触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応

田中 慎二

Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Reaction

Shinji Tanaka

Friedel-Crafts reaction is a classical and fundamental reaction and powerful tool to make a carbon-carbon bond on a variety of aromatic ring such as phenol, aniline, pyrrole, and indole. A recent advance of the asymmetric version using chiral metal and non-metal catalysts is significant. This mini-review focuses on the most up-to date results.

Friedel-Crafts (FC) 反応は、ベンゼン誘導体とハロゲン化合物とのカップリング反応である。広義には、Lewis 酸性触媒存在下、芳香族の求電子置換反応による炭素-炭素結合形成反応を示す(スキーム 1)。FC 反応は、有機合成において、骨格形成に強力な手段を提供する重要な反応の 1 つとして認識されている。

Scheme 1 Friedel-Crafts reaction.

1985 年の Casiraghi らによる化学量論量の光学活性アルミニウム試薬を用いた反応の報告^{1a)}, 1990 年の Erker らによるジルコニウムを用いる触媒反応^{1b)}を発端とする、立体選択的な FC 反応が大きな注目を集めている。2000 年の Mikami らのチタン触媒や、Jørgensen らの銅-ビスオキサゾリン (BOX) 触媒の発見を皮切りに、金属錯体、有機化合物など多岐にわたる触媒が開発され続けている。これらの多くは、すでに数報の総説に紹介されている²⁾。本稿では、不斉 FC 反応の最近の発展に関して述べる。

Pedro らは、前周期遷移金属のジルコニウムと BINOL 誘導体の組み合わせが、1-アリールエノン類に対するインドール誘導体 1 およびピロールの付加反応を高い立体選択性で触媒することを報告した(スキーム 2)³⁾。一般的に、不斉 FC 反応では求電子基の 2 つのヘテロ原子が金属に二座配位することが面選択制御に重要となる。本触媒系は単純エノン類を適用できる特徴を有する。チタンやスカンジウムではこれらの効果は得られない。

後周期遷移金属触媒では、銅-BOX 系への注目度が依然として高く、様々に改良された BOX 配位子が多数報

Scheme 2 Zirconium-BINOL catalyst.

告されている⁴⁾。いずれにおいても、金属へ配位可能な官能基が導入された求電子剤が用いられる。

典型金属では、2007 年に、Yamamoto らによって、スキーム 3 に示すビナフチル骨格をもつアルミニウム錯体が、1,4 付加型の FC 反応に適用された⁵⁾。 α -ケトホスホン酸にインドールを付加し、アルコール分解により R/S 比 1:99 の対応するメチルエステル体を得ている。基質の二座配位能が選択性発現に重要であり、図のように、より長い結合をもつホスホリル部が立体要請度の高

Scheme 3 Tethered bis(8-quinolinolate) aluminum catalyst.

いピナフル側配位するため、Si面より求核攻撃が起きる。

有機触媒は、Brønsted酸触媒型とSchiff塩基形成型⁶⁾の2つに分類される。前者においては、従来、チオ尿素⁷⁾など酸解離度の小さいものが中心であった。2007年、Teradaらは、 pK_a の小さいリン酸の、3,3'-ジアリール置換ピナフトールとのジエステル体を触媒として用いると、インドール誘導体がエナミド基質に立体選択的に付加することを見出した(スキーム4)^{8a)}。 α -アリール置換型エナミド基質を用いれば、四置換不斉炭素も構築できる^{8b)}。反応系内でエナミドの異性化により生じるN-アシルイミンが、真の求電子剤として反応する。エナミンを形成しないN-スルホニルアルジミンへの適用例も報告されている^{8c)}。本触媒系では、図に示したようにリン酸部のプロトンがイミンと水素結合したとき、外周から求核剤が付加すると考えられている^{8d)}。求核剤は、アリール置換基との反発を避けRe面を選択する。カンファースルホン酸も不斉触媒として機能する⁹⁾。イオン性液体であるイミダゾリウム塩との混合触媒を用いると、インドールがカルコン誘導体に対して最大79対21のエナンチオ選択性で付加する。

Scheme 4 Phosphoric acid catalyst.

アンモニウム塩もFC反応を触媒する。スキーム5に示すように、一級アミンをもつシンコナルカロイドの強酸^{10a)}あるいは弱酸^{10b)}との塩を触媒として用いると、エノン求電子剤とする反応が高エナンチオ選択的に進行する。本触媒はカルボニルと一級アミン部とがイミニウムを形成し反応が進行すると考えられている。二級アミンを触媒とするMacMillan法は、適用範囲が α 、 β -不飽和アルデヒドに制限されていたが、これらはケトン類を用いることができる。

様々な触媒がFC反応に展開され、反応性、基質特性などに問題はあるものの、多くの反応系においてほぼ定量的な収率、不斉収率が実現されるようになった。へ

Scheme 5 Ammonium salt catalyst.

テロ原子を含む有用物質の不斉合成に新しい方法論を提起するものであり、今後のさらなる展開が期待される。

文 献

- (a) F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, *J. Org. Chem.*, **50**, 5018 (1985); (b) G. Erker, A. A. H. Zeijden, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 512 (1990)
- 最近の総説: M. Bandini, A. Eichholzer, A. Umani-Ronchi, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **4**, 115 (2007)
- G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett.*, **9**, 2601 (2007)
- J.-L. Zhao, L. Liu, Y. Sui, Y.-L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Org. Lett.*, **8**, 6127 (2006); R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, *ibid.*, **8**, 6099 (2006); P. K. Singh, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1127 (2007); H. Yang, Y.-T. Hong, S. Kim, *Org. Lett.*, **9**, 2281 (2007)
- N. Takenaka, J. P. Abell, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 742 (2007)
- N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4370 (2001)
- E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7037 (2006)
- (a) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 292 (2007); (b) Y.-X. Jia, J. Zhong, S.-F. Zhu, C.-M. Zhang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5565 (2007); (c) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1484 (2007); (d) I. D. Gridnev, M. Kouchi, K. Sorimachi, M. Terada, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 497 (2007)
- W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5225
- (a) W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 816 (2007); (b) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaoli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.*, **9**, 1403 (2007)

(2007年7月24日受理)

田中慎二 〔所属〕名古屋大学物質科学国際研究センター、情報科学研究科 博士研究員〔所属研究室教授〕北村雅人、早川芳宏〔経歴〕2000年名古屋大学理学部化学科卒業、2002年名古屋大学大学院理学研究科博士課程前期課程修了、2006年名古屋大学大学院理学研究科博士課程後期課程修了。同年より名古屋大学物質科学国際研究センター研究員。2007年より同学情報科学研究科研究員。〔研究テーマ〕有機合成化学、有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: tanaka@os.rcms.nagoya-u.ac.jp