

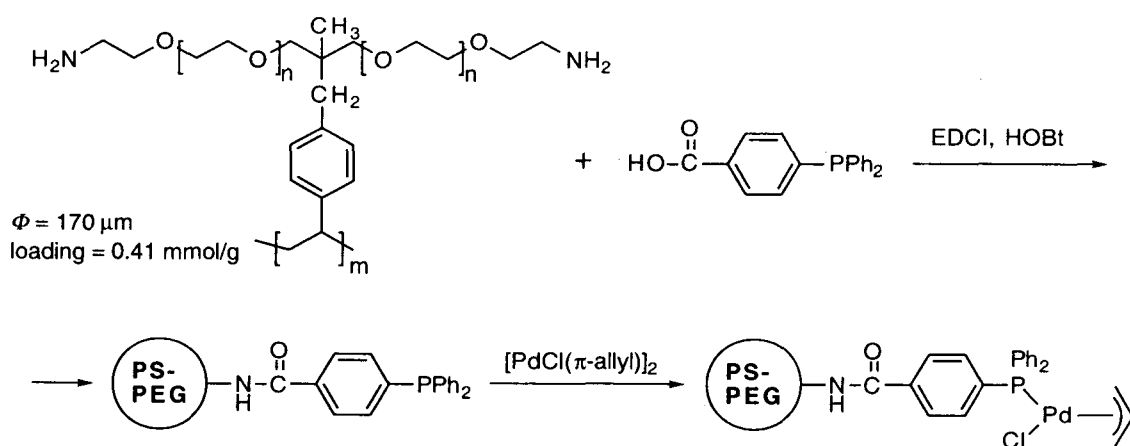
# 「完全水系メディア中での遷移金属触媒反応」

(分子研) 魚住 泰広

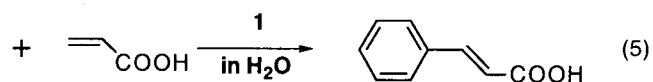
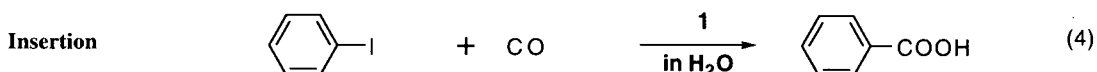
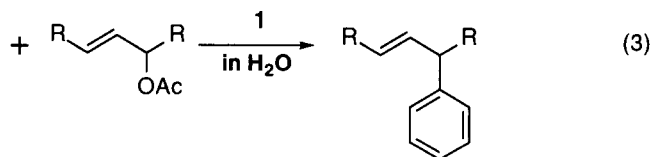
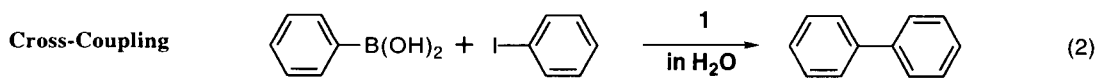
完全水系メディア中での有機変換工程の開発は、水圏内での有機分子挙動、特に疎水性相互作用を駆動力や制御因子とする有機反応開発への基礎化学的興味とともに、グリーン・ケミストリーなどとも関わる "hot" な研究領域である。一方、遷移金属触媒の固定化は、反応後処理の簡便化、触媒種の回収再利用などの実際面での優位性から、特に工業プロセス開発研究を中心に、古くから多くの研究報告があるが、特に近年のコンビナトリアル化学手法への期待とともに high-throughput synthesis を実現する有効な方法論として新たな有用性を獲得しつつある。触媒的精密有機合成反応の多くは均一反応系において検討され、多くの場合は遷移金属-配位子の錯体触媒の創製と利用により顕著な進歩を遂げつつある。固定化錯体触媒による水中での精密有機合成はこれらの機能を一つのシステムに凝集した理想の触媒系となりえる。

我々は両親媒性高分子であるポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体ビーズ上に遷移金属錯体触媒を化学結合を介して固定化することで水中での触媒的有機変換工程を実現してきた。特にパラジウム錯体触媒反応を中心に検討している (Scheme 1)。

Scheme 1



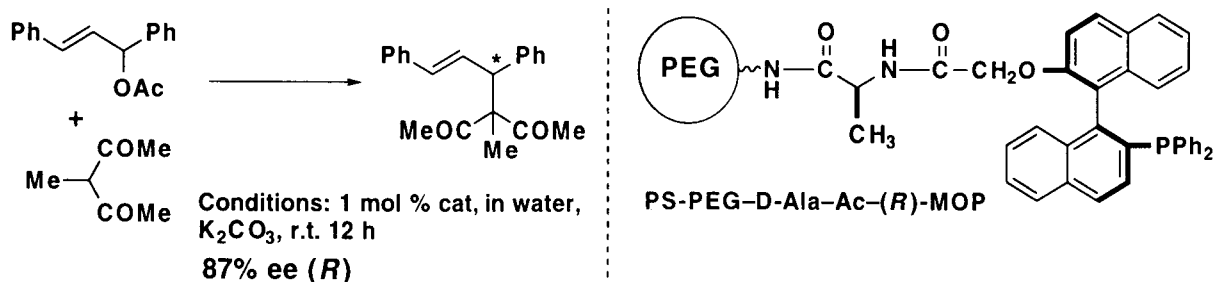
代表的な Pd 触媒工程である  $\pi$ -アリル置換反応、挿入反応、クロス・カップリング反応は全て完全水系メディア中で円滑に進行し、むしろ有機溶媒中均一触媒系を上回る結果が得られた。代表的な反応パターンを次頁に示す。固相担持により触媒の回収再利用も容易である。例えば一酸化炭素挿入反応によるハロアリアルから安息香酸への誘導 (eq. 4) では、30回の連続的再利用が可能であり、十分な活性を保っていた。またこの両親媒性高分子担持パラジウム錯体触媒は水中における幾つかの反応において均一系触媒による同様の変換工程よりもむしろ高い活性を示した。例えばアリルエステル基質に対する  $\pi$ -アリルパラジウム中間体を経る有機ホウ酸試薬のアリル位カップリングは従来の均一系触媒反応としては有効な触媒ほとんど知られていないが、我々が開発した PS-PEG 担持錯体によって水中で触媒される (eq. 3)。



