

学 位 論 文 題 名

Development and Application of Two-Centered
Organoaluminum Reagent in Organic Synthesis

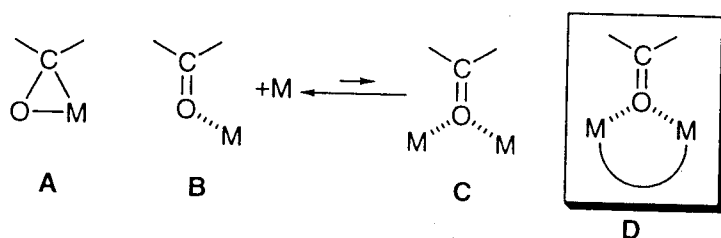
(二中心型有機アルミニウム反応剤の創製と有機合成への応用)

学位論文内容の要旨

1950年代にチーグラーによって金属アルミニウムからの直接合成法が確立されて以来、高活性かつ安価な有機アルミニウム化合物は工業的にも広く利用されており、高分子化学の発展とともに近年その重要性はますます高まっている。アルミニウムは高い親酸素性を有し、そのルイス酸性を活かして種々の反応剤が開発され、選択的有機合成へと応用されている。その一方で有機アルミニウム化合物に含まれるアルキル基は、ヘテロ原子が配位することによって誘起される潜在的な求核性を持ち合わせており、有機金属試薬によるカルボニル基のアルキル化の反応機構研究のモデル化合物として用いられてきた。本研究は、ルイス酸として、またアルキル化剤としての有機アルミニウム化合物の性質に着目し、同一分子内の適当な位置に二つの等価なアルミニウム中心を有する反応剤(2,7-ジメチル-1,8-ビフェニレンジオキシ)ビス(ジメチルアルミニウム)の創製と、その反応性・選択性の合成化学的評価を目的としたものである。

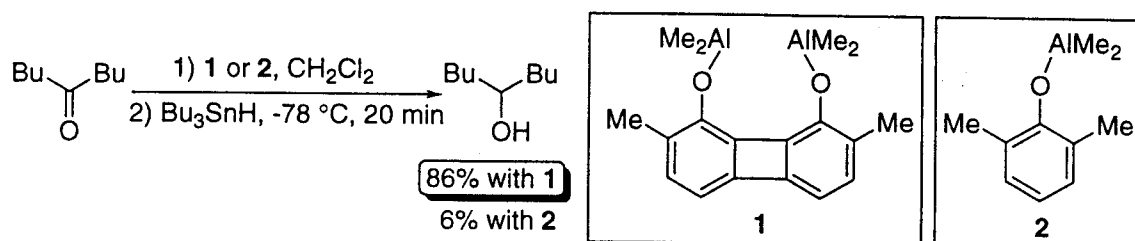
1. 二点配位型ルイス酸

ルイス酸がカルボニル基に配位する際の形式には、大きく分けて π -配位(A)と σ -配位(B)があり、前者は遷移金属に、後者は典型金属に多く見られる。一方、Cのようにカルボニル基の二つの非共有電子対に二つの金属が同時に配位した形式も考えられ、この時カルボニル基の反応性は大きく変化することが予想される。しかし、例え過剰のルイス酸の存在下においても1:1複合体形成が非常に有利なため、Cの形でのカルボニル-ルイス酸複合体の性質についてはこれまでほとんど理解されていなかった。そこで、適当なスペーサーを用いて金属間距離を固定することで、Dの形での二点同時配位を実現しようと考えた。



スペーサーとして選んだ2,7-ジメチル-1,8-ビフェニレンジオールを、前述のように親酸素性の高いトリメチルアルミニウム2当量と反応させると反応剤1が調製される。1.1当量の1存在下、ジクロロメタン中5-ノナノンを1.2当量の水素化トリブチル

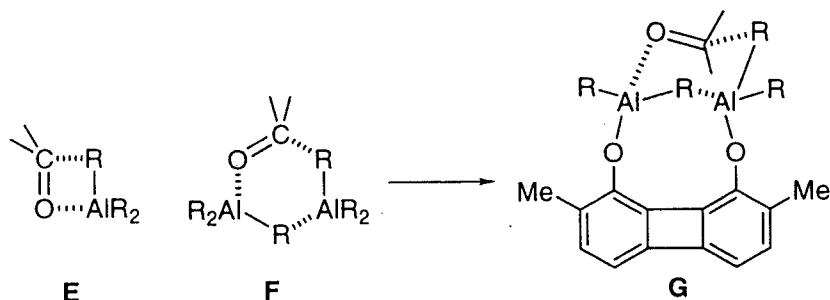
スズと反応させると、-78 °C 20分で相当する還元生成物5-ノナールが86%の収率で得られた。対照的に、一点配位型ルイス酸である2を用いて同様の条件下で反応を行うと、還元体の収率は僅か6%にとどまった。基質としてアセトフェノンを用いた場合にも、また向山アルドール反応においても1と2の間には大きな反応性の差が見られた。これらの結果は、親電子的二重活性化によって1が2と比較して非常に高い活性化能を有することをはっきりと示している。



