

学位論文題名

Enantioselective Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes Catalyzed by Cu (I) Complexes with Large Bite-angle Chiral Bisphosphine Ligands

(挟み角の大きなキラルビスホスフィン配位子を有する銅(I)錯体によって触媒される末端アルキンのアルデヒドに対するエナンチオ選択的付加反応)

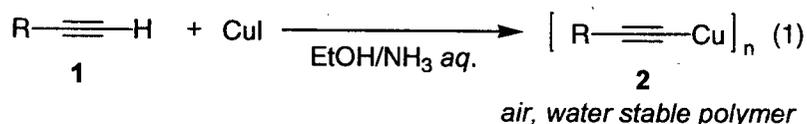
学位論文内容の要旨

これまで化学量論量の試薬を必要とした反応を、遷移金属錯体による C-H 結合の活性化を經由して触媒的に進行させる研究が活発に行われている。

プロパルギルアルコールは有機合成における重要な合成中間体の1つであり、一般的に末端アセチレンに当量以上の強塩基を用いてアセチリドを発生させ、カルボニル基に付加させることで合成される。これを触媒化できれば無機塩の削減や強塩基条件に耐えられない基質を保護せずに用いることができるといった利点がある。またプロパルギルアルコールに含まれる C≡C 結合はそれ自体が官能基であり、さらなる分子変換が可能であるため、不斉反応へと応用することができればその合成化学的価値はさらに高い。

末端アセチレンのカルボニルへの直接的付加反応はすでに当量・触媒反応ともに報告されており、近年では Zn や In など触媒とした不斉反応も報告されている。しかしそのほとんどが数 10 mol% の不斉配位子と塩基を用いた報告であり、環境調和型な反応であるとは言いがたいのが現状である。この問題を解決するために、新たな触媒系の開発が必要であると考えた。

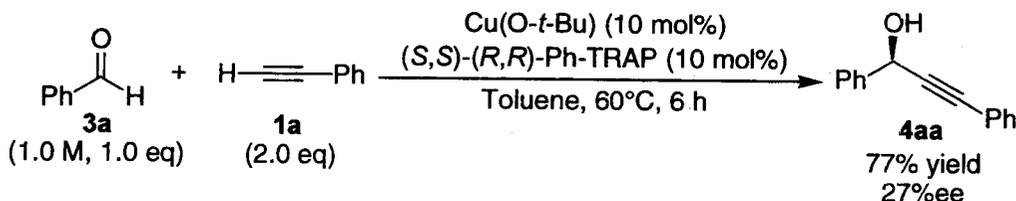
そこで申請者は新たに、**1 価の銅**を触媒とした触媒反応開発に着手した。1 価の銅塩は弱塩基存在下、容易に末端アセチレン **1** と反応して水や酸素に安定な銅アセチリドポリマー **2** を形成することが知られている (式 1)。しかし、このポリマー **2** はカルボニル基に対する求核性が無く、触媒種としては利用されてこなかった。



申請者は、反応系中で銅(I)アセチリドを単量体として発生させることが出来ればアセチリドの求核力が向上し、付加反応に適用できるのではないかと考えた。そこで、銅アセチリドの銅とアルキンの π 電子間の相互作用を寸断させるために、銅周りをキレート配位子で広く覆うことを着想した。

そこで Cu(O-*t*-Bu)触媒存在下、ベンズアルデヒド **3a** とフェニルアセチレン **1a** の付加反応をモデル反応とし、種々の 2 座キレート配位子を共存させる検討を行った。本反応は配

位子の挟み角の影響が顕著であり、トランスキレート型配位子 Ph-TRAP を用いた場合のみ、プロパルギルアルコール **4aa** が収率よく生成した(式2)。また、若干ながらエ



ナンチオ選択性も発現した。

種々の条件検討の結果、アルコール溶媒中で反応が促進されることがわかり、特に *t*-BuOH を溶媒とした最に最も高いエナンチオ選択性(~56%ee)が得られることを見出した。基質の適用範囲を探索した結果、アルデヒドは芳香族のみ、アルキンは脂肪族・芳香族ともに適用可能であった。アルデヒドは電子不足の基質が、アルキンは電子豊富な基質で反応効率が高い傾向にあった。

