

報告番号	甲 第 11506 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Development of Palladium-Catalyzed [3 + 2] Cycloadditions for Stereoselective Construction of Contiguous All-Carbon Quaternary Stereocenters Using Chiral Ammonium-Phosphine Hybrid Ligands
(キラルアンモニウム-ホスフィン複合型配位子を用いたパラジウム触媒による二連続不斉四級炭素構築法の開発)

氏 名 今川 直道

論 文 内 容 の 要 旨

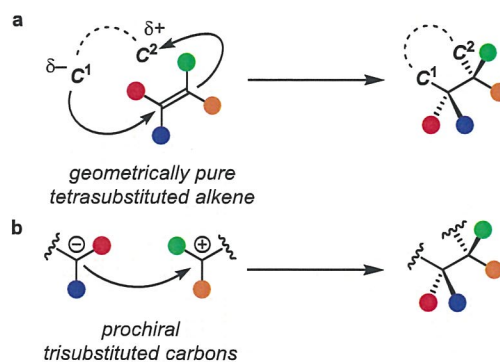
Chapter 1. Introduction

天然物や医薬品といった有機化合物には、その骨格中に不斉四級炭素（四つの異なる炭素置換基を持つ不斉炭素）を有するものが数多く存在している。そのため、不斉四級炭素を効率的に構築する反応の開発がこれまで精力的に研究されてきた。しかし、より複雑な分子構造である不斉四級炭素が連続した骨格を構築する手法は依然として未開拓である。連続不斉四級炭素骨格を持つキラル分子は天然物などにも遍在しているが、立体的混雑さゆえに骨格構築そのものが難しく、更に不斉合成する際の立体制御が極めて難しいため、有機合成化学における最高難度の課題の一つに位置付けられている。実際、これまで報告されている二連続不斉四級炭素構築の成功例は、ほとんどがキラルな化合物を基質としたジアステレオ選択的な反応であり、触媒的不斉合成による成功例はほとんど知られていない。また、その僅かな成功例も収率や立体選択性、基質適用範囲に改善の余地を残している¹。

Chapter 2. Ligand-Enabled Multiple Absolute Stereocontrol in Metal-Catalyzed Cycloaddition for Construction of Contiguous All-Carbon Quaternary Stereocenters

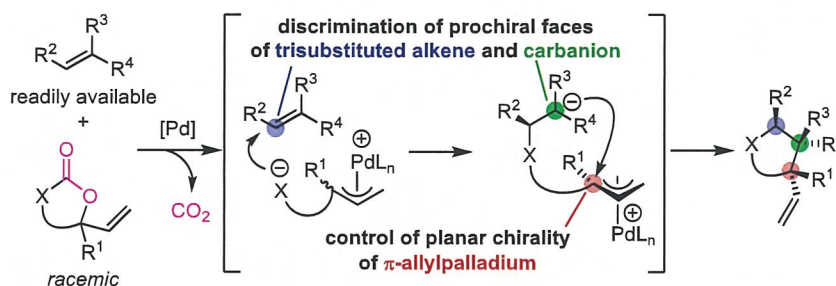
連続不斉四級炭素は、原理上、次頁右上図に示す二通りの反応によって直截的に構築で

きる。一つ目は四置換アルケンを経由する面選択的な付加反応である（形式 a）。この形式の反応では、生成物の二つの不斉炭素の相対立体化学は、基質であるアルケンの幾何異性に大きく依存する。そのため、単一の幾何異性体の四置換アルケンが必要とするが、その選択的合成のための一般的方法論が欠如していることが問題となる。二つ目は三置換



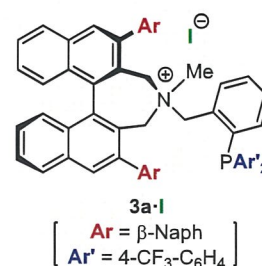
炭素中心を有する求核剤と求電子剤の立体選択的炭素-炭素結合形成反応である（形式 b）。この手法は、複雑な基質合成を必要とせず、広範な化合物へ適用できる可能性があるため、効率的かつ立体選択的な結合形成が実現できれば汎用性に優れた理想的な手法となり得る。この実現のための重要なポイントは、立体的混雑さゆえに反応性の低い二つの分子をいかに活性化するかという点と、求核剤と求電子剤の立体制御を同時に成し得る不斉場をいかに構築するかとの二点である。

