

学 位 論 文 題 名

触媒的不斉炭素－炭素結合生成反応に関する研究

－カブネランの触媒的不斉合成－

学位論文内容の要旨

生物活性を有する化合物を化学的に合成する場合いかにして光学活性体として合成するかが重要な問題となる。その方法の中でも触媒的不斉合成は理論的には触媒量の不斉源から無限の光学活性化合物が得られることから効率及び経済性において優れている。特にルイス酸、希土類遷移金属を用いた触媒反応は金属上の不斉配位子を設計することにより様々な化合物に適用でき得る可能性があることから多くの研究がなされている。しかしながら遷移金属を用いた触媒的不斉合成において炭素－炭素結合生成反応の成功例は少なく、現在最も重要な研究課題の一つである。そこで筆者は、生物活性及び合成的にも興味深い化合物であるカブネラン類をはじめとするポリシクロペンタノイドの触媒的不斉合成を検討した。

カブネラン類は軟珊瑚より単離されたトリキナン型セスキテルペンである。カブネランの生物活性は外敵に対する化学防御物質であるとされている。中でも高度に酸素官能基化されたカブネレンテトラオールはより強力な作用を示すことから抗菌活性等の生物活性発現物質のリード化合物として期待されている化合物であり、高効率な合成法の開発が望まれている。当研究室では最も高度に酸素官能基化されたカブネレンテトラオールの d₁ 体ではあるが初めての全合成に成功し報告している。しかしながら従来法では中間体を得る方法として高価な酢酸パラジウムを化学量論量用いるために大量供給には不向きであり、触媒化することが不可能であった。又、カブネラン類の不斉合成は不斉源を化学量論量に用いた例があるのみで触媒的不斉合成の例はない。今回筆者はカブネランの新規合成法の開発及び触媒的不斉合成について検討を行った。

〔1〕新規合成法の開発

当研究室にて開発されたヘック型反応を用いたエナンチオ場選択的触媒的不斉環化反応をプロキラルな 5－（3－ヨードブター－2－エニル）5－メチルシクロペンタジエンに用いるならば不斉合成も可能な触媒反応となるが予想された。そこでまず二座配位子であるビスジフェニルフォスフィノエタンを配位子として用い閉環反応の検討をおこなった。酢酸パラジウム（10mol%）、

ビスジフェニルフォスフィノエタン(10mol%)を触媒としテトラブチルアンモニウムアセテート存在下60℃に加熱するという条件により目的とする閉環体を位置及び立体特異的に56%の収率にて得る事に成功した。この閉環体からは収率良くカブネラン合成中間体に誘導することができ、カブネランの新規触媒的合成法を確立することができた。

〔2〕触媒的不斉合成の検討

不斉配位子を用い触媒的不斉合成の検討を行った。しかしながら種々条件検討を行ったが最も良い結果でもトルエン溶媒を用い触媒として $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (10mol%), 不斉リガンドとして (R, R)-chirapos を用いた時の収率61%, 不斉収率20%ee が限度であり高い不斉収率を得ることはできなかった。

ヘック型触媒的不斉環化反応で高い不斉収率を得るためには不斉誘起の際、パラジウムカチオンを中間体を経ることが必須であり基質としてヨウ化アルケニルを用いたときは銀塩の添加が必要であった。しかしながら本反応系においては銀塩の添加により基質の分解が生じるために銀塩存在下での反応が不可能であった。

一方、ビニルトリフラートがパラジウムに酸化的付加をした場合は、銀塩の存在なしにパラジウムカチオンを与えることが予想された。この反応性を活用して前記問題点を解決すべくアルケニルトリフラートを有する基質 5-メチル-5-(3-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-3-ブテン-1-イル)シクロペンタジエンを用いて触媒的不斉環化反応を検討した。まず酢酸パラジウム (10mol%), ビスジフェニルフォスフィノエタン (10mol%), テトラブチルアンモニウムアセテート存在下トルエン溶媒中50℃に加熱したところ61%の収率にて閉環体を得ることができた。さらに、不斉リガンドを用い検討をおこなったところ酢酸パラジウム (5mol%), (S)-BINAP (6.4mol%) を用いることにより収率76%, 26%ee の不斉収率にて閉環体を得ることに成功した。この反応は室温に反応温度を下げても速やかに反応したが収率及び不斉収率の変化は見られなかった。次に不斉収率を向上させるべく溶媒検討をおこなったところ溶媒の極性が増すに従い不斉収率が向上し DMSO を溶媒としたとき80%という高い値にて得られて来ることがわかった。このことは溶媒の極性が増すに従いパラジウムカチオンとしての性質が高まったためと考えられる。また不斉配位子について検討を行ったところ (S)-BINAP が最も良い結果を与えることがわかった。この閉環反応は触媒量を減らしても速やかに反応し、酢酸パラジウム (1.7mol%), (S)-BINAP (2.1mol%) という条件で不斉収率は変わらずに閉環体を89%にて得ることができた。なおこの閉環体からは容易にカブネラン合成中間体に収率良く導くことができカブネランの触媒的不斉合成にはじめて成功した。

