学位論文題名

10族遷移金属触媒によるアリル型中間体の生成を 機軸としたカップリング反応の開発

学位論文内容の要旨

本論文は10族遷移金属アリル型中間体を基盤とする2種類のクロスカップリング反応の開発に関して書いたものである。クロスカップリング反応は近年の有機合成において重要な炭素-炭素結合形成反応の一つであり、多くの生物活性化合物や機能性材料の合成に応用されている。しかし、そのほとんどがアリールやビニル化合物などの sp^2 炭素上でのカップリング反応であり、アリル化合物から生成する π -アリル型中間体と有機典型金属化合物とのクロスカップリング反応の例は少ない。著者は新しい炭素-炭素結合形成反応の開発を目指し、アリル型遷移金属中間体を經由するクロスカップリング反応の検討を行った。その結果について二章に分けて記載する。

第一章:アリル型遷移金属中間体を經由する2位に置換基を有するハロゲン化アリルと 有機典型金属化合物とのクロスカップリング反応

2位に置換基を有するシクロヘキセン誘導体は天然物などの複雑な化合物を合成する上で有用な合成中間体として期待される。たとえば、著者が所属する研究室ではこれまでに、2位に置換基を持つシクロヘキセン誘導体を基質とした触媒的不斉辻-Trost 反応により、エナンチオ選択的に窒素置換基を導入することに成功している。さらに、生成した光学活性化合物をキラルビルディングブロックとし、(-)-Strychnine 等の生物活性アルカロイド類の全合成を達成している。不斉辻-Trost 反応を用いることによって、窒素求核剤の導入は比較的容易に行えるものの、マロン酸誘導体などの炭素求核剤を用いると、低い不斉収率でしか反応が進行しないことが明らかとなっていた。そこで著者は、辻-Trost 反応に代わる新たな炭素置換基導入法の開発を目指し、 π -アリルパラジウムを經由する右田-小杉-Stille 反応ならびに、 π -アリルニッケルを經由する熊田-玉尾-Corriu 反応を検討した。その結果いずれの反応系においても、遷移金属触媒の配位子として NHC (*N*-heterocyclic carbene)が非常に有効であることが分かった。NHC を配位子として用いることで、ホスフィン系配位子を用いた場合に問題となる副生成物を抑制でき、目的のクロスカップリング体が良好な収率で得られることを見いだした。

第二章：ニッケル触媒による 1,3-ジエン、カルボニル化合物及び 有機典型金属化合物の立体選択的三成分連結反応の開発

著者の所属する研究室ではニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒド及びシランの三成分連結反応を報告している。本反応は 1,3-ジエンとアルデヒドの酸化的環化付加によって生成したニッケラサイクルとシランとの σ -ボンドメタセシスを経由して進行し、立体選択的に生成物が得られる。著者は 1,3-ジエンとアルデヒドを用いる新しい多成分連結反応開発の一環として、シランに代え有機典型金属化合物を用いることを計画した。すなわち、生成したニッケラサイクルと有機典型金属化合物とのトランスメタル化反応が進行するならば、カップリング体に有機典型金属由来の置換基が導入でき、新しい反応になるはずであると考え研究に着手した。その結果、有機典型金属試薬としてフェニルボロン酸を用いた場合に三成分連結反応が進行し、位置及び立体選択的にフェニル基が導入された 3-フェニル-4-ペンテン-1-オール誘導体が収率よく得られることが分かった。得られた生成物の立体化学は C1 位のヒドロキシ基と C3 のフェニル基が 1,3-ジエンの関係にあることが明らかとなった。また内部ジエンを用いた場合、C2 位にも置換基を持つ生成物が単一異性体として得られ、その立体化学は 1,2-アンチ、1,3-シンに完全に制御されていることが分かった。次に 1,3-ジエン、アルデヒドのカップリング反応に適用可能な有機典型金属試薬をさらに探索したところ、ケイ素上にフェニル基とメチル基二つ、および o -HOCH₂(C₆H₄)基をもつ有機ケイ素試薬を用いると、驚くべきことに導入されるフェニル基の立体化学が逆転し、1,3-アンチの立体化学を持つ三成分カップリング体が単一立体異性体として得られることが明らかとなった。これら 2 種類の立体選択的カップリング反応には種々の芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドも基質として適用可能であり、いずれの場合も完璧な立体選択性で 1,3-シン体と 1,3-アンチ体が作り分けられることが判明した。有機金属試薬として、ボロン酸を用いた場合と有機ケイ素試薬を用いた場合で立体選択性が逆転する機構については、次のように考察される。いずれの試薬を用いた場合もまず 1,3-ジエンとアルデヒドのニッケル錯体に対する酸化的環化付加反応が進行し、五員環ニッケラサイクルを経てアリル型ニッケル中間体となる。ボロン酸を用いた場合はアリル型ニッケル中間体とのトランスメタル化反応が進行し、1,3-シン体が得られたと思われる。一方、有機ケイ素試薬を用いた場合、ケイ素上のフェニル基が π -アリルニッケル中間体に対し、ニッケルの反対側から求核攻撃することで 1,3-アンチ体のみがジアステレオ選択的に生成したと考えられる。また、本法にはアルデヒドの代わりにケトンも用いることができる。1,3-ジエンとケトン、及び有機典型金属試薬の三成分カップリング反応も同様に立体選択的に進行し、有機金属試薬を使い分けることによって C1 位の不斉四置換炭素の立体化学が完全に制御されたカップリング体の作り分けができることが明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主査	教授	佐藤美洋
副査	教授	橋本俊一
副査	准教授	齋藤望
副査	准教授	中村精一