反応に供される有機基質は疎水性に富むいわば「油」である。水中において油は容易に均一には溶解せず、おのずと疎水性の場であるポリスチレンマトリクス内に拡散していく。このように疎水性に立脚して自発的に構築された高密度な反応場において、イオン性反応剤（塩基など）と両親媒性ポリエチレングリコール部位を通して接触することで水中有機変換が進行すると考えている。すなわち、水、ポリスチレン、ポリエチレングリコール、有機基質などがおのおのの役割を果たした結果がこれらの高い反応性に繋がっているのだろう。

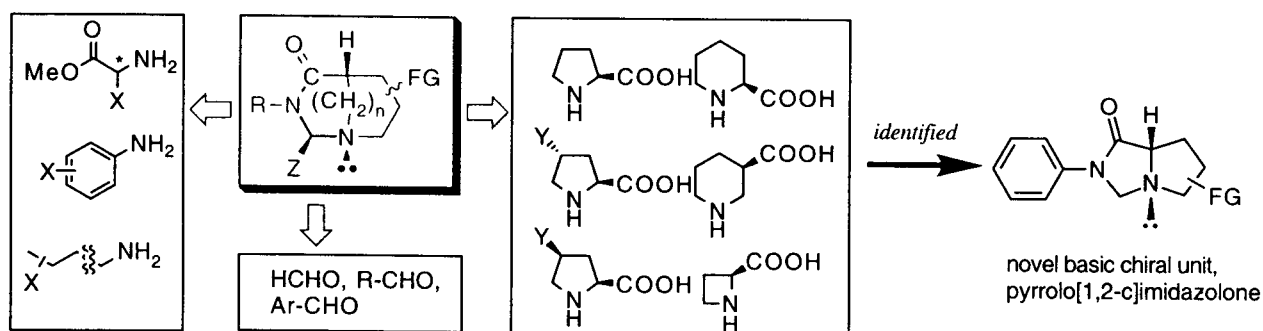
PS-PEG 担持水中機能性 Pd 錯体触媒の展開として、水中での固定化不斉触媒創製を試みた。水中での有機反応は蓄積に乏しく、合理的な不斉触媒設計の指針は無い。そこで固相合成の利点として近年顕著な進展を示しつつあるコンビナトリアル手法による触媒探索を実施した。PS-PEG レジン上に、種々のアミノ酸、スペーサー、トリアリールホスフィンの組み合わせからなる 100 種の水中機能性不斉ホスフィンライブラリーを設計・構築し Pd 触媒アリル位置換反応に適用した。右図に示したアラニン、ビナフチルホスフィンから構成される、最高 87% ee の立体選択性が得られた。水中、固定化触媒という未開拓の条件下の反応であることを考慮するならば十分な成果といえるものの、不斉反応として完成しているとは言い難い。

Scheme 2

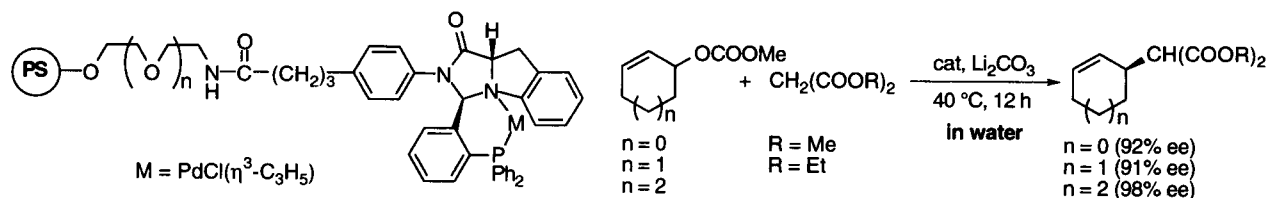


水中機能性不斉触媒の開発による高い立体選択性の達成は別展開していた不斉アミン探索の研究によってもたらされた。すなわち我々は液相コンビナトリアル合成手法による光学活性3級ピシクロアミンのライブラリーを構築し、そこから新しい不斉アミンユニットとしてピロロイミダゾロン骨格を見いだしていた (Scheme 3)。この知見に基づき開発されたイミダゾインドール骨格を持つ新規不斉アミノホスフィンは固相への担持を前提に筆者らによって設計された光学活性配位子である。この配位子を利用することで鎖状アシルエステル、環状アシルエステル両基質の不斉アシル位置換反応を水中で実施したところいずれの基質でも90% eeを越え、最高98% eeの立体選択性の発現に成功している (Scheme 4)。このような一般性ある高立体選択性触媒は有機溶媒中均一系触媒反応としても類例は極めて少なく、固相担持触媒、水中機能性触媒、としては世界に先駆けた成果である。

Scheme 3



Scheme 4



- 1) (a) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3557. (b) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8303. (c) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384. (d) Uozumi, Y.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921. (e) Danjo, H.; Tanaka, D.; Hayashi, T.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14341. (f) Shibatomi, K.; Nakahashi, T.; Uozumi, Y. *Synlett* **2000**, 1643. (g) Uozumi, Y.; Shibatomi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2919.