〔3〕C環ユニットの導入の検討

求核剤としてカルバニオンを用いればワンポット中で二度の炭素-炭素結合生成反応をおこなうことができ、その結果としてカブネランのC環構築ユニットを位置及び、立体特異的に一挙に導入することができると考え検討を行った。まず、求核剤としてジアステレオマーの生成しないマロン酸ジメチルを用い条件検討を行った。その結果、テトラブチルアンモニウムアセテートのときと同様 DMSO 溶媒中、酢酸パラジウム、(S)-BINAP を触媒として用いるという条件で収率77%不斉収率68%ee という値で最も収率及び、光学収率良く閉環体が位置及び立体特異的に得られることがわかった。なおこの反応において求核剤はエナンチオ場を選択し閉環した後に生成する π -アリルに対するものであり不斉収率には直接関係はないと思われるが、求核剤をテトラブチルアンモニウムアセテートからカルバニオンに変えることにより不斉収率が低下したことから恐らく求核剤はパラジウムカチオンの対アニオンとしても働いていると考えられる。このことはカルバニオンのほうが溶媒効果をより顕著に受け易いことから予想された。そこで更に不斉収率を向上させるべく、より極性の高い溶媒を検討してみたが基質が壊れてしまい閉環体は得られてはこなかった。次に光学収率の向上及び様々なポリシクロペンタノイド化合物合成への応用を目的とし、基質の置換基とエナンチオ場選択性との関係を調べてみた。立体効果を見るために置換基にプロピル、イソプロピル基を有する基質を合成し閉環反応を検討したが光学収率に変化は見られなかった。このことから基質の置換基の大きさと不斉収率には関係が無いことがわかった。

以上の知見を元に種々求核剤の検討を行った。様々なカルバニオンやアミンを用いた場合においても収率良く閉環体を得ることに成功し、なかでもC環構築ユニット導入に最も適していると思われる求核剤である4-クロロアセト酢酸メチルエステルを用いた場合においても50%の収率にて閉環体も得ることができた。以上のことから本反応系は求核剤を選択することにより、カブネラン合成の短工程ルートの開発及び様々なポリシクロペンタノイド化合物合成への応用が可能なのことがわかった。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	林	民 生
副 査	教 授	柴 崎	正 勝
副 査	助教授	森	美和子
副 査	助教授	小 沢	文 幸

生物活性を有する化合物を化学的に合成する場合いかにして光学活性体として合成するかが重要な問題となる。その方法の中でも触媒的不斉合成は理論的には触媒量の不斉源から無限の光学活性化化合物が得られることから効率及び経済性において優れている。特にルイス酸、遷移金属、希土類を用いた触媒反応は金属上の不斉配位子を設計することにより様々な化合物に適用でき得る可能性があることから多くの研究がなされている。しかしながら遷移金属を用いた触媒的不斉合成において炭素-炭素結合生成反応の成功例は少なく、現在最も重要な研究課題の一つである。このような観点から影近克治君は、生物活性及び合成的にも興味深い化合物であるカブネラン類をはじめとするポリシロペンタノイドの触媒的不斉合成を検討した。

カブネラン類は軟珊瑚より単離されたトリキナン型セスキテルペンである。カブネランの生物活性は外敵に対する化学防御物質であるとされている。中でも高度は酸素官能基化されたカブネレンテトラオールはより強力な作用を示すことから抗菌活性等の生物活性発現物質のリード化合物として期待されている化合物であり、高効率な合成法の開発が望まれている。既に柴崎、間瀬は最も高度な酸素官能基化されたカブネレンテトラオールの dl 体ではあるが初めての全合成に成功し報告している。しかしながら従来法では中間体を得る方法として高価な酢酸パラジウムを化学量論量用いるために大量供給には不向きであり、触媒化することが不可能であった。又、カブネラン類の不斉合成は不斉源を化学量論量に用いた例があるのみで触媒的不斉合成の例はない。今回影近克治君はカブネランの新規合成法の開発及び触媒的不斉合成について検討を行い、以下に記す結果を得た。

〔1〕新規合成法の開発

影近克治君は、柴崎、佐藤等によって開発されたヘック型反応を用いたエナンチオ場選択的触媒的不斉環化反応をプロキランな 5 (3-ヨードブター-2-エニル)-5-メチルシクロペンタジエンに用いるならば不斉合成も可能な触媒反応となると予想した。そこでまず二座配位子であるビスジフェニルフォスフィノエタンを配位子として用い閉環反応の検討をおこなった。酢酸パ

ラジウム (10mol%), ビスジフェニルフォスフィノエタン (10mol%) を触媒としてテトラブチルアンモニウムアセテート存在下60℃に加熱するという条件により目的とする閉環体を位置及び立体特異的に56%の収率にて得る事に成功した。この閉環体からは収率良くカブネラン合成中間体に誘導することができ、カブネランの新規触媒的合成法の確立に成功した。

〔2〕触媒的不斉合成の検討

不斉配位子を用い触媒的不斉合成の検討を行った。しかしながら種々条件検討を行ったが最も良い結果でもトルエン溶媒を用い触媒として $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ (10mol%), 不斉リガンドとして (R, R)-chiraphos (10mol%) が用いた時の収率61%, 不斉収率20%ee が限界であり高い不斉収率を得ることはできなかった。ヘック型触媒的不斉環化反応で高い不斉収率を得るためには不斉誘起の際, パラジウムカチオンを中間体に経ることが必須であり基質としてヨウ化アルケニルを用いたときは銀塩の添加が必要である。しかしながら本反応系においては銀塩の添加により基質の分解が生じるために銀塩存在下での反応が不可能であった。

この点を解決すべき 5-メチル-5-(3-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-3-ブテン-1-イン)シクロペンタジエンを用いて触媒的不斉環化反応を検討した。種々の不斉リガンドを用い検討をおこなったところ酢酸パラジウム (1.7mol%), (S)-BINAP (2.1mol%), Bu_4NOAc (2.9equiv.) を用いることにより収率86%, 80%ee の不斉収率にて閉環体を得ることに成功した。更にこの閉環体からカブネランへの効率的変換にも成功した。

以上、影近克治君は触媒的不斉合成分野で博士論文に十分相当する顕著な成果をあげた。