

学位論文題名

パラジウム触媒によるシクロアルケン誘導体の
エナンチオ場選択的不斉合成

学位論文内容の要旨

遷移金属を利用した有機合成研究、特にパラジウム触媒を用いた π -アリルパラジウム錯体へのアルキル化は、その有用性から多数の研究報告が行われている。本反応はキラルな配位子を用いた場合に不斉合成へと展開でき、数々の優れた配位子の設計研究と相俟って、極めて高い選択性で化合物を得ることが可能となってきた。

申請者が在籍する研究室では、プロキラルなシクロペンテンジオール誘導体を基質として本反応を行い、その不斉合成への展開を検討してきた。そこで申請者は、これまで得られた知見を基にまずシクロヘキセンジオール誘導体を基質とし、 π -アリルパラジウム錯体を經由した触媒的不斉合成の検討を行った。

基質が低原子価のパラジウム錯体に酸化的付加する際には、パラジウムは脱離基に対して反対側から攻撃するが、 π -アリルパラジウム錯体を形成するためには、炭素-炭素二重結合上のp軌道と、脱離基の炭素-酸素結合とがほぼ平行になる必要がある。このためシクロヘキセン誘導体においては、アキシアル位に位置する脱離基が優先して脱離することが知られている。この π -アリルパラジウム錯体にソフトな炭素求核剤を攻撃させれば、結果的には基質の立体を保持した形で求核剤を導入することができ、天然物合成に有用なシントンの合成も可能と考えた。

まず、ジメチルマロナート及びジメチル β -ケトグルタラートを水素化ナトリウムで処理し求核剤とし、キラルな配位子の存在下にそれぞれ本反応を行ったところ、何れの場合も光学活性体で化合物を得ることができ、本基質を用いた不斉アルキル化が可能であることがわかった。そこで次にオキシンドール誘導体の不斉合成を目指し、ジメチルマロナートより誘導したアミドエステルを水素化ナトリウムで処理し不斉アルキル化を試みたところ、得られた生成物はラセミ体であった。この理由については、塩基処理した際に生じたアミドアニオンが、キラルな配位子の光学活性発現の場の形成を妨げたためと考えられた。そこでアミドの保護を種々検討した結果、アミドエステルをLDAで処理し反応を行った場合に目的物を光学活性体で得ることができた。この理由については、求核剤をLDA処理した際に生じたリチウム塩のリチウムにより、アミドエステルはこれを介したキレート構造を取ることであり、アミドが保護された形で反応が進行したためと考えている。

そこで得られた光学活性体の絶対配置を決定したところ、本反応を鍵工程とした4環性アルカロイド(+)- γ -Lycoraneの合成が可能であることがわかった。即ち、パラジウム触媒を用いた本不斉アルキル化及び分子内 Heck 反応を行うことにより、非常に短工程で4環性骨格の構築を可能とし、基質より僅か5工程で、 γ -Lycoraneの光学活性体での全合成を初めて達成した。

これまでの研究結果により得られた知見から、プロキラルなシクロアルケン誘導体の本反応におけるエナンチオ場選択という点に興味を持ち、引き続きシクロヘプテンジオール誘導体を基質とし、不斉アルキル化へ展開すべく検討した。

まず、本基質が π -アリルパラジウム錯体の形成に有利なコンホマーを取り得るか否かを、分子力場計算を行い検討した。その結果、アキシアル位に脱離基を有するコンホマーが存在し得ることがわかり、実際に不斉アルキル化を試みた。

ジメチルマロナートを求核剤として種々反応条件を検討したところ、光学活性体で化合物を得ることはできるものの、その収率及び鏡像異性体過剰率は低いものであった。そこで本基質の5 β 位にアルコキシ基を導入した基質を用いて本反応を行えば、選択性に何等かの影響が見られるのではないかと考え、次にシクロヘプテントリオール誘導体を基質として更に検討を重ねた。

5 β 位に、ヒドロキシ、メトキシ、TBDMS オキシ、及び TBDPS オキシ基を導入した基質を調製し、それぞれについてジメチルマロナートを求核剤として不斉アルキル化を検討した。その結果何れの置換基を有する場合も、2つの位置異性体の混合物としてアルキル化体を得た。これらは、 π -アリルパラジウム錯体の形成後に、求核攻撃可能な2つの位置をそれぞれ攻撃した結果得られたものであったが、その位置選択性は、5 β アルコキシ基の大きさによっては制御されず、しかも両者の鏡像異性体過剰率は全く異なるものであった。しかし5 β 位をより大きな基とした場合に、収率及び鏡像異性体過剰率は高い値を示した。

次に求核剤の2位にアルキル基を導入して立体的に嵩高くし、求核攻撃の位置選択性に対する影響を見た。その結果、プロピル、アリル、ブテニルなどのアルキル基を導入した何れの場合も攻撃位置を完全に制御でき、しかも良好な収率で化合物を得た。この結果を受け、これらマロナートを用いた不斉アルキル化及びそれに続くパラジウム ene 反応により、ヒドロアズレン誘導体やヒドロベンゾシクロヘプテン誘導体のような、天然物合成に有用と考えられるキラルシントンを、高収率で誘導することができた。

