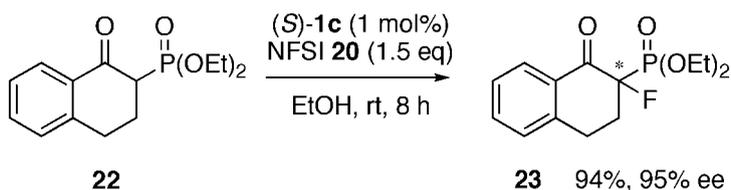
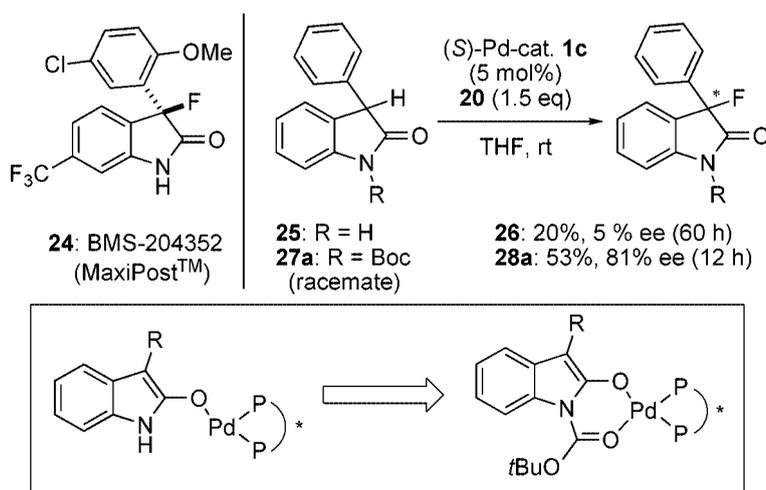
ル反応やマンニッヒ型反応では反応性を示さなかった Pd (μ -OH) 錯体 **2f** を用いた場合も反応は円滑に進行し、92%と最も高い不斉収率で目的物が得られた。これは、NFSI の求電子性がエノンやイミンに比べて高いためだと考えられる。さらなる検討の結果、極性溶媒が反応の加速に効果的であることが分かり、アルコールを溶媒としたところ反応時間が THF 中での 48 時間から 18 時間に短縮された。特に後述する **21i** の場合、THF 中では 270 時間後でも収率が 60% 程度であるのに対して、エタノールの場合 48 時間で完結した。これは、NMR 実験の

結果などからエノラート生成が加速されたためだと考えている。

次に最適化条件を用いて本反応の基質一般性を検討した。基質の性質に応じて **2c** 又は **2f** を使い分けることで様々な β -ケトエステルのフッ素化が高エナンチオ選択的に進行した (Scheme 6)。得られた生成物の絶対配置は既知物質との比較によって決定したが、これは先述の Pd エノラートから予想されるものと一致した。強調すべき点は、本反応が水や空気に対する注意を全く必要としない点である。そのため未蒸留のエタノールを使うことができ、スケールアップも容易である。また、フッ素化された生成物 **21** は立体選択的に対応する β -ヒドロキシ又は β -アミノ酸誘導体へと変換することにも成功している。これらは生物活性化合物や天然物の基本骨格のフッ素化体として今後の医薬化学的な応用が期待される。

さらに、 β -ケトホスホン酸エステル **22** のフッ素化も行うことができた。詳細は省略するが、フッ素化ホスホン酸エステルを最高 98% ee で得ることができた。Scheme 7 には 1 mol% の触媒量で行った例を示す。現在、**23** から誘導されるフッ素化ホスホン酸を用いてタンパク質脱リン酸化酵素の阻害剤の開発を検討中である。

3-2. オキシンドール誘導体のフッ素化²⁶⁾ こ

Scheme 6. Enantioselective Fluorination of Various β -KetoestersScheme 7. Catalytic Enantioselective Fluorination of β -Ketophosphate

Scheme 8. Initial Studies on the Fluorination of Oxindoles

のような知見を基に、次にオキシンドールのフッ素化を検討した。オキシンドール骨格を有する化合物は天然に数多く存在し、その多くが有用な生物活性を示すことが知られている。さらにオキシンドールの3位の水酸基をフッ素に置換することで薬効が改善された例を医薬品候補の中にもみることができ、

BMS204352 (**24**) (Scheme 8) は脳卒中治療薬として現在第 III 相臨床試験実施中の化合物である。²⁷⁾ このようにオキシンドールの3位フッ素化体の効率的な不斉合成法の開発は医薬化学研究において意義深い。