π -アリルパラジウム中間体を経由する不斉環化付加反応は、単純な基質から多置換環状化合物を立体選択的に合成する手法の一つである。この形式の環化付加反応は段階的な反応機構で進行すると考えられており、分子間結合形成に続く閉環プロセスは分子内炭素-炭素結合形成と見なせる（右図）。 π -アリルパラジウムの高い求電子性も考慮すると、この閉環反応の際には立体的に混雑した

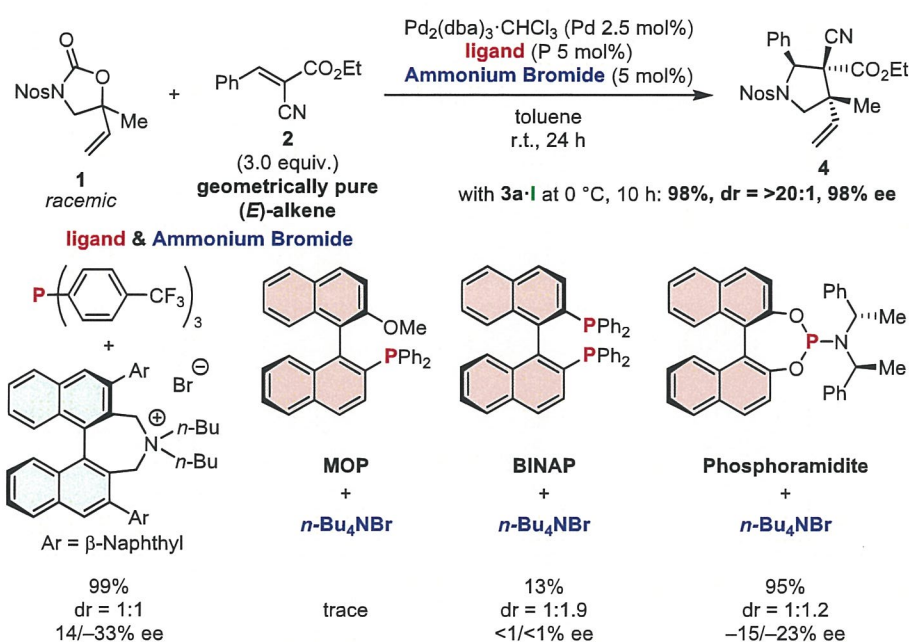


三置換炭素中心どうしの結合形成も円滑に進行すると期待される。

そこで、パラジウム錯体を触媒とする 5-ビニルオキサゾリジノン **1** と三置換アルケン **2** の高効率かつ高立体選択的不斉環化付加反応の開発を目指した。本反応を高立体選択的に進行させるには、三置換アルケンのプロキラル面の識別、閉環段階でのプロキラルカルバニオンの制御、面不斉 π -アリルパラジウムの制御の三つの絶対立体化学制御を同時に達成する必要がある。この複雑な立体制御を実現するため、キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子を独自に開発し、その特徴であるアニオンとカチオンの多彩な組み合わせを駆使した配位子探索を行った。その結果、標的の反応を制御し得る最適構造 **3a·I** を見出し、連続不斉四級炭素を含むピロリジン誘導体 **4** を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した。また、この連続不斉四級炭素構築がキラルアンモニウムホスフィン複合型配位子以外の配位子を用いた場合には実現困難であ

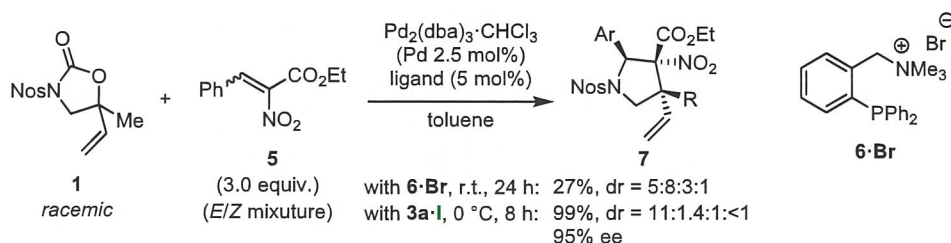


ることも明らかにした。すなわち、アキラルなトリアリールホスフィンとキラルなアンモニウム塩を用いた場合や、キラルなホスフィンとアキラルなアンモニウム塩を用いた場合には反応が進行しない、あるいは進行しても立体選択性がほとんど発現せず、キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子 **3a·I** を用いたときのみ高収率かつ高立体選択的に進行することを明らかにした。



