

学位論文題名

新規光学活性メタロセニルホスフィン配位子の
合成およびそれを用いた触媒的不斉合成

学位論文内容の要旨

医薬品や機能性材料では鏡像異性体の違いにより生理活性などの諸性質が大きく異なることが知られている。従って、一方の鏡像異性体を選択的に得る方法の開発が有機合成上大きな課題となっている。鏡像異性体を選択的に得る方法にはいろいろあるが、なかでも触媒的不斉合成は触媒量の不斉源から多量の光学活性体を得ることが可能であり、高効率な光学活性体の実際の合成法として注目を浴びている。効率の高い触媒的不斉合成を実現させるためには、不斉合成に適した新しい錯体触媒反応を開発すると共に、高い触媒活性と高い立体選択性を同時に備えた不斉触媒のデザインとその具現化が必要である。以上の観点から、申請者は大きく分けて以下に示す3種類の研究を行った。

1. ジシランを用いたパラジウム触媒によるアリル位シリル化反応の開発

新規触媒反応としてジシランを用いたパラジウム触媒アリル位シリル化反応を開発した。ジシランを用いたアリルクロリドのアリル位シリル化反応は数例知られているが、反応に高温を必要とし、基質も限られていた。また、触媒的不斉アリル位シリル化反応の成功例もなかった。申請者は高活性な非対称ジシランを用いることで穏和な条件下で反応が進行することを見だし、また反応の立体化学についても明らかにした。さらに、本反応の不斉化に成功し、有機合成上有用な光学活性アリルシランを効率良く合成する新たな方法論を確立した。

2. 新規光学活性メタロセニルホスフィン配位子の合成および触媒的不斉合成

遷移金属錯体を用いた触媒的不斉合成において不斉源として重要な役割を果たしているのが光学活性ホスフィン配位子である。当研究室で開発された光学活性フェロセニルホスフィンはアルドール反応、水素化反応、アリル位置置換反応などの広い反応にわたり高い立体選択性を与える優れた不斉配位子であるが、申請者はさらに広範囲の反応において高い立体選択性を発現させることを目的として、既存のフェロセニルホスフィン配位子の優れた特徴を生かした新規光学活性メタロセニルホスフィン配位子の開発を行った。この際、ジアルキル亜鉛を用いた触媒的不斉アルキル化反応により不斉中心を導入することによって、光学分割法を用いない高効率で、柔軟性に富み、かつ大量スケールに耐えられる合成ルートを確認した。また、X線構造解析により立体構造を解明し、優れた不斉環境を有していることを明らかにした。さらに、実際にアリル位シリル化反応、クロスカップリング反応などの種々の触媒反応に用いることによりその有用性を示し、従来のフェロセニルホスフィンの Advanced Analog になることを示した。

3. パラジウム触媒による不斉環化反応の開発

新たに合成したメタロセニルホスフィン配位子の適用範囲を広げるためにパラジウム触媒による (Z)-2-ブテニレンジカーボネートと活性メチレン化合物の不斉環化反応について検討した。本反応において、高い化学収率で生成物であるビニルジヒドロフランを得ることを目的として長時間反応を行うと化学収率は向上するものの短時間で反応を止めた場合に比べて立体選択性が顕著に低下するという現象が見られた。申請者は、この現象が生成物のラセミ化によるものであることを明らかにし、その原因について探求した結果、塩基性度の低いホスフィン配位子を用いることによりラセミ化が制御できることを見いだした。さらに反応を詳細に検討することにより反応条件を最適化し、高い化学収率にて高い光学純度を有するビニルジヒドロフランおよびビニルシクロプロパンを得ることに成功した。また、本反応の立体制御機構についても明らかにすることができた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	森	美和子
副査	教授	橋本	俊一
副査	教授	高橋	保
副査	教授	林	民生

学位論文題名

新規光学活性メタロセニルホスフィン配位子の 合成およびそれを用いた触媒的不斉合成

光学活性配位子を含む遷移金属錯体を用いた触媒的な不斉反応は光学活性化合物を効率よく合成できる実際的な方法として活発に研究されている分野である。また触媒的不斉合成の研究を通して反応機構など触媒反応に関する理解を深めることができる。このような触媒的不斉合成の研究を実行する上で重要な課題として、不斉合成に適した新しい触媒反応の開発とそれぞれの触媒反応に適した高い立体選択性をもたらす不斉触媒の開発があるが、本論文ではこれらの両方に成功している。第一章では新規錯体触媒反応としてパラジウム触媒アリル位シリル化反応を見だし、第二章以後はパラジウム触媒を用いたいくつかの不斉合成反応において高い立体選択性を示す新規光学活性メタロセニルホスフィン配位子の設計および合成を行っている。

