

学位論文題名

ニッケル触媒による不斉環化反応の開発及び
ビスメタル化反応への展開

学位論文内容の要旨

遷移金属錯体を用いた反応の大きな特徴の一つとして、多重結合間で容易に炭素-炭素結合を形成させ得ることが挙げられる。後周期遷移金属錯体であるニッケルは古くから多重結合間での重合反応に高い活性を示すことが知られている。当研究室では Et_3SiH 存在下、 $\text{Ni}(0)$ 触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの立体選択的環化反応の開発に成功し報告している。本反応の活性種はヒドリドニッケル錯体である。このヒドリド錯体と基質のジエン部分との反応によって生成した π -アリルニッケル中間体を経由して反応が進行し、側鎖の立体化学が完全に制御された 5-7 員環化合物が生成する。著者は本反応のさらなる応用性の拡大を目指し研究に着手した。

1・含窒素複素環化合物の合成と天然物合成への応用

本反応の適用範囲の拡大を目指し含窒素複素環合成を行なった。3-Aza-3-(*p*-toluenesulfonyl)-5,7-octadienal を触媒量の $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 及び PPh_3 の存在下で Et_3SiH と反応させた。その結果、(3*S**,4*S**)-4-[(1*E*)-Propenyl]-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-triethylsilyloxy pyrrolidine のみが 63%の収率で得られ、本反応が含窒素複素環の合成に適用可能であることがわかった。そこで本閉環反応を種々の基質に適用したところ、ピペリジン誘導体及びアゼピン誘導体を立体選択的に合成することができた。次に含窒素二環式骨格の構築に適用すべく(*S*)-ピログルタミン酸から合成した光学活性な基質を用いて反応を行なったところ、ピロリチジン誘導体を立体選択的に光学活性体として合成することができた。さらに本方法論をインドリチジンアルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成に利用することにした。 Et_3SiH を用い(5*S*)-1-(2-Formylethyl)-5-(1,3-pentadienyl)-2-pyrrolidinone の閉環反応を行なったところ Elaeokanine C と立体化学が一致する閉環体と、 Et_3SiO 基に関する立体異性体が収率良く得られた。後者の閉環体は前者へ容易に変換可能である。前者の閉環体から数工程で既に報告されている(-)-Elaeokanine C の合成中間体へ誘導し、形式的全合成を達成した。

2・1,3-ジエンとアルデヒドの不斉環化反応の開発

遷移金属触媒を用いる不斉環化反応は、環形成時に環状骨格上の不斉中心を一挙に構築できる有用な方法論である。著者は本閉環反応を不斉環化反応へと展開できたな

らば、環状化合物の新たな触媒的不斉合成法となり得ると考えた。まず、プロキラルな 4,4-Dimethoxycarbonyl-5,7-octadienal を基質とし、 Et_3SiH 存在下で本系に適用可能な光学活性配位子を探索した。 (R,R) -2,5-Dimethyl-1-phenylphosphorane を用い、THF 中 0°C で反応させると内部オレフィンを持つ $(1S,2S)$ -4,4-Dimethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethylsilyloxycyclopentane 及び末端オレフィンを持つ $(1S,2S)$ -4,4-Dimethoxycarbonyl-2-(2-propenyl)-1-triethylsilyloxycyclopentane が合わせて 84% の収率、4.3:1 の比で生成した。これらの閉環体の鏡像異性体過剰率はそれぞれ 2% ee、47% ee と大きく異なっていた。そこで反応条件を種々検討した。その結果、閉環体の生成比及び鏡像異性体過剰率は用いるシランと反応溶媒の極性に影響されることがわかった。特に $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ を用い、DMF あるいは MeCN 中 -20°C で反応させると内部オレフィンを持つ閉環体のみが生成し、鏡像異性体過剰率は 73% ee にまで向上した。一方 Ph_2MeSiH を用い、DMF 中 -20°C で反応させると末端オレフィン体の生成比が増大し、二種類の閉環体が 83% の収率 1:1.2 の比で得られた。また、末端オレフィン体の鏡像異性体過剰率は 86% ee まで達した。二種類の閉環体が得られる機構について考察した。内部オレフィンを有する閉環体は π -アリルニッケル中間体を経由する機構で生成したと説明することができる。一方、末端オレフィンを有する閉環体は、基質と 0 価ニッケル錯体が反応し生成したオキサニッケラサイクルとシランとの σ -bond metathesis を経て得られたと考えられる。用いるシランの違いや反応条件によって二種類の閉環体の生成比と鏡像異性体過剰率が異なるという結果から、本反応では恐らくこれらの二つの経路が同時に進行していると思われる。次に不斉環化反応適用範囲の拡大を目指し検討したところ、本反応が 5 員環形成だけでなく、6 員環およびピロリチジン環の構築にも適用可能であることがわかり、種々の環状化合物を光学活性体として合成することができた。

