

報告番号	甲 第 11507 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 Studies on Modular Ion-Paired Ligands for Palladium-Catalyzed Selective Allylic Alkylations (選択的パラジウム触媒反応におけるイオン対型配位子の多様性と可変性の活用に関する研究)

氏名 原 良行

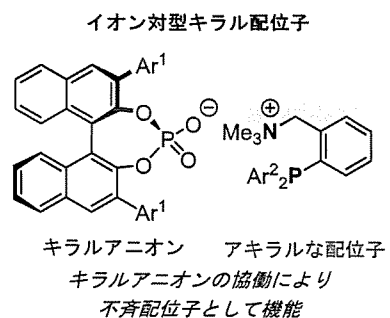
論文内容の要旨

はじめに

新たに標的とする反応を高い収率と選択性で進行させるためには、多くの試行錯誤を重ねる必要がある。特に、不斉反応を標的とした場合、反応性と立体選択性の両面で優れた性能を発揮し得る触媒の探索には、膨大な時間と労力を要する。

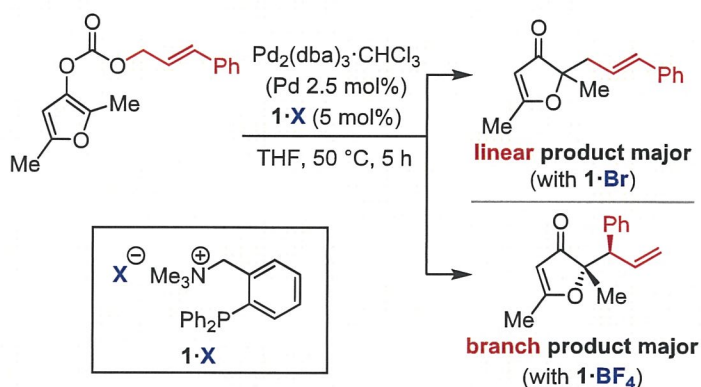
この問題に対する有効なアプローチとして、いくつかの単純な分子が非共有結合性相互作用を介して会合体を形成する多成分型配位子の開発に注目が集まり、近年活発に研究が行なわれている。多成分型配位子は、単純な分子の組み合わせにより、豊富な配位子ライブラリーを簡便に構築できるという利点を有する。しかし、多成分型配位子からなる遷移金属錯体を触媒とした不斉反応は、従来の不斉配位子を用いることで達成されているものがほとんどである。

当研究室では、近年、分子内にカチオン部位を有するアキラルなホスフィン配位子とキラルアニオンからなるイオン対型キラル配位子を独自に開発した(右図)。イオン対型キラル配位子からなる遷移金属触媒は、これまで四置換炭素構築をはじめとする高難度の立体制御に極めて有効であることが明らかにされている¹。本研究では、このイオン対型配位子の多様性と可変性の活用に関する研究に取り組んだ。



Chapter 2 Palladium-Catalyzed Branch-Selective Decarboxylative Allylation Using Ion-Paired Ligands

遷移金属触媒を用いた反応の中で、不斉アリル化反応は炭素-炭素結合形成反応における優れた手法の一つである。高い不斉制御能の実現のため、立体制御に注目したアリル化反応は、これまで数多く報告されているものの、位置選択性の制御を中心とした研究はほとんど例がなかった。遷移金属触媒を用いたアリル化反応では、求核剤が付加する位置に応じて直鎖型と分岐型の二つの構造異性体が生じる可能性があるが、この位置選択性は一般に基質や配位子の構造にはそれほど左右されず、主として中心金属の種類によって決定される。すなわち、パラジウム錯体を触媒とした場合には直鎖型生成物が優先的に得られるのに対し、イリジウムやモリブデン錯体を用いると分岐型生成物が選択的に得られる。このような傾向にも関わらず、パラジウム錯体を触媒とするアリル化反応にイオン対型配位子を適用すると、アニオンの種類に応じて位置選択性が変化するという興味深い結果が得られた。具体的には、フラノン由来のエノールカーボネートを基質として反応を行った場合に、臭化物イオンを対イオンとするイオン対型配位子では直鎖型生成物が優先したのに対し、テトラフルオロボレートイオンを対イオンとするイオン対型配位子では分岐型生成物のみを与えた(右図)。



Chapter 3 In-Situ Generation of Ion-Paired Chiral Ligands: Rapid Identification of Optimal Ligand for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation