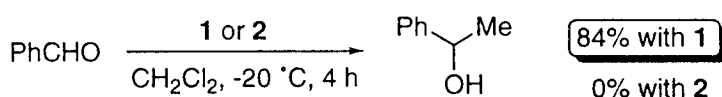
二点配位によるカルボニル基の活性化のより直接的な知見を得るために、1-カルボニル化合物複合体のNMR測定を行い、分光学的にも1がカルボニル基を強く活性化していることを確認した。更に、向山-マイケル付加反応における立体選択性も、1の二点配位を強く示唆している。この二点配位型ルイス酸は、アセタール存在下でのカルボニル化合物の選択的活性化や、アリルビニルエーテルのクライゼン転位反応にも応用可能である。

2. 六員環遷移状態テンプレート

有機金属反応剤によるカルボニル基のアルキル化は、有機合成化学において最も基礎的かつ重要な反応の一つであるが、その反応機構については未だに不明な点が多い。これまでに遷移状態としていくつかの形が提案されているが、近年は1:1で反応する(E)より1分子のカルボニル化合物に対して2分子のアルキル金属が関与する形式(F)が支持されており、この際六員環遷移状態を経ることで円滑に反応が進行するものと考えられている。この考えに基づけば、1をGのように六員環遷移状態のテンプレートとして用いることでアルキル化が促進されることが予想される。



実際に、1に1当量のベンズアルデヒドを加えて-20 °Cで4時間反応させると、メチル化体であるフェネチルアルコールが84%の収率で得られた。一方、2を2当量用いて同様の条件で反応を行っても、反応は全く進行しなかった。



この反応において、ジメチルアルミニウムフェノキシドによってメチル化が進行していることは注目に値する。通常トリアルキルアルミニウムは、三つのアルキル

基のうち一つしかカルボニル基との反応には用いられず、この傾向はトリメチルアルミニウムにおいて顕著である。それにも関わらず**1**によるメチル化が円滑に進行するという事実は、遷移状態の安定化が反応の加速に不可欠であるということを如実に示している。

以上のように、二つのアルミニウム中心を適当なスペーサーで固定することで反応性・選択性が飛躍的に向上することが明らかになった。この概念は有機化学のみならず、生体反応の機構や分子認識化学を考える上でも非常に重要であり、今後の発展が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 丸 岡 啓 二 (京都大学大学院理学研究科)

副 査 教 授 村 井 章 夫

副 査 助 教 授 大 井 貴 史 (京都大学大学院理学研究科)

学 位 論 文 題 名

Development and Application of Two-Centered Organoaluminum Reagent in Organic Synthesis

(二中心型有機アルミニウム反応剤の創製と有機合成への応用)

ルイス酸は有機合成化学において欠くことのできない重要なツールであるが、現在までに用いられてきたものはほとんどが中心金属を一つしか持たない。生体内における酵素反応においては、複数の金属が同時に反応に関与することによる反応の促進効果が認められており、真に有効な反応系を構築するという有機合成化学の立場からこの概念を導入することが強く求められている。しかしこのような状況下において、複数金属関与型の反応例は非常に少なく、未だ未開拓の分野であるといえる。

本論文は、有機アルミニウム化合物の高いルイス酸性に着目し、1,8-ビフェニレンジオール誘導体をスパーサーとして二点配位型ルイス酸を創製することを目的としたものである。まず従来型の一点配位型ルイス酸との反応性、選択性を比較し、二点配位型ルイス酸がカルボニル化合物、あるいはエーテル化合物の反応を親電子的二重活性化によって大幅に促進することを見出し、NMR測定による分光学的知見を得た。さらに、カルボニル基の二つの非共有電子対に同時配位することに起因する特異な立体選択性、官能基選択性を示すことを明らかにした。また、有機アルミニウム化合物のアルキル化剤としての機能にも着目し、この反応剤が六員環遷移状態を安定化することでアルデヒドのアルキル化反応を促進することを見出した。

これを要するに、著者は二点配位型有機アルミニウム反応剤の創製に成功し、その反応性、選択性について初めての知見を得たものであり、真に効率的な反応が求められる有機合成化学の現状に対して貢献するところ大なるものがある。これは複数金属関与型の反応系構築のための基礎となる概念であるのみならず、分子認識化学の視点からも非常に興味深い。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。