3・ピスマタル化反応を伴う 1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応への展開

金属-金属結合を持つ化合物は、遷移金属触媒存在下で多重結合に付加しジメタル化合物を与えることが知られているが、この反応を環化反応へと応用した例は数例報告されているのみである。著者は Ni 触媒によるジエン-アルデヒドの環化反応にピメタリックな化合物を用い、ピスマタル化を経由する新しい環化反応へと展開すべく研究に着手した。まず、種々のジシラン存在下で 5 員環形成反応を検討したところ、 $\text{PhF}_2\text{SiSiMe}_3$ を用いたときにアリルシリル基を持つ閉環体が立体選択的に生成した。一方 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ 用い PMe_2Ph 存在下で同様に反応させると、アリルスタニル側鎖を持つ閉環体が立体選択的に得られた。さらにシリルスタニル化について検討したところ、DMF 中で反応は速やかに進行し、スタニル基を持つ閉環体が 66% の収率で得られた。本反応は DMF 中では配位子を添加しなくても収率良く進行することがわかった。また、本反応も六員環及びピロリチジン環の構築に適用可能である。本反応で得られたアリルスタニル側鎖を持つ閉環体を PhCHO と $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 存在下で反応させたところ、カップリング体が 54% の収率で単一生成物として得られ、閉環体がアリルスタニンとして利用できた。さらに、本環化反応に光学活性配位子を用いると反応はエナンチオ選択的に進行し、不斉環化反応へ展開し得ることがわかった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 中 島 誠
副 査 講 師 佐 藤 美 洋

学 位 論 文 題 名

ニッケル触媒による不斉環化反応の開発及び ビスメタル化反応への展開

2月10日斎藤望から提出された表記題名の学位論文の審査会を行った。彼の学位論文の内容は以下のとおりである。

遷移金属錯体を用いた反応の大きな特徴の一つとして、多重結合間で容易に炭素-炭素結合を形成させ得ることが挙げられる。後周期遷移金属錯体であるニッケルは古くから多重結合間での重合反応に高い活性を示すことが知られている。彼はこれまで当研究室で開発された Ni 触媒を用いる環化反応のさらなる応用性の拡大を目指し幾つかの興味ある知見を得た。

1・含窒素複素環化合物の合成と天然物合成への応用

反応の適用範囲の拡大をインドリチジナルカロイド(-)-Elaeokanine C の合成に利用形式的全合成を達成した。

2・1,3-ジエンとアルデヒドの不斉環化反応の開発

遷移金属触媒を用いる不斉環化反応は、環形成時に環状骨格上の不斉中心を一挙に構築できる有用な方法論である。彼は本閉環反応を不斉環化反応へと展開を試みた。(R,R)-2,5-Dimethyl-1-phenylphosphorane を用い、THF 中 0 °C で反応させると内部オレフィンを持つ(1S,2S)-4,4-Dimethoxycarbonyl-2-[(1E)-propenyl]-1-triethylsilyloxycyclopentane 及び末端オレフィンを持つ(1S,2S)-4,4-Dimethoxy carbonyl-2-(2-propenyl)-1-triethylsilyloxycyclopentane が合わせて 84% の収率、4.3:1 の比で生成した。これらの閉環体の鏡像異性体過剰率はそれぞれ 2% ee、47% ee と大きく異なっていた。そこで反応条件を種々検討した。その結果、閉環体の生成比及び鏡像異性体過剰率は用いるシランと反応溶媒の極性に影響されることがわかった。

特に(EtO)₃SiHを用い、DMFあるいはMeCN中-20℃で反応させると内部オレフィンを持つ閉環体のみが生成し、鏡像異性体過剰率は73% eeにまで向上した。一方Ph₂MeSiHを用い、DMF中-20℃で反応させると末端オレフィン体の生成比が増大し、二種類の閉環体が83%の収率1:1.2の比で得られた。また、末端オレフィン体の鏡像異性体過剰率は86% eeであった。二種類の閉環体が得られる機構についても考察を加えている。内部オレフィンを有する閉環体はπ-アリルニッケル中間体を経由する機構で生成したと説明することができる。一方、末端オレフィンを有する閉環体は、基質と0価ニッケル錯体が反応し生成したオキサニッケラサイクルとシランとのσ-bond metathesisを経て得られたと考えられる。用いるシランの違いや反応条件によって二種類の閉環体の生成比と鏡像異性体過剰率が異なるという結果から、本反応では恐らくこれらの二つの経路が同時に進行していると思われる。更に本反応が5員環形成だけでなく、6員環およびピロリチジン環の構築にも適用可能であることがわかり、種々の環状化合物を光学活性体として合成することができた。

3・ビスメタル化反応を伴う1,3-ジエンとアルデヒドの環化反応への展開

金属-金属結合を持つ化合物は、遷移金属触媒存在下で多重結合に付加しジメタル化合物を与えることが知られているが、この反応を環化反応へと応用した例は数例報告されているのみである。彼はNi触媒によるジエン-アルデヒドの環化反応にピメタリックな化合物を用い、ビスメタル化を経由する新しい環化反応を開発した。その結果Me₃SiSnBu₃を用いPMe₂Ph存在下でNi触媒を用いて反応させると、アリルスタニル側鎖を持つ閉環体が立体選択的に得られた。又DMF中で反応は速やかに進行し、スタニル基を持つ閉環体が66%の収率で得られた。本反応はDMF中では配位子を添加しなくても収率良く進行することがわかった。また、本反応も六員環及びピロリチジン環の構築に適用可能である。本反応で得られたアリルスタニル側鎖を持つ閉環体をPhCHOとBF₃·OEt₂存在下で反応させたところ、カップリング体が54%の収率で単一生成物として得られ、閉環体がアリルスタナンとして利用できた。さらに、本環化反応に光学活性配位子を用いると反応はエナンチオ選択的に進行し、不斉環化反応へ展開し得ることがわかった。

これらの結果は非常に新しい知見であり、すでにアメリカ化学会誌に掲載が予定されている。学位審査会では充分北海道大学の博士の学位を得るに値する結果と判断した。