第一章では、従来反応基質の置換様式に制限があったアリル位シリル化反応に電子吸引基とアルキル置換基を適切な位置にもつ非対称ジシランを用いるとパラジウム触媒存在下、温和な条件で反応が進行し高収率で塩化アリルから目的とするアリルシランが得られることを示した。また不斉配位子を用いてこのシリル化反応の不斉化も行い、有機合成化学上有用な光学活性アリルシランの不斉合成に成功している。第二章、第三章では、従来触媒的不斉合成に不斉配位子として用いられてきた光学活性フェロセニルビスホスフィンを修飾し、より立体選択性の高い不斉ホスフィンを設計した。フェロセンの中心金属である鉄をルテニウムに換えたルテノセニルビスホスフィン、ビスホスフィン配位子が金属にキレート配位したときのバイトアングル($\angle P-M-P$)が増大するとともに中心金属上の不斉環境がよ

り効果的に構築されることを予測して設計したもので、この不斉環境の向上は、実際に合成したルテノセニルビスホスフィン配位子とするパラジウム錯体はX線結晶構造解析により確認された。また光学活性ルテノセニルビスホスフィンの不斉誘導能力はいくつかの触媒的な不斉反応でフェロセン類縁体より高い立体選択性を示すことにより確認できた。さらにフェロセニルホスフィンの側鎖上にあるアルキル置換基としてメチル基の他にエチル基やブチル基をもつ誘導体の合成ルートを確立し、これらの立体的な嵩高さを適切に調整することにより、ニッケル触媒グリニヤール不斉クロスカップリング反応などで高い立体選択性を実現した。これらの新規光学活性メタロセニルホスフィンはその合成の鍵工程に有機亜鉛試薬による触媒的な不斉アルキル化を用いており、従来ラセミ体の光学分割により合成されていた光学活性メタロセニルホスフィンの新規合成ルートを開発した点にも意味がある。第四章はパラジウム触媒を用いた不斉環化反応による光学活性ビニルジヒドロフラン誘導体やビニルシクロプロパン誘導体の不斉合成を取り扱っている。この不斉反応は π -アリルパラジウム中間体への求核攻撃を二度経て進むもので、その不斉誘導機構は極めて興味深い。また長時間反応させると生成物がラセミ化を受けるため化学収率、不斉収率ともに満足できる結果を得るためには不斉触媒の特別の設計が必要になる。申請者はこのラセミ化が0価パラジウム錯体の求核性を低く抑えることにより防げることを、また高い不斉収率を得るためには上記の側鎖にエチル基をもつ光学活性フェロセニルホスフィンやルテノセニルホスフィンが有効であることを見だし、ホスフィン配位子のリン上にトリフルオロメチル基のような電子吸引基を導入することにより高い化学収率、高い不斉収率の両立を実現した。この過程でルテノセニルビスホスフィンを配位子とするパラジウム錯体はフェロセニルビスホスフィンを配位子とするものよりもアリル基質に対する求核性が低いことも見いだした。本環化反応は二度の π -アリルパラジウム中間体など多数の中間体を含む触媒サイクルを経由して進行するが、これらの中で実際に立体制御がなされ最終生成物の立体化学が決定される段階をも明らかにした。すなわち、一回目の π -アリルパラジウム中間体がエピ化平衡により安定なディアステレオマーとなった後に求核攻撃を受け、この段階で最終環化生成物の絶対配置、鏡像異性体過剰率が決定される。一回目の求核攻撃により生成したオレフィンパラジウムはパラジウムから解離することなく二回目の π -アリルパラジウム中間体となり、一回目の求核攻撃の際に決定された立体化学を失うことなく速やかに最終環化生成物に至る。このような不斉誘導段階の解明は触媒的な不斉合成反応の研究を行う上で重要な課題であるが、実際に成功した例は少ない。以上のように、申請者は新しい不斉触媒反応と高立体選択的な不斉配位子を開発し、その成果によって有機合成化学の発展に貢献したとい

える．よって，本論文は博士（薬学）の学位論文として十分価値あるものと認める．