そこで、まず β -ケトエステルの際の最適化条

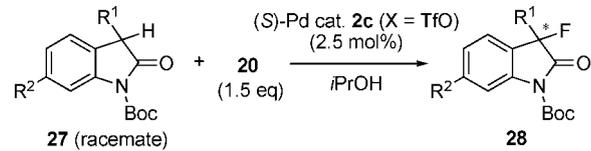
件を用いてオキシンドール **25** のフッ素化反応を行った (Scheme 8). しかしながら, 反応は遅く不斉収率もわずか 5% に過ぎなかった. その理由を基質が単座配位型であるためだと考えた. そこで, 2 座配位型のエノラート生成を実現するためにオキシンドールの窒素を *t*-butylcarbonyl (Boc) 基で保護した基質 **27a** を新たに設定した. **1c** を触媒として反応を行ったところ **27a** は消失し **28a** を 81% ee で得ることができた. さらなる検討の結果, 2.5 mol% の Pd 触媒 **2c** 存在下, *i*PrOH を溶媒として用いることで様々なオキシンドール誘導体のフッ素化を行うことができた (Table 4). 反応は円滑に進行し, 75–96% ee という高い選択性で目的物 **28a–i** が得られた. なお, この反応を用いることで BMS 化合物 **24** の触媒的不斉合成も可能である.

さらに, 生成物のラセミ化やジフルオロ体の生成が懸念される **29** のフッ素化にも挑戦した (Scheme 9). THF 中ではモノフッ素化体 **30** が得られたが, その不斉収率はわずか 21% であった. 一方, ClCH₂CH₂Cl-MeOH の混合溶媒中で反応を行ったところ, フッ素化に続いて MeOH による加溶媒分解が起こった生成物 **31** が得られた. THF のときは対照的に, **31** の不斉収率は 93% と極めて高かった. これはモノフルオロ体 **30** のラセミ化よりも速くメタノールによる加溶媒分解が進行したためと考えられる. 原料である **29** が加溶媒分解を受けるために収率が中程度であるが, カルボニル化合物の α -モノフッ素化ができた数少ない成功例の 1 つである. フェニル酢酸誘導体は医薬品の骨格として重要であることから, この手法は対応するフッ素化体の合成法として有望だと考えられ, さらなる発展が期待される.

4. おわりに

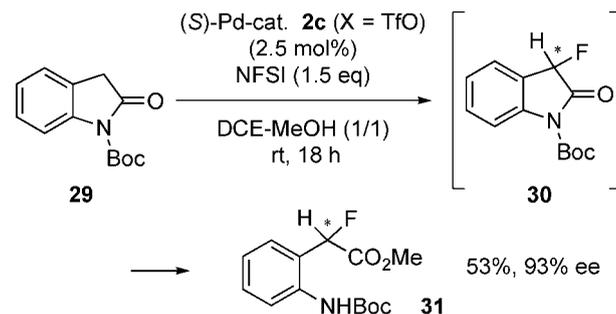
カチオン性 Pd 錯体の示す酸一塩基性を利用して, いくつかの触媒的不斉反応の開発に成功した. Pd 錯体は, 活性メチレン化合物からキラルパラジウムエノラートを生成するのに十分な塩基性を示した. このエノラートは酸性又は中性条件下で生成しており, 極めて温和な条件で反応を行うことができた. 炭素–炭素結合形成反応では, Pd エノラートとプロトン酸の共同作業という知見を見出した. フッ素化反応では酸性条件下でのエノラート生成という特徴が活かされており, 酸性化合物が共生成するに

Table 4. Catalytic Enantioselective Fluorination of Various Oxindoles



Entry	27	R ¹ /R ²	Temp.	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	27a	Ph/H	0°C	18	96	90
2	27b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ /H	rt	3	97	86
3	27b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ /H	0°C	18	92	88
4	27c	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ /H	rt	3	94	84
5 ^{a)}	27d	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ /CF ₃	rt	3	80	75
6	27e	Me/H	rt	5	86	95
7	27e	Me/H	0°C	18	85	96
8	27f	Et/H	rt	10	85	92
9	27g	CH ₂ C(O)CH ₃ /H	rt	2	85	86
10	27h	Bn/H	rt	4	72	80
11	27i	<i>i</i> -Bu/H	rt	2	85	75

a) Acetone was used as a solvent.



