

学位論文題名

パラジウム触媒を用いたオレフィン類の不斉ヒドロシリル化反応

学位論文内容の要旨

本研究は、MOP (Monodentate Optically active Phosphines) を用いたオレフィンのパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化の反応機構の解明と適用範囲の拡大を目指すものである。

光学活性単座ホスフィン配位子、(*S*)-2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1,1'-ビナフチル ((*S*)-MeO-MOP) が配位したパラジウム触媒 (0.1–0.01 mol %) 存在下、トリクロロシランを用いた単純な末端オレフィン ($\text{RCH}=\text{CH}_2$) の不斉ヒドロシリル化を 40 °C にて行った。少量の 1-(トリクロロシリル)アルカンを伴って、通常とは逆の位置選択性および高いエナンチオ選択性をもって 2-(トリクロロシリル)アルカンを高収率で与えた。ケイ素-炭素結合の酸化的開裂により、光学活性 2 級アルコール ($\text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_3$) が得られる。生成した 1-(トリクロロシリル)アルカンに対する 2-(トリクロロシリル)アルカンの選択比とアルコールのエナンチオマーの純度はそれぞれ 94/6–66/34, 94–97% ee であった。本反応の展望と限界を調べたところ、以下のことが明らかになった。(1) 本反応が進行するためには単座配位子が必要なこと。(2) 2-(トリクロロシリル)アルカンを与える位置選択性を上げるには、嵩高い配位子が重要であること。

(3) MeO-MOP の MeO 基など 2' 位の置換基は反応場とは逆を向くこと。

(4) オレフィン基質として分子内にエステルや内部二重結合があるものを用いても、それらを損なうことなく対応する 2-アルカノールがそれぞれ高い選択性で得られること。

(*R*)-2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1,1'-ビナフチル ((*R*)-MeO-MOP) が配位したパラジウム錯体触媒 (Pd-MeO-MOP) を用いた 1-アルケンの不斉ヒドロシリル化の反応機構を解明するため、Pd-MeO-MOP 触媒存在下、重水素標識した 2 種類の 1-オクテン ($\text{RCH}=\text{CD}_2$ と $\text{RCD}=\text{CH}_2$; $\text{R} = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$) の不斉ヒドロシリル化を行った。総ての生成物において重水素スクランブルが観測されたことから、本触媒系では、1-alkylpalladium 中間体と 2-alkylpalladium 中間体の間の平衡が存在することと、MeO-MOP 配位子が 2-silylalkane を与える 2-alkylpalladium 中間体からの還元的脱離を促進していることが明らかになった。さらに、(*R*)-MeO-MOP と (*R*)-MeO-MOP の各々を用いて、立体選択的に重水素標識した (*S*)-3-deuterio-3-phenylpropene (>98% ee) のパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化を行った。そのベンジル位シリル化生成物の重水素の消失した割合

から, Pd-MeO-MOP 触媒のオレフィン不斉面の識別により優先して生じる 2-alkylpalladium 中間体からの還元的脱離が β -水素脱離より有利であることがわかった。

(R)-2-ジフェニルホスフィノ-2'-メトキシ-1,1'-ビナフチル ((R)-MeO-MOP) から系中で発生させたパラジウム触媒 0.1 mol % 存在下, トリクロロシランを用いた置換スチレン類 (ArCH=CHR) の不斉ヒドロシリル化は位置選択的 (位置異性体比 = >99/<1) に, 高いエナンチオ選択性をもって 1-アリール-1-(トリクロロシリル)アルカンを高収率で与えた。これら生成物は, ケイ素-炭素結合の酸化的開裂により, 効率良く, 光学活性 2 級アルコール ($\text{ArCH(OH)CH}_2\text{R}$) に導くことができる。種々のスチレン類をもちいたとき得られたアルコールの光学純度を以下に示す: (E)-1-phenyl-1-propene; 82% ee (R). (E)-1-phenyl-3-methoxy-1-propene; 80% ee (R). (E)-1-phenyl-3-benzyloxy-1-propene; 80% ee (R). indene; 85% ee (R). styrene; 71% ee (R). o-chlorostyrene; 81% ee (R).