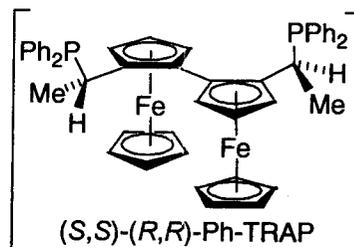
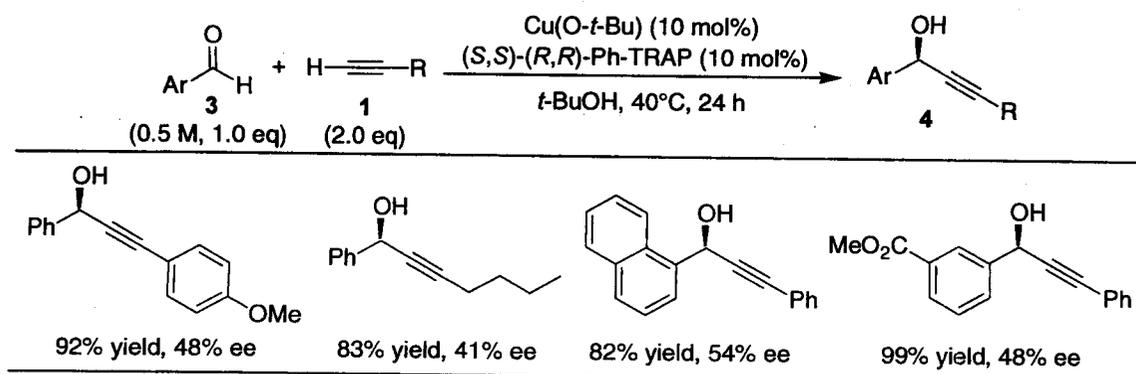


Table. 1 Substrate Screening for Cu-Catalyzed Addition of Terminal Acetylenes to Aldehydes



Ph-TRAP を配位子としたときに特異的に活性が高い理由と、反応機構に関する知見を得るために、¹Hおよび³¹P-NMR を用いた当量実験を行った。C₆D₆ 溶媒中、Cu(O-*t*-Bu)とフェニルアセチレン **1a** および配位子を当量混合すると、Ph-TRAP 以外の配位子では銅アセチリドとの錯形成が選択的に起こらず、フリーの配位子を含め複数の錯体種が存在した。これに対し、Ph-TRAP は銅(I)フェニルアセチリド/Ph-TRAP 錯体と推定される単一の錯体種を形成することがわかった。以上から Ph-TRAP は選択的に触媒活性を持つ錯体種を形成できることが出来るために、特異的に反応を進行させることができたと考えられる。この錯体をカラムクロマトグラフィーや再結晶によって活性錯体種を単離する検討も行ったが、現在のところは単離には成功していない。

また **1a** と **3a** の付加反応において、反応時間と収率・ee の関係を見る実験を行った。付加体 **4aa** の量は時間ごとに増加するものの、徐々にラセミ化が進行していることを見出した。これらの知見から2種類の反応機構を推定した。

以上、申請者は Cu(O-*t*-Bu)と挟み角の広い2座ホスフィン不斉配位子 Ph-TRAP から調製される触媒により、末端アルキン **1** とアルデヒド **3** からプロパルギルアルコール **4** が生成し、また中程度のエナンチオ選択性も発現することを見出した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 澤 村 正 也
副 査 教 授 谷 野 圭 持
副 査 教 授 福 岡 淳
副 査 准教授 伊 藤 肇

学位論文題名

Enantioselective Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes Catalyzed by Cu (I) Complexes with Large Bite-angle Chiral Bisphosphine Ligands

(挟み角の大きなキラルビスホスフィン配位子を有する銅(I)錯体によって触媒される末端アルキンのアルデヒドに対するエナンチオ選択的付加反応)

環境調和型有機合成を目指した金属触媒による新反応の開発が近年盛んである。今後の大きな発展のためには、高度で新規な機能を持った触媒を開発することが必要である。本論文は、光学活性ホスフィンを含む銅(I)錯体を触媒とする末端アルキンのアルデヒドに対するエナンチオ選択的付加反応の開発に関する著者の研究成果をまとめたものである。銅(I)アセチリド種は通常反応不活性な多量体として存在するが、著者は、挟み角の広いキレートホスフィンの配位により、これを単量体化して活性化することを着想し、この考えに基づき新触媒反応の探索研究を行なった。その結果、トランスキレート型光学活性ビスホスフィン TRAP と銅(I)アルコキシドから調製される錯体が、末端アルキンのアルデヒドに対する付加反応の触媒となり、中程度のエナンチオ選択性が発現することを見出した。末端アルキンとアルデヒドの付加反応に有効な様々な金属種の触媒系が知られているが、銅錯体による触媒反応としては本論文に述べられている反応が最初の例である。触媒活性種の構造と反応機構を知るために NMR を用いた実験も行い、トランスキレートホスフィン TRAP が配位した銅(I)アセチリドと考えられる化学種の生成を確認するなど、重要な知見を得ることに成功している。またアルコール溶媒による顕著な反応加速効果とアルコールのかさ高さとのエナンチオ選択性の相関を見出し、これに基づく反応機構解析も行っている。これらの成果は、遷移金属触媒反応の新しい設計指針、有機金属化学および触媒化学の発展に大きく寄与するものである。

これを要するに、著者は環境調和型有機合成の発展に大きく貢献するとともに、遷移金属錯体触媒の新設計指針を提供する画期的な成果をあげたものであり、有機合成化学、有機金属化学のみならず錯体化学を含む広い分野に対し貢献するところ大なるものがある。

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。