Scheme 9. Catalytic Enantioselective Monofluorination of **29**

も関わらず反応は触媒的に進行した. また, 今回は紙面の都合により割愛したが, 筆者らは Pd(μ -OH) 錯体 **2** とアミン塩の酸一塩基中和反応を鍵としてこれまで困難であったアミンの不斉共役反応にも成功したことを付記しておく.²⁸⁾ 本総説で述べたような酸性条件下における求核剤の活性化は特徴的であり, 現在その特徴を活かした反応の開発に取り組んでいる. さらには遷移金属の特性が, 従来の金属エノラートの反応とは異なる新反応を開発するきっかけになるのではないかと期待している.

謝辞 本研究は, 東北大学多元物質科学研究所 袖岡幹子教授の研究室で行われたものであり, ご指

導いただいた袖岡教授並びに共同研究者の皆さんに厚く御礼申し上げます。本研究の1部は、日本学術振興会若手研究(B)の補助により行われたものがあります。また、不斉リン配位子を提供していただきました高砂香料株式会社の斎藤隆夫博士に御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Mekelburger H. B., Wilcox C. S., "Comprehensive Organic Synthesis," eds. by Trost B. M., Fleming I., Heathcock C. H., Pergamon, New York, 1991, Vol. 2, Chapter 1.4.
- 2) Sodeoka M., Hamashima Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 941–956 (2005).
- 3) Nokami J., Mandai T., Watanabe H., Ohyama H., Tsuji J., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4126–4127 (1989).
- 4) Nokami J., Watanabe H., Mandai T., Kawada M., Tsuji J., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4829–4832 (1989).
- 5) Sodeoka M., Shibasaki M., *Pure Appl. Chem.*, **70**, 411–414 (1998).
- 6) Fujii A., Hagiwara E., Sodeoka M., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5450–5458 (1999).
- 7) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **95**, 2457–2483 (1995).
- 8) Hayashi T., Takahashi M., Takaya Y., Ogasawara M., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5052–5058 (2002).
- 9) Kujime M., Hikichi S., Akita M., *Organometallics*, **20**, 4049–4060 (2001).
- 10) Sánchez G., Serrano J. L., Pérez J., Ramírez de Arellano M. C., López G., Molins E., *Inorg. Chim. Acta*, **295**, 136–145 (1999).
- 11) Wolkowski J. P., Hartwig J. F., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **41**, 4289–4291 (2002).
- 12) Hamashima Y., Hotta D., Sodeoka M., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11240–11241 (2002).
- 13) Hamashima Y., Hotta D., Umebayashi N., Tsuchiya Y., Suzuki T., Sodeoka M., *Adv. Synth. Catal.*, in press.
- 14) Yamaguchi M., "Comprehensive Asymmetric Catalysis," eds. by Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H., Springer, Berlin, 1999, Vol. 3, Chapter 31.2.
- 15) Christoffers J., Baro A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **42**, 1688–1690 (2003).
- 16) Hamashima Y., Sasamoto N., Hotta D., Somei H., Umebayashi N., Sodeoka M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**, 1525–1529 (2005).
- 17) Córdova A., *Acc. Chem. Res.*, **37**, 102–112 (2004).
- 18) Marigo M., Kjærsgaard A., Juhl K., Gathergood N., Jørgensen K. A., *Chem. Eur. J.*, **9**, 2359–2367 (2003).
- 19) Hamashima Y., Yagi K., Takano H., Tamás L., Sodeoka M., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14530–14531 (2002).
- 20) Hamashima Y., Takano H., Hotta D., Sodeoka M., *Org. Lett.*, **5**, 3225–3228 (2003).
- 21) Hamashima Y., Suzuki T., Shimura Y., Shimizu T., Umebayashi N., Tamura T., Sasamoto N., Sodeoka M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1447–1450 (2005).
- 22) Hamashima Y., Sodeoka M., *Farumashia*, **40**, 507–511 (2004).
- 23) Ma J.-A., Cahard D., *Chem. Rev.*, **104**, 6119–6146 (2004).
- 24) Hintermann L., Togni A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **39**, 4359–4362 (2000).
- 25) Kim D. Y., Park E. J., *Org. Lett.*, **4**, 545–547 (2002).
- 26) Hamashima Y., Suzuki T., Takano H., Shimura Y., Sodeoka M., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10164–10165 (2005).
- 27) Hewawasam P., Gribkoff V. K., Pendri Y., Dworetzky S. I., Meanwell N. A., Martinez E., Boissard C. G., Post-Munson D. J., Trojnecki J. T., Yeleswaram K., Pajor L. M., Knipe J., Gao Q., Perrone R., Starrett Jr. J. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1023–1026 (2002).
- 28) Hamashima Y., Somei H., Shimura Y., Tamura T., Sodeoka M., *Org. Lett.*, **6**, 1861–1864 (2004).