

学位論文題名

新規不斉配位子の設計・合成と触媒的不斉反応の
開発に関する研究

学位論文内容の要旨

触媒的不斉反応の開発は現在の有機合成化学の中心課題の一つである。高エナンチオ選択性獲得には有効な不斉空間の構築が必須であり、その不斉空間を規定する配位子が重要な役割を担う。そこで有効な配位子の創製を目的とし、1位に第四級不斉炭素を持つインダン骨格を基盤とする一連の新規不斉配位子を設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応の検討を行った。

1. 新規スピロ型ジホスファイト配位子の合成

スピロ骨格を持つ配位子はその剛直な構造から高い不斉誘起能を持つことが期待されるが、その合成の困難さから不斉触媒反応への応用例は極めて少ない。一方、ホスファイトを官能基とする配位子は、現在汎用されているホスフィン配位子と比べて合成が容易であると同時に電子的・立体的に異なる特徴を持つ。そこで、ホスファイトを官能基として組み込んだ新規不斉スピロ配位子を設計し、その合成に着手した。

当研究室ではキラルなロジウム錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた芳香環C-H挿入反応により高エナンチオ選択的に1位に第四級不斉炭素を持つ2-インダノンが得られることを報告している。そこで光学活性2-インダノンを重要中間体とし、光学的に純粋な新規 C_2 対称ジオールを合成した。これらを中間体としビス(ジフェニルホスファイト)およびモノホスファイトを合成した。

2. 新規スピロ型ジホスファイト配位子の不斉触媒反応への応用

一連の新規スピロ型ホスファイト配位子の機能を見積もることを目的とし、パラジウム錯体を用いた1,3-ジフェニルプロペニルアセタートに対するマロン酸ジメチルの不斉置換反応を検討した。 C_2 対称ジホスファイトは高いエナンチオ選択性で生成物を与えた。なお、本反応においてリチウムカチオンの共存は高エナンチオ選択性に必須である。芳香環のないスピロ配位子では良好な結果が得られなかったことから、インダン骨格上の芳香環がリン原子上のフェノキシ基を効果的に配座固定した結果として理解できる。なお、その他の C_2 対称ジオールやビナフトールから誘導したホスファイトを用いた場合のエナンチオ選択性は極めて低く、ホスファイト配位子におけるスピロ骨格の有用性が示された。立体反応経路解明のために配位子と π -アリアルパラジウム錯体のX線結晶構造解析を行なったところ、リン原子上のフェノキシ基が反応部位に向かって効果的に張り出していることが明らかとなった。

また基質である1,3-ジフェニルプロペニルアセタートが配位したパラジウム錯体の ^31P

NMRにより本反応においては単一の π -アリル中間体が形成されていることが判明したことから、他の求核剤の反応においても高い選択性が得られると考え、求核剤の検討を行なった。炭素求核剤、窒素求核剤いずれの場合にも良好なエナンチオ選択性で対応する生成物が得られた。

また、本反応は求核剤上に不斉を誘起するアリル化反応にも有用である。例えば、シンナミルアセタートとアセチルグリシン誘導体の反応では97% eeで目的物が得られた。これらの結果は、スピロ型ジホスファイトの不斉配位子としての高い可能性を示すものである。スピロ型ホスファイト配位子を他の反応系に適用することを検討した。ホスファイトが配位子として機能することが知られているPauson-Khand反応、及びヒドロホルミル化反応について検討したところ、それぞれ32% ee, 38% eeのエナンチオ選択性が観測された。現在反応条件の最適化を検討中である。

3. 新規オキサゾリン配位子の合成とその不斉触媒反応への応用

Pfaltzのセミコリン配位子を原型として開発された一連のビスオキサゾリン配位子は、極めて汎用性に富む不斉配位子の一つである。さらに高度な不斉空間を規定するために、1-フェニル-1-メチルインダン骨格を組み込んだ不斉オキサゾリン配位子を合成することとした。

$Rh_2(S-PTIL)_4$ を用いた芳香環不斉C-H挿入反応を鍵段階としてアミノアルコールを合成し、続く官能基変換を経てビスオキサゾリン配位子を合成した。本配位子の機能を評価するために、シクロペンタジエンと*N*-アクリロイルオキサゾリジンの銅触媒による不斉Diels-Alder反応について検討したところ、期待通り、ほぼ完璧なエンド選択性かつ98% eeという高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。これは、本化合物の不斉配位子としての高い有用性を示すものであり、様々な反応系への広い応用が期待できる。

次に不斉オキサゾリン窒素とホスフィンを併せ持つP-Nハイブリッド配位子の合成を行なった。P-Nハイブリッド配位子は、異なる電子環境を持つ二つの元素が配位するため、ジホスフィン、ビスオキサゾリン配位子とは異なる特徴を持つ。特にパラジウム錯体を触媒とするアリル化反応において有効であることが報告されていることから、基質として1,3-ジフェニルプロペニルアセタートを、求核剤としてベンジルアミンを用いてアリル位アミノ化反応を行なったところ高いエナンチオ選択性が得られた。また、従来高い選択性を得ることが困難であった3-ペンテン-2-イルアセタートを基質とした場合にも、65% eeのエナンチオ選択性が得られた。反応の立体化学は、1,3-ジフェニルプロペニル基が配位したPd錯体のX線結晶構造解析の結果から説明できる。