置換スチレン類 (ArCH=CHR) のパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化に不斉配位子として (S)-1-ジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル ((S)-H-MOP) を用いたところ, 高収率かつ高エナンチオ選択性 (up to 96% ee) をもって 1-aryl-1-silylalkanes を与えた。これら生成物は, ケイ素-炭素結合の酸化的開裂により, 効率良く, 光学活性 2 級アルコール ($\text{ArCH(OH)CH}_2\text{R}$) に導くことができる。さらに, H-MOP のリン原子上に 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl 基を導入した配位子を用いることにより, 触媒活性, 立体選択性 (97–98% e.e.) とともに大幅に向上した。スチレン類の不斉ヒドロシリル化において高い立体選択性を得るためには, MOP の 2' 位の置換基が立体的に小さい水素原子であることがわかった。2 種類の重水素標識したスチレン (PhCH=CD_2 と PhCD=CH_2) の不斉ヒドロシリル化を行った。 PhCH=CD_2 の場合, 生成物の重水素スクランブルが観測されが, PhCD=CH_2 の場合, 重水素のスクランブルは全く見られなかった。本触媒によるスチレン類のヒドロシリル化では, π -(styrene) hydrido-silyl-palladium 中間体と 2-alkylpalladium 中間体の間の平衡が存在することと 1-alkylpalladium 中間体が関与しないことが明らかになった。

光学活性アリルシランの効率的合成法開発のため, 光学活性単座ホスフィン, (R)-3-ジフェニルホスフィノ-3'-メトキシ-4,4'-ビフェナンスリル ((R)-MOP-phen) が配位したパラジウム触媒 (0.1 mol %) によるトリクロロシランとたとえば cyclopentadiene のような環状 1,3-ジエン類の不斉ヒドロシリル化を行った (20 °C) ところ, 高収率かつ高立体選択性をもって対応するアリル(トリクロロ)シランが得られた ((R)-3-(trichlorosilyl)cyclopentene, 99% yield, 80% ee)。さらに, これら生成物は, DMF 中アルデヒドとの S_{E} 反応により, 対応する光学活性ホモアリルアルコール ((1R,1'S)-(cyclopent-2-enyl)(phenyl)methanol) に変換された。

以上より, 本触媒反応における高い立体および位置選択性の発現機構, 特に 2-alkylpalladium 中間体の特徴的な挙動 (還元的脱離, β -水素脱離) が明らか

になった。また，不斉配位子を巧みに設計することにより，スチレン類やジエンの不斉ヒドロシリル化で高い立体選択性が得られることがわかった。

学位論文審査の要旨

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

学位論文題名

パラジウム触媒を用いたオレフィン類の不斉ヒドロシリル化反応

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の最重要課題は目的とする反応で高い立体選択性、高い触媒活性をしめす不斉触媒を見つけることにあるが、そのためには不斉誘導機構の解明を中心とした触媒反応機構の理解が必要である。本論文では、まず第一章、第二章で新規不斉錯体触媒反応であるパラジウム触媒ヒドロシリル化反応の機構について考察を加え、第三章以後においては従来の光学活性ホスフィン配位子では高い立体選択性が得られないスチレンや共役ジエンの不斉ヒドロシリル化に有効な新規軸不斉単座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、アルキル置換末端オレフィンのパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化反応についてその全容を明らかにしている。一般にアルキル置換末端オレフィンの遷移金属錯体触媒を用いたヒドロシリル化では、ケイ素は末端（1位）に付加し、鎖状の不斉炭素をもたない生成物が得られる。従来しばしば用いられていた白金やロジウム触媒に限らず、パラジウム触媒でもトリフェニルホスフィンなど通常の配位子を含む錯体では同様の位置選択性が観察される。これに対し、軸不斉ビナフチル骨格をもつ単座ホスフィン配位子 MeO-MOP を用いると 90% 以上の位置選択性でケイ素が内部（2位）に付加した分岐型の生成物が得られる。この2位に不斉炭素をもつ分岐型ケイ素化合物は 95% ee 前後の鏡像異性体過剰率を