一方、キラルな BINAP を配位子として本不斉アルキル化反応を行った場合、極めて高い鏡像異性体過剰率で化合物を得た。この反応機構を考察したところ、恐らく速度論的光学分割が発現したものと考えられ、その制御を検討することにより本反応における真の鏡像異性体過剰率を求めることができた。

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 助教授 浜 田 辰 夫

副 査 講 師 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

パラジウム触媒によるシクロアルケン誘導体の エナンチオ場選択的不斉合成

本論文は以下の二つの部分から成り立っている。パラジウム触媒を用いた π -アリルパラジウム錯体へのアルキル化は、キラルな配位子を用いた場合に不斉合成へと展開できる。この反応においては基質が低原子価のパラジウム錯体に酸化的付加する際、パラジウムは脱離基に対して反対側から攻撃し、この π -アリルパラジウム錯体にソフトな炭素求核剤を攻撃させれば、結果的には基質の立体を保持した形で求核剤を導入することができる事が知られている。著者は6及び7員環のシクロアルケンジオール誘導体を基質としてPd触媒による不斉アルキル化を行った。

1. Pd触媒によるシクロヘキセン誘導体のエナンチオ場選択的不斉合成— (+)- γ -Lycorane の全合成—

著者はジメチルマロナート及びジメチル β -ケトグルタラートを求核剤とし、キラルな配位子の存在下にそれぞれ本反応を行ったところ、何れの場合も光学活性体で化合物を得ることができ、本基質を用いた不斉アルキル化が可能であることをまず示した。次にオキシンドール誘導体の不斉合成を目指し、ジメチルマロナートより誘導したアミドエステルを水素化ナトリウムで処理し不斉アルキル化を試みたところ、得られた生成物はラセミ体であった。この理由については、塩基処理した際に生じたアミドアニオンが、キラルな配位子の光学活性発現の場の形成を妨げたためと考えた。そこでアミドの保護を種々検討した結果、アミドエステルを LDA で処理し反応を行った場合、目的物を光学活性体で得ることに成功した。得られたモノアルキル化体の絶対配置を決定し、本反応を鍵工程とした4環性アルカロイド (+)- γ -Lycorane の全合成を基質より僅か5工程で、光学活性体として達成した。

2. Pd触媒によるシクロヘプテン誘導体のエナンチオ場選択的不斉合成

著者な更にプロキラルなシクロアルケンジオール誘導体の、エナンチオ場の選択という点に興味を持ち、引き続きシクロヘプテンジオール誘導体を基質とし、不斉アルキル化を検討した。まず著者は基質が π -アリルパラジウム錯体の形成に有利なコンホマーを取り得るか否かを、分子力場計算を行い検討し、アキシアル位に脱離基を有するコンホマーが存在し得ることがわかった。そこでジメチルマロナートを求核剤として種々反応条件を検討したところ、光学活性体で化合物を得ることはできるものの、その収率及び鏡像異性体過剰率は低いものであった。そこで基質の 5β 位にアルコキシ基を導入した基質を用いて更に検討を重ねた。

5β 位に、各種アルコキシ基を導入した基質を調製し、それぞれについてジメチルマロナートを求核剤として不斉アルキル化を検討した。その結果何れの置換基を有する場合も、2つの位置異性体の混合物としてアルキル化体を得る事が出来た。これらは、 π -アリルパラジウム錯体の形成後に、求核攻撃可能な2つの位置をそれぞれ攻撃した結果得られたものであったが、その位置選択性は、 5β -アルコキシ基の大きさによっては制御されず、しかも両者の鏡像異性体過剰率は全く異なるものであった。しかし 5β 位をより大きな基とした場合に、収率及び鏡像異性体過剰率は高い値を示した。

次に求核剤の2位にアルキル基を導入して立体的に嵩高くし、求核攻撃の位置選択性に対する影響を見た。その結果、アルキル基を導入した場合に攻撃位置を制御でき、しかも良好な収率で化合物を得た。一方、キラルなBINAPを配位子として本不斉アルキル化反応を行った場合、極めて高い鏡像異性体過剰率で化合物を得た。この反応機構を考察したところ、恐らく速度論的光学分割が発現した結果得られたものと考えられ、その制御を検討することにより本反応における真の鏡像異性体過剰率を求めることができた。更にこれらマロナートを用いた不斉アルキル化及びそれに続くパラジウムene反応を行うことにより、ヒドロアズレン誘導体やヒドロベンゾシクロヘプテン誘導体のような、天然物合成に有用と考えられるキラルシントンへ、高収率で誘導することができた。

以上述べたように本研究は独創的なアイデアのもとでPd触媒による不斉アルキル化が進められており、しかも生成物を利用して極めて短工程で天然物合成も達成されており、既に欧文誌に報告されている。よって本研究は吉崎浩樹氏が博士(薬学)の学位を受けるに充分値するものと考えられる。