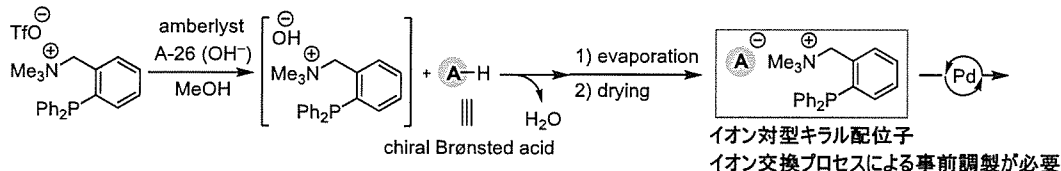
多成分型配位子はその構成する分子の組み合わせを変えることで、膨大な配位子ライブラリーを簡便に構築することが可能となるが、新規反応に対しての最適な配位子を見つけ出すためには、トライ・アンド・エラーに基づく配位子スクリーニングが必要不可欠である。そこで、多成分型配位子の特徴を活かし、コンビナトリアル化学的スクリーニング法を駆使することで、最適触媒の探索の簡略化を行なうことが可能となる。しかし、実際の実施例は少なく、対象となる反応も比較的制御容易な不斉水素化反応に限られていた。つまり、不斉四級炭素構築などの高難度な反応に適用可能な、真に有用なシステムの開発には至っていないのが現状である。

イオン対型キラル配位子とコンビナトリアル化学的スクリーニング法を組み合わせることができれば、挑戦的な不斉反応に対しての最適触媒の探索効率を飛躍的に高めることができる。そこでまず、イオン対型キラル配位子の調製法の改良に取り組むことで、コンビナトリアル化学的手法への適用を可能にし、触媒の迅速同定法の確立を目指した。

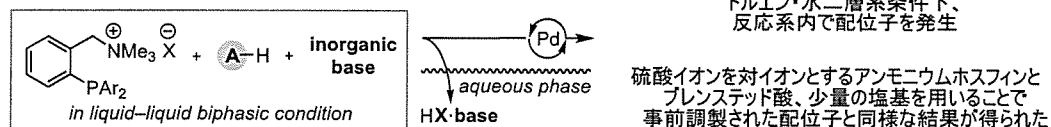
これまで、イオン対型キラル配位子を事前にイオン交換を行なうことによって調製し、不斉金属触媒反応に用いてきた（下図）。したがって、配位子の構造を変化させる度に事前調製が必要となり、目的とするスクリーニング法へ適用する上での大きな障害となる。そこで、このプロセスを省くため、単純なアンモニウムホスフィンとキラルなブレンステッド酸から、有機溶媒と無機塩基の水溶液中でのイオン交換によって、反応系内でイオン対型キラル配位子を発生させる手法の開発に取り組んだ。

実際に、いくつかの異なる対イオンを有するアンモニウムホスフィンとキラルなリン酸からの、炭酸カリウムを塩基として用いた系内発生の有効性を、ベンゾフラノンの不斉アリル化反応をモデルとして評価した。その結果、硫酸水素イオンを有するアンモニウムホスフィンを前駆体とした場合には、事前に調製したイオン対型キラル配位子と同等な収率と立体選択性で目的生成物が得られることが分かった。

従来のイオン対型キラル配位子の事前調製法

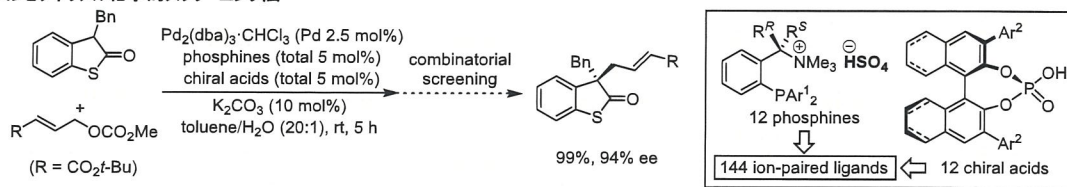


イオン対型キラル配位子の系内発生法



次に、このイオン対型キラル配位子の系内発生法と、コンビナトリアル化学的スクリーニング法とを組み合わせることで、前例のないベンゾチオフェノンの不斉アリル化反応を、高収率・高エナンチオ選択的に進行させるために最適な触媒の迅速な同定を行った。具体的には、反復デコンボリューションと呼ばれる触媒の高速スクリーニング法を用いて、最適触媒を絞り込んだ。イオン対型キラル配位子のライブラリーとして、アンモニウムホスフィンとキラルなリン酸をそれぞれ 12 種類ずつ用意し、それぞれの混合物を小グループごとに分類し、段階的に最適化することで、短行程で高立体選択的な触媒系を見つけ出すことを試みた。その結果、144 種類もの触媒ライブラリーの中から、標的反応に対しての最適な配位子をわずか 16 回の反応検討にて導き出すことに成功した（下図）。