もつことが分かった。末端オレフィンとしては 1-オクテンや 4-フェニルブテンのような単純なものから、エステル官能基を側鎖上に含むものまで幅広いタイプのオレフィンでこのような高い分岐選択性と高い立体選択性が達成できた。

第二章では、第一章で述べたアルキル置換末端オレフィンの高分岐選択的、高立体選択的な不斉ヒドロシリル化反応について、その反応機構的な考察を行っている。まず 1 位または 2 位の水素を選択的に重水素化した 1-オクテンを用いてパラジウム触媒ヒドロシリル化を行い、配位子がトリフェニルホスフィンの場合も MeO-MOP の場合にも、触媒サイクル中に 2-アルキルパラジウム中間体が含まれていること、また 2-アルキルパラジウム中間体と 1-アルキルパラジウム中間体との間の平衡があることを見いだしている。パラジウム上のホスフィン配位子によりこの 2-アルキルパラジウム中間体の挙動が大きな影響を受け、MeO-MOP 配位子では 2-アルキルパラジウム中間体が還元的脱離を受けて分岐型生成物を与えるが、他のホスフィン配位子では β -水素脱離を受けて原料である 1-アルケンに戻るか内部オレフィンに異性化することを明らかにした。また立体選択的に重水素化した (S)-3-deuterio-3-phenylpropene を用いて、2-アルキルパラジウム中間体からの還元的脱離が一对のジアステレオメリクな中間体のうちの一つから選択的に起きることを示した。

第三章と第四章は、スチレン誘導体の不斉ヒドロシリル化を取り扱っている。MeO-MOP 配位子はスチレン骨格をもつオレフィンには一般に不向きで 20% 程度の立体選択性しか得られないことが多いが、 β -メチルスチレンなど β 位にアルキル置換基を含むものでは立体選択性が 80% 以上にまで向上することをまず見いだした。次ぎにスチレン誘導体の不斉ヒドロシリル化に効果的な新規不斉配位子の合成を試みた。MeO-MOP 配位子の 2' 位のメトキシ基に代わり官能基やアルキル基をもついくつかの単座のホスフィン配位子を合成し、立体的に最も小さな置換基、即ち水素をもつものが最も高い選択性を示すことを見いだした。この H-MOP 配位子はスチレンの不斉ヒドロシリル化で 94% ee の 1-フェニルエタノールを与えた。さらに H-MOP 配位子のリン上のフェニル基に電子吸引性の置換基を導入することにより触媒活性と立体選択性の向上が見られた。最終的にフェニル基のメタ位に二つのトリフルオロメチル基をもつ H-MOP 型配位子 (H-MOP-Ar) に到達し、これを用いればスチレンの不斉ヒドロシリル化が $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ で速やかに進行し、98% の立体選

択性が得られることを見いだした。フェニル環上や β 位に置換基を含むスチレン誘導体の反応も同様の高立体選択性で進む。

第五章では、シクロペンタジエンなど環状共役ジエンの不斉ヒドロシリル化を行っている。共役ジエンの不斉ヒドロシリル化は光学活性なアリルシランの不斉合成法の一つとして有機合成的に有用な触媒反応であるが、この反応には MeO-MOP のピナフチル骨格をビフェナントリル骨格に置き換えた MOP-phen が最も効果的な不斉配位子であることを見いだした。また共役ジエンのパラジウム触媒によるヒドロシリル化が syn-1,4-付加で進むことも重水素標識したヒドロシランを用いて証明した。

以上のように、申請者はパラジウム触媒による様々なオレフィンの不斉ヒドロシリル化反応で高い立体選択性を示す新規ホスフィン配位子を開発し、またその反応機構についても重要な知見を得た。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。