

学位論文題名

1,4-Addition Reaction of Arylboron, -silicon, -bismuth Compounds to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium (II) Complexes

(ジカチオン性パラジウム(II)によるアリールホウ素、ケイ素、
ビスマス化合物のエノンへの1,4-付加反応)

学位論文内容の要旨

1,4-付加反応は、有機合成化学で幅広く用いられている炭素-炭素結合形成法である。特に触媒的付加反応は、キラル配位子による立体制御が可能なことからプロセス化学として優れており、医薬品や天然物の合成で幅広く用いられている。また、近年開発されたロジウム触媒を用いる有機ボロン酸のエノンへの1,4-付加反応は、これまで用いられてきた有機マグネシウム、リチウム、銅、亜鉛試薬とは異なり、官能基共存性に優れ、また高エナンチオ選択的に進行することから sp^2 炭素導入法として様々な研究が展開されている。

本研究は、カチオン性パラジウム触媒を用いるアリールホウ素、ケイ素、ビスマス反応剤の α, β -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応をまとめたものである。カチオン性パラジウム触媒を用いることにより0度以下の低温で進行すること、ホウ素、ケイ素、ビスマスなど多くの金属試薬に対して広範な一般性を有していること、さらに触媒サイクルに含まれる反応機構を明らかにして、**chiraphos** や **dipamp** 錯体を用いる共役不斉反応に展開した。

第一章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールボロン酸のエノンへの1,4-付加反応について述べた。カチオン性パラジウム錯体である $[Pd(dppe)(PhCN)_2](BF_4)_2$ を用いると、室温、中性条件下で反応が円滑に進行することを見出した。また、触媒活性も比較的高くターンオーバー数 (TON) は500を達成した。

第二章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールケイ素反応剤のエノンへの1,4-付加反応について述べた。カチオン性パラジウム錯体は銀塩と塩化パラジウムの反応で合成するのが一般的である。しかしこの方法はベンズニトリルを含まない高活性な触媒を系内で調製する目的に適さなかったことから、**dppe** 配位子存在下で $Pd(dba)_2$ を $Cu(BF_4)_2$ で酸化する方法を新たに開発した。この方法は様々な配位子のスクリーニングを容易に行える点で優れている。また従来、ケイ素上の有機基を合成化学的に利用するにはフッ化物イオンの添加により C-Si 結合の活性化を必要としたが、本触媒系は中性条件下で高い収率を達成した。

第三章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールボロン酸のエノンへの1,4-付加反

応における反応機構について述べた。反応はカチオン性パラジウムとアリールボロン酸のトランスメタル化によるカチオン性アリールパラジウム錯体 ($\text{Ar}-[\text{Pd}]^+$) の生成、これのエノン二重結合への付加、これにより生じたパラジウムエノラートの水による加水分解を経て進行すると考えられる。触媒サイクル中、付加、加水分解過程は既知であるが、トランスメタル化段階に関する情報は極めて少ないことから、詳細な調査を行った。トランスメタル化により生成するモノカチオン性錯体は不安定で単離不能であったが、トリフェニルホスフィン錯体として単離・結晶化することにより、X線結晶構造解析で同定することに成功した。また、種々のパラ置換アリールボロン酸を用いてトランスメタル化速度を求めることにも成功した。トランスメタル化反応は種々の触媒サイクルに含まれる基礎的プロセスの一つであるが中間体の確認あるいはその動力学が調べられた例は極めて少ない。これらの研究から、アリールボロン酸はジカチオン性パラジウム錯体に中性、室温で容易にトランスメタル化すること、このときの反応の置換基効果は極めて小さく、電子求引基、供与基を有するボロン酸間に大きな反応性の差はないことなどを初めて明らかにした。

第四章では、カチオン性パラジウムを用いるトリアリールビスマス反応剤 (Ar_3Bi) のエノンへの不斉 1,4-付加反応について述べた。反応は炭素 2 つで架橋したビスホスフィンに特徴的であることから、**binap** 錯体などは全く触媒効果を示さない。触媒活性とエナンチオ選択性の両者に優れた触媒は **chiraphos** と **dipamp** 錯体で、エナンチオ選択性は反応温度の低下とともに増加した。従って、 0°C 以下で反応が進行する Ar_3Bi を用いることにより最も高いエナンチオ選択性を得ることができ、最高で 95%ee を達成した。ビスマス化合物は毒性が低く、アリールボロン酸と同程度の安定性、扱い易さを有すること、またビスマス上の三つの有機基をすべて反応に使用できることから合成化学上優れている。

第五章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールトリフルオロボレート (ArBF_3K) のエノンへの不斉 1,4-付加反応について述べた。第四章の結果から、高いエナンチオ選択性を得るには低温が効果的であることから、これに見合う反応剤を模索した。 ArBF_3K を用いるとアリールビスマスよりもさらに反応温度を下げるのが可能であり、Grignard や亜鉛試薬に匹敵する -15°C で反応が進行した。これにより、エナンチオ選択性を向上させることに成功した。また、**Rh-binap** 系で高い選択性が得られなかった β -アリールエノンで最高 97%ee を達成した。 ArBF_3K は空気や水に安定で合成や保存が容易であることからプロセス化学的にも優れた反応剤である。