本錯体は不斉ヒドロシリル化反応においても有用である。例えば、アセトフェノンを経ると95% eeの高い選択性が得られることが分かった。

結語

1位に第四級不斉炭素を持つインダン骨格を基盤とする新規不斉配位子を設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応の開発を行なった。選択性に改善の余地は残されているものの、いくつかの反応系においてその有効性を見出すことができた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	森美和子
副査	助教授	中島誠
副査	講師	佐藤美洋

学位論文題名

新規不斉配位子の設計・合成と触媒的不斉反応の 開発に関する研究

本論文は新規不斉配位子の設計・合成並びにそれらを用いた触媒的不斉反応に関するものである。不斉反応において高いエナンチオ選択性を獲得するには有効な不斉空間の構築が必須であり、不斉空間を規定する配位子が重要な役割を担う。著者は、有効な配位子の創製を目的とし、1位に第4級不斉炭素を持つインダン骨格を基盤とする一連の新規不斉配位子を設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応について検討した。

スピロ骨格を基本骨格とした配位子を不斉触媒反応へ応用した例は極めて少ない。一方、ホスファイトを官能基とする配位子は、現在汎用されているホスフィン配位子と比べて合成が容易であると同時に電子的・立体的に異なる特徴を持つ。そこで、ホスファイトを官能基として組み込んだ新規不斉スピロ配位子を設計し、その合成に着手した。著者の所属する研究室では、キラルなロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた芳香環C-H挿入反応により高エナンチオ選択的に1位に第4級不斉炭素を持つ2-インダノン誘導体が得られることを報告している。著者は光学活性2-インダノン誘導体を重要中間体とし、光学的に純粋な新規スピロビインダンジオールを合成した。これらを中間体としビス（ジフェニルホスファイト）及びモノホスファイトを合成した。

一連の新規スピロ型ホスファイト配位子の機能を見積もることを目的とし、パラジウム錯体を用いた酢酸1,3-ジフェニルプロペニルに対するマロン酸ジメチルの不斉アリル位置換反応について検討した。その結果、 C_2 対称 cis, cis -スピロビインダンジホスファイトを配位子としたとき99%の高いエナンチオ選択性で生成物を与えた。なお、本反応においてリチウムカチオンの共存は高エナンチオ選択性獲得に必須であった。スピロ骨格にベンゼン環が縮環していないスピロジオールやその他の C_2 対称ジオール、ビナフトールから誘導したホスファイトを用いた場合では良好な結果が得られなかったことから、ホスファイト配位子におけるスピロビインダン骨格の有用性が示された。

cis,cis-スピロビインダンジホスファイトを配位子とする π -アリルPd錯体のX線結晶構造解析を行なったところ、リン原子上のフェノキシ基が反応部位に向かって効果的に張り出していることが明らかとなった。また、1,3-ジフェニルプロベニル基が配位したパラジウム錯体の ^{31}P NMRを測定することにより本反応においては単一の π -アリル中間体が形成されていることが判明した。これらの結果を基に立体反応経路の解明を行った。また、他の求核剤として炭素求核剤、窒素求核剤を用いて検討したところいずれを用いた場合にも良好なエナンチオ選択性で対応する生成物が得られた。

スピロビインダンジホスファイト配位子は求核剤上に不斉を誘起するアリル化反応においても有用である。例えば、シンナミルアセタートとアセチルグリシン誘導体の反応では97%の不斉収率で目的物が得られた。これらの結果は、スピロ型ジホスファイトの不斉配位子としての高い可能性を示すものである。また、本配位子を用いてPauson-Khand反応及び、ヒドロホルミル化反応について検討したところ、それぞれ32%、38%のエナンチオ選択性が観測された。

さらに著者は、1-フェニル-1-メチルインダン骨格を組み込むことにより剛直な構造様式を持ち、フェニル基が反応部位に張り出す不斉オキサゾリン配位子の合成に着手した。 $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ を用いた芳香環不斉C-H挿入反応を鍵段階としてアミノアルコールを合成し、続く官能基変換を経てビスオキサゾリン配位子を合成した。本配位子の機能を評価するために、シクロペンタジエンとN-アクリロイルオキサゾリジノンとの銅触媒による不斉Diels-Alder反応について検討したところ、期待通り、高いエンド選択性かつ98%という高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。これは、本化合物の不斉配位子としての高い有用性を示すものであり、様々な反応系への広い応用が期待できる。

次に不斉オキサゾリン窒素とホスフィンを併せ持つP-Nハイブリッド配位子の合成を行なった。P-Nハイブリッド配位子は、異なる電子環境を持つ2つの元素が配位するため、ジホスフィン、ビスオキサゾリン配位子とは異なる特徴を持つ。特にパラジウム錯体を触媒とするアリル化反応において有効であることが報告されていることから、基質として酢酸1,3-ジフェニルプロベニル、求核剤としてマロン酸ジメチル、ベンジルアミンを用いてアリル位置換反応を行なったところ高いエナンチオ選択性が観測された。本反応の立体化学は、1,3-ジフェニルプロベニル基が配位したP-Nハイブリッド配位子のPd錯体のX線結晶構造解析の結果から説明できる。本錯体は不斉ヒドロシリル化反応においても有用である。例えば、アセトフェノンを基質とすると95%の高いエナンチオ選択性が得られることが分かった。

以上、著者は1位に第4級不斉炭素を持つインダン骨格を基盤とする新規不斉配位子を設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応の開発を行なった。本研究により得られた結果は、今後有効な不斉配位子を設計する上で新たな指針を与えるものと考えられる。

従って、審査委員会は田村雅史氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。