

学位論文題名

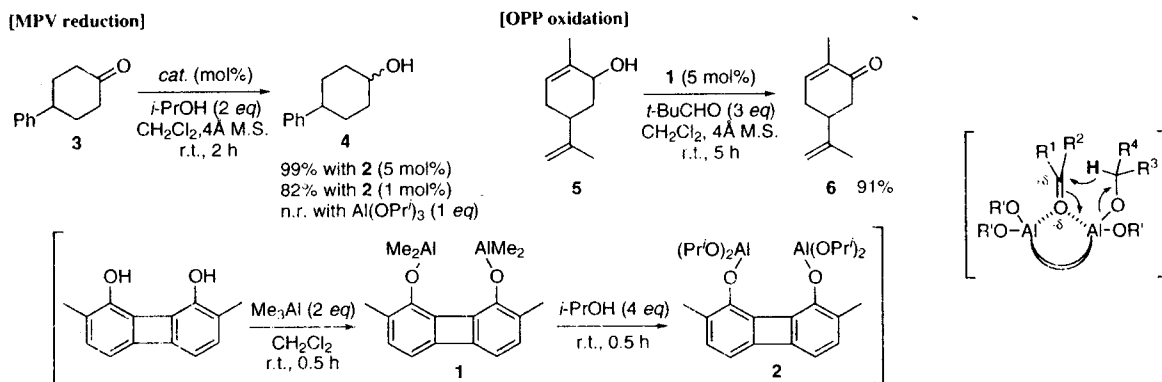
Development and Application of
New Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer Reaction Systems(新規メーヤヴァイン・ポンドルフ・ヴァーレー・オッペナウアー型
反応システムの開発とその合成化学的展開)

学位論文内容の要旨

近年、有機合成化学の分野においても、目先の利益や利便性ではなく有限の資源や環境を重視したグリーンケミストリーへの取り組みがますます盛んになっており、低コストであり、かつ実用的な環境調和型合成反応の開発が渴望されている。そのような背景の中、Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV)還元とその逆反応であるOppenauer (OPP)酸化反応は、特徴的な官能基選択性、安全かつ容易な反応操作、使用する溶媒や試薬共に毒性が無く安価であることなど様々な利点を有しており、環境に優しい選択的有機合成反応の一つとして提案されうる魅力的な手法である。しかしながら、平衡反応であること、及び通常過剰量用いられるアルミニウム反応剤の活性が低いために加熱を必要とするだけでなく、それにより引き起こされる副反応が大きな問題点となっており、本来の価値を失いがちであった。本研究ではその実用性を見据え、穏和な反応条件下での触媒的MPV還元反応の開発に着手した。

まず始めに、二点配位型ルイス酸の概念に基づいたアプローチに取り組んだ。その結果、ケトン **3** の還元反応において、典型的な反応剤である $\text{Al}(\text{OPr})_3$ を当量用いても反応は進行しなかったのに対し、2当量の $i\text{-PrOH}$ 存在下、系中で発生させた二点配位型アルミニウムアルコキシド **2** を 5 mol% 用いるだけで反応は速やかに進行し、ほぼ定量的に還元体 **4** を得ることができた(Scheme 1)。また触媒量を 1 mol% に減らしても、その活性

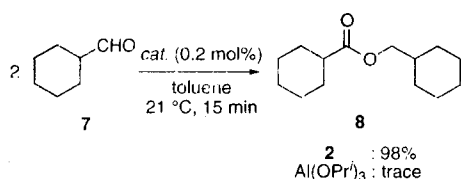
Scheme 1



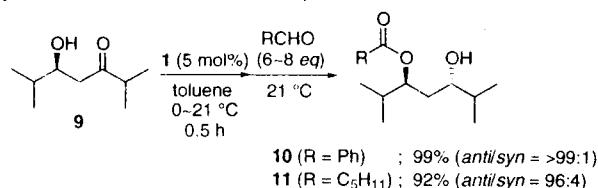
は低下することなく満足のゆく結果が得られた。続いて触媒 **1** をビバルアルデヒドをヒドリド受容体としたテルペン化合物 **5** の OPP 酸化反応に適用したところ、先ほどと同様の触媒効果を示し、生成物 **6** を高収率で得ることができた(Scheme 1)。また、触媒 **2** は MPVO 反応機構を含む Tishchenko 反応において、比類なき触媒活性を有することが明らかになった。例えば、アルデヒド **7** を基質として反応を行えば、わずか 0.2 mol% の **2** を用いるだけで反応は瞬時に終了し、目的とする二量体 **8** がほぼ定量的に得られる(Scheme 2)。さらに、触媒 **1** による各種アルデヒドと 1,3-ヒドロキシケトン **9** との分子内 Tishchenko 還元反応を試みたところ、相当する 1,3-ジオールモノエステル **10**, **11** をそれぞれ高いジアステレオ選択性で、ほぼ定量的に得ることができた。

Scheme 2

[Tishchenko reaction]

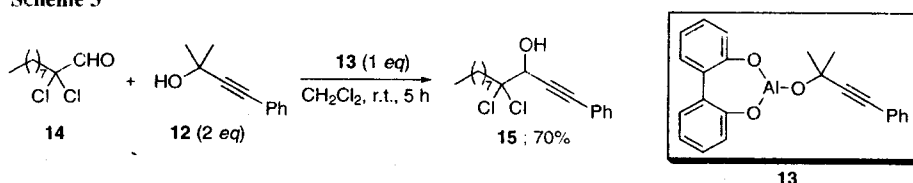


[Intramolecular Tishchenko reduction]