コンビナトリアル化学的スクリーニング法



144種類の配位子ライブラリーからわずか16回の反応検討で最適触媒を同定することができた

Chapter 4 Change of the Component Ratio for Ion-Paired Chiral Ligands: Enhancement of Stereocontrolling Ability of Their Palladium Complexes

超分子触媒の多様性を向上させるには、その構成分子の種類を増やすことが、一般的な方法である。その他の方法として、異なる比率の構成分子を用いることで、超分子触媒の構造を変化させることができるのではないかと考えた。すなわち、超分子触媒を構成する分子と種類と比率を変化させることで、従来よりも多様性を拡大できると考えた。

まず、従来のイオン対型キラル配位子を用いた反応中間体を改めて考察した。これまでのシステムでは、パラジウム・アンモニウムホスフィン・キラルなリン酸が1:2:2の割合で混合して反応検討を行なっている。反応中間体はアンモニウム部位が二つと、カチオン性のパラジウムが一つで三つのカチオンが存在すると予想した

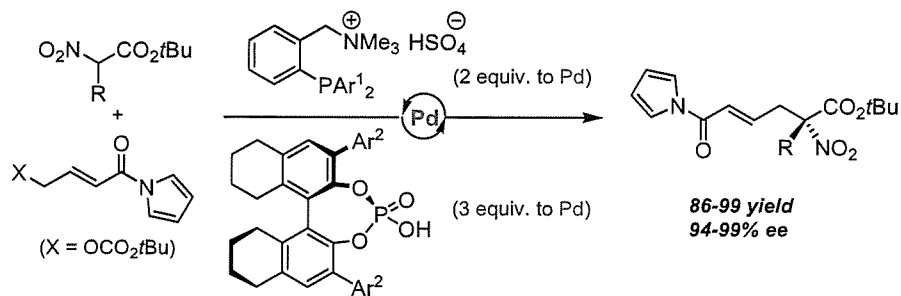


(右図)。そのため、その対イオンであるアニオンは三つ存在することになる。そこで、キラルなアニオンの比率を増やし、パラジウム・アンモニウムホスフィン・キラルなリン酸を1:2:3の割合で調製することで、キラルなアニオンが中間体に三つ取り込まれた中間体を形成すると想定した。評価のための反応として、 α -ニトロエステルの不斉アリル化反応を選択した。ニトロエステルと単純なアリル求電子剤との不斉アリル化はこれまで当研究室によって既に達成されているが、より合成的価値の高いエステル官能基を備えたアリル求電子剤との反応は、既存のキラル配位子では全く制御できていなかった。

実際にリン酸を加える量を変えて反応検討を行なった。その結果、従来のシステムであるパラジウム・アンモニウムホスフィン・リン酸を1:2:3の割合となるように混合した際には、パラジウム・アンモニウムホスフィン・リン酸を1:2:2の場合と比較して、更に立体選択性が向上した。一方、リン酸の加える量を更に増やし、1:2:3.5となるように混合させて反応を試みたが、選択性のさらなる向上は見られなかったことから、想定通り、カチオン性アリルパラジウム1分子に対して3分子のアニオンが遷移構造に含まれていることが示唆される。

イオン対型キラル配位子を用いたアリル化反応での、中間体の考察とそれに基づく最適化を行なうことにより、パラジウム・アンモニウムホスフィン・リン酸を1:2:3の割合で混合して反応を行なった際に、その不斉制御能を向上させることに成功し、ニトロエステルの

アリル化反応を高エナンチオ選択的に進行させることができた (下図)。



参考文献

- (1) (a) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 832; (b) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 590.

発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Hara, Y.; Ooi, T. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3645.
- (2) Ohmatsu, K.; Hara, Y.; Kusano, Y.; Ooi, T. *Synthesis*. Accepted (2016)
- (3) Ohmatsu, K.; Hara, Y.; Kusano, Y.; Ooi, T. *Chem. Lett.* Accepted (2016)