本章ではさらに、カチオン性不斉錯体の X線結晶解析から、不斉発現のメカニズムについても議論した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 原 正 治

副 査 教 授 大 熊 毅

学 位 論 文 題 名

1,4-Addition Reaction of Arylboron, -silicon, -bismuth Compounds to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium (II) Complexes

(ジカチオン性パラジウム(II)によるアリールホウ素、ケイ素、
ビスマス化合物のエノンへの1,4-付加反応)

共役付加反応は、有機合成化学で幅広く用いられている炭素-炭素結合形成法である。特に触媒的付加反応は、キラル配位子による立体制御が可能なことからプロセス化学として優れており、医薬品や天然物の合成で幅広く用いられている。また、近年開発されたロジウム触媒を用いる有機ボロン酸のエノンへの共役付加反応は、これまで用いられてきた有機マグネシウム、リチウム、銅、亜鉛試薬とは異なり、官能基共存性に優れ、また高エナンチオ選択的に進行することから sp^2 炭素導入法として様々な研究が展開されている。

本研究は、カチオン性パラジウム触媒を用いるアリールホウ素、珪素、ビスマス反応剤の α, β -不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加反応をまとめたものである。パラジウム触媒を用いることにより 0 度以下の低温で進行すること、ホウ素、ケイ素、ビスマスなど多くの金属試薬に対して広範な一般性を有していること、さらに触媒サイクルに含まれる反応機構を明らかにして、**chrophos** や **dipamp** 錯体を用いる共役不斉反応に展開した。

第一章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールボロン酸のエノンへの 1,4-付加反応である。カチオン性パラジウム錯体である $[Pd(dppe)(PhCN)_2](BF_4)_2$ を用いると、室温、中性条件下で反応が円滑に進行することを見出した。また、触媒活性も比較的高くターンオーバー数 (TON) は 500 を達成している。

第二章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールケイ素反応剤のエノンへの共役付加反応である。カチオン性パラジウム錯体は銀塩と塩化パラジウムの反応で合成するのが一般的である。しかしこの方法は、ベンズニトリルを含まない高活性な触媒を系内で調製する目的に適さなかったことから、**dppe** 配位子存在下で $Pd(dba)_2$ を $Cu(BF_4)_2$ で酸化する方法を新たに開発した。従来、ケイ素上の有機基を合成化学的に利用するにはフッ化物イオンの添加により C-Si 結合の活性化を必要としたが、開発された触媒系は中性条件下で高い収率を達成した。

第三章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールボロン酸のエノンへの共役付加反応における反応機構に関してである。反応はカチオン性パラジウムとアリールボロン酸のトランスメタル化によるカチオン性アリールパラジウム錯体 (Ar-Pd^+) の生成、このエノン二重結合への付加、これにより生じたパラジウムエノラートの水による加水分解を経て進行すると考えられる。触媒サイクルの内、付加、加水分解過程は既知であるが、トランスメタル化段階に関する情報は極めて少ないことから、詳細な調査を行っている。トランスメタル化により生成するモノカチオン性錯体は不安定で単離不能であったが、トリフェニルホスフィン錯体として単離・結晶化することにより、X線結晶構造解析で同定することに成功した。また、種々のパラ置換アリールボロン酸を用いてトランスメタル化速度を求めることにも成功した。トランスメタル化反応は種々の触媒サイクルに含まれる基礎的プロセスの一つであるが中間体の確認あるいはその動力学が調べられた例は極めて少ないことから注目される。これらの研究から、アリールボロン酸はジカチオン性パラジウム錯体に中性、室温で容易にトランスメタル化すること、このときの反応の置換基効果は極めて小さく、電子求引基、供与基を有するボロン酸間に大きな反応性の差はないことなどを初めて明らかにした。

第四章では、カチオン性パラジウムを用いるトリアリールビスマス反応剤 (Ar_3Bi) のエノンへの不斉 1,4-付加反応について述べている。触媒活性とエナンチオ選択性の両者に優れた触媒は *chiraphos* と *dipamp* 錯体で、エナンチオ選択性は反応温度の低下とともに増加した。従って、0°C 以下で反応が進行する Ar_3Bi を用いることにより最も高いエナンチオ選択性を得ることができ、最高で 95% ee を達した。ビスマス化合物は毒性が低く、アリールボロン酸と同程度の安定性、扱い易さを有すること、またビスマス上の三つの有機基をすべて反応に使用できることから合成化学上優れている。

第五章では、カチオン性パラジウムを用いるアリールトリフルオロボレート (ArBF_3K) のエノンへの不斉 1,4-付加反応について述べた。高いエナンチオ選択性を得るには低温が効果的であることから、これに見合う反応剤を模索した。 ArBF_3K を用いるとアリールビスマスよりもさらに反応温度を下げるのが可能であり、Grignard や亜鉛試薬に匹敵する -15°C で反応が進行した。これにより、エナンチオ選択性を向上させることに成功した。また、Rh-*binap* 系で高い選択性が得られなかった β -アリールエノンで最高 97% ee を達成した。 ArBF_3K は空気や水に安定で合成や保存が容易であることからプロセス化学的にも優れた反応剤である。

これを要するに著者は、医薬、農薬合成で重要なキラル分子のエナンチオ選択的合成をキラル触媒反応を用いて達成したものであり、有機合成化学、有機金属化学、触媒化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。