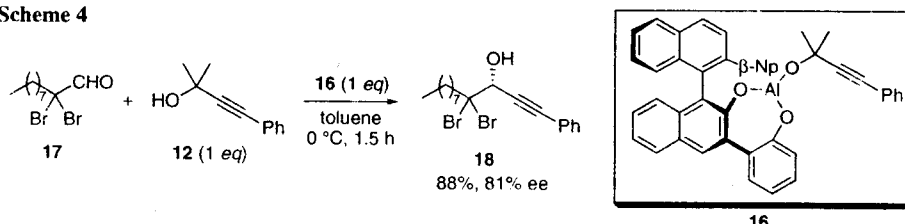
一方、この六員環遷移状態を経由する MPVO 反応システムを応用した反応例は、これまでにアセトンシアノヒドリンをシアノ源としたアルデヒドのシアノ化反応しか報告されていない。これは、基本的にヒドリド以外の置換基の移動の困難さが原因であると考えられる。そこで新規 MPV アルキル化反応を実現すべく、*t*-PrOH に代わって、アルキニル基を有する三級アルコール **12** をアルキル源とした MPV アルキニル化反応の開発に取りかかった。活性アルデヒド **14** を基質として様々な配位子について検討を行ったところ、2,2'-ビフェノールを導入したアルミニウムアルコキシド **13** を用いた場合に顕著な配位子促進効果がみられ、アルキニル化体 **15** が良好な収率で得られた(Scheme 3)。この成功を基に、配位子として光学活性フェノール類を用い

Scheme 3



ることで本反応の不斉化を計った。その結果、(*S*)-ビナフトールを非対称化した分子内に新たな回転軸を有する光学活性ビフェノール誘導体を設計、合成し、これより調製したアルミニウムアルコキシド **16** を用いれば、良好な反応性、及び選択性が得られることを見いだした。例えば、アルデヒド **17** を基質として反応を行えば、相当するアルキニル化体 **18** が高い収率及びエナンチオ選択性で得られる(Scheme 4)。さらに、コンピュータ計算化学による不斉誘起の起源に関する調査も試みた。

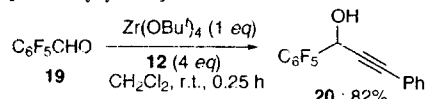
Scheme 4



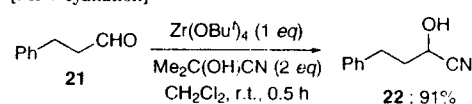
ところで、この MPV アルキニル化反応では配位子による反応促進効果が極めて重要な役割を果たしており、単純なアルミニウムアルコキシドでは反応性が著しく低下してしまう。そこで本質的に十分に活性の高い金属反応剤を開発すべく、種々の金属アルコキシドについて詳細な検討を行った。その結果、Zr(OBu)₄ が非常に高い活性を示すことを見いだされ、アルデヒド **19** を基質として反応を行った場合には、生成物 **20** を良好な収率で得ることができた(Scheme 5)。更にアセトンシアノヒドリンをシアノ源とした MPV シアノ化反応にお

Scheme 5

[MPV alkylation]

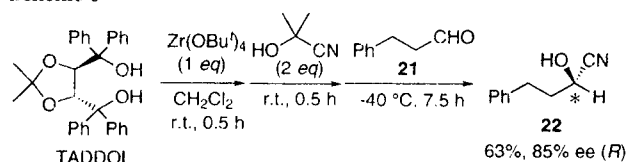


[MPV cyanation]



いても Zr(OBu)₄ は高い反応性を有していることが明らかとなった(Scheme 5)。これらの結果を受け、このシアノ化反応を不斉反応へと展開させるため、様々な光学活性配位子について検討を行ったところ、キラルジオールである TADDOL を導入すれば、効果的な不斉誘起が見られることがわかった。例えば、アルデヒド **21** の不斉シアノ化反応を行えば、相当するシアノ化体 **22** が収率 63%、85% ee で得られる(Scheme 6)。

Scheme 6



以上、申請者は、新しい触媒的 MPV 還元、及び OPP 酸化反応システムを確立し、その実用性を明確に示すとともに、MPVO 反応機構を基盤とした新規 MPV 型アルキニル化、シアノ化反応を開発し、不斉反応へと高めることに成功した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 辻 康 之

副 査 教 授 丸 岡 啓 二 (京都大学大学院理学研究科)

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 New Meerwein-Ponndorf-Verley-Oppenauer Reaction Systems

(新規メーヤヴァイン・ポンドルフ・ヴァーレー・オッペナウアー型
反応システムの開発とその合成化学的展開)

本論文は、環境調和型選択的有機合成反応の一つとして提案され得る魅力的な手法である Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 還元とその逆反応である Oppenauer (OPP)酸化反応に関する研究について述べられており、申請者は、二点配位型ルイス酸の概念に基づいたアプローチを試みることにより、穏和な反応条件下でのその触媒化に成功している。また、この触媒系が Tishchenko 反応において比類無き活性を示すことも同時に明らかにしている。

一方、本論文後半において、これまでほとんど報告例のなかった MPV 還元反応システムを応用した新規 MPV 型アルキル化反応の開発に関して述べており、アルミニウム及びジルコニウムアルコキシドを用いたアルデヒドの MPV アルキニル化反応とシアノ化反応を新たに見いだしたことを報告している。さらにそれに続き、新しく設計、合成した光学活性ビフェノール誘導体等を不斉配位子として適用することでこれら反応の不斉化を成し遂げただけでなく、その不斉化の起源に関して計算化学を用いたアプローチを交えながらまとめている。

よって、本論文は、北海道大学博士（理学）の学位申請論文として審査に値するものと認める。