学位論文題名

10族遷移金属触媒によるアリル型中間体の生成を 機軸としたカップリング反応の開発

近年、有機合成化学において「クロスカップリング反応」は重要な炭素-炭素結合形成反応の一つとして認識されており、多くの生物活性化合物や機能性材料の合成に利用されている。しかし、これまで報告されている「クロスカップリング反応」のほとんどは基質としてアリール又はビニルハライドなどを用いた sp^2 炭素上での結合形成反応であり、アリル化合物から生成する π -アリル型中間体と有機典型金属化合物との sp^3 炭素上での結合形成反応の例は少ない。本論文は、10族遷移金属アリル型中間体を基盤とするクロスカップリング反応の開発に関して書かれたものであり、その内容に関して以下の二章に分けて記載する。

第一章:アリル型遷移金属中間体を経る2位に置換基を有するハロゲン化アリルと有機典型金属化合物とのクロスカップリング反応

2位に置換基を有するシクロヘキセン誘導体は天然物などの複雑な化合物を合成する上で有用な合成中間体として期待される。たとえば、著者の所属する研究室ではすでに、2位に置換基を持つシクロヘキセン誘導体を基質とした触媒的不斉辻-Trost 反応により、エナンチオ選択的に窒素置換基を導入することに成功し、さらに生成した光学活性化合物をキラルビルディングブロックとし(-)-Strychnine 等の生物活性アルカロイド類の全合成を達成している。一方、この不斉辻-Trost 反応では窒素求核剤の導入は比較的容易に行えるものの、炭素求核剤との反応は困難であることが既に明らかとなっていた。本著者はこの点を克服すべき、辻-Trost 反応に代わる新たな炭素置換基導入法の開発を目指し、研究に着手した。すなわち、 π -アリルパラジウム中間体を経由する右田-小杉-Stille 反応並びに π -アリルニッケル中間体を経由する熊田-玉尾-Corriu 反応を検討した。その結果、いずれの反応系においても遷移金属触媒の配位子として含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)が有効であることを見出した。また、この NHC を配位子として用いることで、この種の反応に通常用いられるホスフィン系配位子を用いた場合に問題となる β -脱離体や二量化体などの副生成物を抑制でき、目的のクロスカップリング体が良好な収率で得られることも明らかとなった。

第二章:ニッケル触媒による1,3-ジエン、カルボニル化合物及び有機典型金属化合物の立体選択的三成分連結反応の開発

著者の所属する研究室では、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒド及びシランの三成分連結反応を既に報告している。本反応は 1,3-ジエンとアルデヒドの酸化的環化付加によって生成したニッケラサイクルとシランとの σ -ボンドメタセシスを経由して進行し、立体選択的に生成物が得られる。一方、著者はこの反応系においてシランの代わりに「有機典型金属化合物」を用いることを計画した。すなわち、生成したニッケラサイクルと有機典型金属化合物とのトランスメタル化反応が進行するならば、シランを用いたカップリング体では困難な新たな置換基の導入を経たカップリング反応の開発が可能であると予想した。その結果、有機典型金属試薬としてフェニルボロン酸を用いた場合には、予想した三成分連結反応が進行し、位置及び立体選択的に有機ホウ素試薬由来のフェニル基が導入された 3-フェニル-4-ペンテン-1-オール誘導体が収率よく得られることが分かった。また、この時得られた生成物の立体化学は C1 位のヒドロキシ基と C3 のフェニル基が完全に 1,3-シンの関係に制御されていることも明らかとなった。更に、内部ジエンを用いた場合には、C2 位にも置換基を持つ生成物が単一異性体として得られ、その立体化学は 1,2-アンチ、1,3-シンに完全に制御されることが分かった。一方、本反応に適用可能な有機典型金属試薬をさらに探索したところ、ケイ素上にフェニル基とメチル基二つ、および o -HOCH₂(C₆H₄)基をもつ有機ケイ素試薬を用いても三成分連結反応が進行し、この反応条件下では驚くべきことに導入されるフェニル基の立体化学が逆転し、1,3-アンチの立体化学を持つカップリング体が単一立体異性体として得られることを見出した。これら 2 種類の立体選択的カップリング反応には種々の芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドも基質として適用可能であり、いずれの場合も完璧な立体選択性で 1,3-シン体と 1,3-アンチ体が作り分けられることが判明した。有機金属試薬として、ボロン酸を用いた場合と有機ケイ素試薬を用いた場合で立体選択性が逆転する機構については、著者は次のように考察している。すなわち、いずれの試薬を用いた場合もまず 1,3-ジエンとアルデヒドのニッケル錯体に対する酸化的環化付加反応を経て、共通の中間体である五員環ニッケラサイクルが生成し、この中間体はアリル型ニッケル中間体との平衡関係にあると考えられる。ボロン酸を用いた場合は、これらの中間体上のニッケル中心とホウ素との間でトランスメタル化反応が進行するためフェニル基がニッケルと同じ側から導入された 1,3-シン体が生成したと考えられる。一方、有機ケイ素試薬を用いた場合、ケイ素上のフェニル基が π -アリルニッケル中間体のニッケル中心の反対側から求核攻撃し、1,3-アンチ体のみがジアステレオ選択的に生成したと考えられる。本反応では、アルデヒドの代わりにケトンも用いることができ、やはり有機典型金属試薬種類によって C1 位の四置換炭素の立体化学が完全に制御されたカップリング体の作り分けができることも明らかとなった。

以上のように、著者は、これまで報告例の極めて少ない 10 族遷移金属を用いた π -アリル中間体上でのクロスカップリング反応を広汎に検討し、新たな立体選択的クロスカップリング反応の開発に成功した。

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