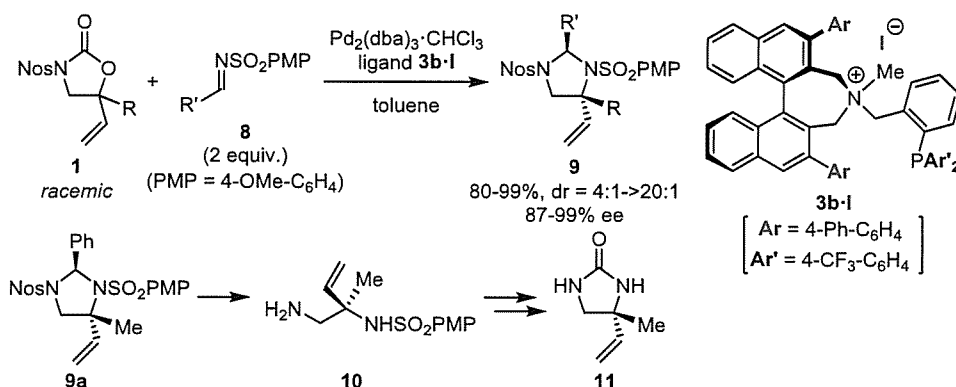
Chapter 3. Multiple Absolute Stereocontrol in Pd-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Oxazolidinones with Trisubstituted Alkenes Using Chiral Ammonium-Phosphine Hybrid Ligand

キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子が生成物であるピロリジンの各不斉点の立体化学をそれぞれ制御できる点を活かし、幾何異性体混合物の三置換アルケン **5** を反応基質として用いた。その結果、アキラルな配位子 **6·Br** を用いた際には四つのジアステレオマーを含む複雑な混合物が得られたが、最適化した配位子 **3a·I** を用いた際には、八つの立体異性体のうち一つを、高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した。更に、ピロリジンの各不斉点の立体化学決定段階について明らかにした。特に、C-4 位の立体化学発現段階については一部重水素化したオキサゾリジノンを使って反応を行うことにより明らかにした。



Chapter 4. Palladium-Catalyzed Asymmetric [3 + 2] Cycloaddition of 5-Vinyloxazolidinones with Imines Using Chiral Ammonium-Phosphine Hybrid Ligand

含窒素脂環式化合物である光学活性イミダゾリジン¹は、有用な合成中間体であると同時に生物活性物質、キラル配位子、有機分子触媒の主骨格に遍在している。そのため、イミダゾリジン類縁体の直接的不斉合成法の開発が求められているが、触媒的不斉合成による成功例は三例に限られており、またそのいずれもが三置換不斉炭素を含む骨格構築にしか適用できないなど、改善の余地を残している²。そこで、キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子が双性イオン型アリルパラジウム種の立体化学をほぼ完全に制御できる点を活用し、新規不斉環化付加反応の開発に取り組んだ。具体的には、5-ビニルオキサゾリジノン $\mathbf{1}$ とイミン $\mathbf{8}$ の[3+2]不斉環化付加反応による、四置換不斉炭素を有する光学活性イミダゾリジン $\mathbf{9}$ の新たな触媒的不斉合成法の開発を行った。キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子の構造最適化、および反応条件の最適化により、高効率かつ高立体選択的に反応を進行させることに成功した。また、得られた光学活性イミダゾリジン $\mathbf{9}$ を、四置換不斉炭素を有する1,2-ジアミン $\mathbf{10}$ や環状ウレア $\mathbf{11}$ へと誘導することにも成功し、本手法が持つ合成化学的価値の高さを示した。



結論

本研究では、分子内にキラルアンモニウムイオン部位を有するホスフィン配位子、「キラルアンモニウムホスフィン複合型配位子」を新たに創製し、そのパラジウム錯体を触媒とする不斉環化付加反応を用いて二連続不斉四級炭素構築法を開拓することに成功した。本法では、パラジウムとアンモニウムイオン及びハロゲン化物イオンの協働作用が鍵であり、配位子の同一分子内にキラルアンモニウムイオンを組み込むことで、複数の絶対立体化学を独立にかつほぼ完璧に制御し得る強力な不斉触媒システムを開発した。また、本触媒システムを応用することで、光学活性イミダゾリジン類縁体の効率的な不斉合成を達成した。

参考論文

1. (a) Ryu, D. H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20708. (b) Jacobsen, E. N. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *49*, 9753.
2. (a) Gong, L.-Z. *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357. (b) Wang, C.-J. *et al. Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6277. (c) Shi, F. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 617.

発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Imagawa, N.; Ooi, T. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 47-51.
- (2) Imagawa, N.; Nagato, Y.; Ohmatsu, K.; Ooi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *accepted*.
- (3) Ohmatsu, K.; Kawai, S.; Imagawa, N.; Ooi, T. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4304-4306.