

学位論文題名

面不斉メタロセンの触媒的不斉合成法の開発とその応用

学位論文内容の要旨

メタロセンは、一般の有機化合物には見られない独特の構造をもつ有機金属化合物の一群である。また、非対称に置換された η^5 -シクロペンタジエニル基には面不斉が誘起される。面不斉を有するメタロセン類は、軸不斉ビアリール類とならんで不斉合成における重要なキラル・テンプレートである。光学活性面不斉メタロセン錯体は、不斉配位子、不斉触媒として広く応用されており多大な成功をおさめている。このような面不斉メタロセン錯体の重要性にもかかわらず、それらを光学活性体として得るための手段は依然として古典的な手法に限られていた。そのほとんどはラセミ体の光学分割、分割された前駆体の誘導化、あるいは不斉置換基を利用したジアステレオ選択的反応による面不斉の誘起によって得られている。近年の不斉合成技術の目覚ましい発展にもかかわらず、酵素反応を除くと、触媒的不斉合成手法によって面不斉メタロセンをエナンチオ選択的に合成した例は、著者らのグループが本研究を開始した数年前の時点でわずかに一例あるだけであり、そのエナンチオ選択性も十分ではなかった(最高78% ee)。すなわち「面不斉メタロセン類の合成化学的な有用性にもかかわらず、この分野は今後の発展が望まれる未開拓な領域」としてとり残されているのが現状であった。

筆者は面不斉フェロセン誘導体の遷移金属触媒による新規触媒的不斉合成法の開発に着手し、不斉閉環メタセシス反応を応用することで光学活性な面不斉フェロセンの合成に成功した。

1. 不斉閉環メタセシスを用いた速度論分割による面不斉フェロセンの触媒的不斉合成

従来より、著者らのグループはメタセシス反応を利用した架橋メタロセン類の合成法を開発しており、*dl*-体と *meso*-体のメタロセン類のジアステレオ選択的速度論分割にも成功している。今回、筆者はこの手法をエナンチオ選択的反応へと展開することにより面不斉フェロセン誘導体を触媒的不斉合成することを計画した。すなわち、 C_2 -対称を有するラセミ体の面不斉フェロセンに対して Schrock、Hoveyda らにより報告されているキラルなモリブデン・カルベン錯体を用いた不斉閉環メタセシス反応を応用し、速度論分割により面不斉フェロセン誘導体を光学活性体として得るというものである。

この反応は、適当なフェロセン基質においてはほぼ完璧なエナンチオ選択性で進行することを見出した。また、アリル基をもつ基質とメタリル基を有する基質との間で観測されたエナンチオ選択性の差異について、反応経路を基に考察した。さらには、ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的閉環メタセシス反応を利用した速度論分割により、面不斉フェロセンの三種の立体異性体の分割にも成功した。キラルなルテニウム錯体を用いた速度論分割についても検討を行い、中程度のエナンチオ選択性で面不斉フェロセンの速度論分割に成功した。

2. 速度論分割による面不斉メタロセニルホスフィンの触媒的不斉合成

遷移金属触媒不斉反応において、不斉ホスフィン配位子は広範囲に利用されている不斉源である。そのなかでも面不斉フェロセニルホスフィン類と軸不斉ビアリールホスフィン類は最も成功を収めている不斉配位子である。従来の面不斉フェロセニルホスフィン類のほとんどは、中心不斉を有するキラル

な側鎖を利用したジアステレオ選択的反応により合成されており、エナンチオ選択的反応による合成例はほとんどない。著者らのグループが開発した Mo 触媒速度論分割反応を応用することにより、種々の面不斉メタロセニルホスフィンを用いた高いエナンチオ選択性で得ることができるのではないかと考察した。上に述べた知見をもとに、以下の3つの特徴を有するメタロセニルホスフィン基質を設計した：(1) C_1 -対称面不斉メタロセン、(2) 立体的に嵩高い $Ar_2P(=X)-$ に隣接した部位に導入された無置換アリル基、(3) 一置換 Cp 上のメタリル基。メタロセンに対して段階的にかつ位置選択的に置換基を導入する方法は、従来ほとんど報告例がなく、設計したフェロセニルホスフィン基質の効率的で選択的な合成法の開発を行った。1,1'-ジプロモメタロセンを出発原料とし段階的にかつ位置選択的に置換基を導入することでメタロセニルホスフィン基質を効率的に合成する手法を確立した。次に合成したラセミ体の面不斉メタロセニルホスフィンの不斉 Mo 触媒を用いた閉環メタセシス反応による速度論分割を行い、高収率かつ高選択的に面不斉メタロセニルホスフィンの触媒的不斉合成に成功した。また得られた面不斉メタロセニルホスフィンを不斉配位子として用いた Pd 触媒不斉ヒドロシリル化の検討を行い、合成した面不斉メタロセニルホスフィンが不斉配位子として応用可能であることを示した。

これは光学活性面不斉メタロセニルホスフィンの初の触媒的不斉合成の例である。

3. 不斉非対称化による面不斉ホスファフェロセンの触媒的不斉合成

不斉閉環メタセシス反応を応用した速度論分割により面不斉フェロセン誘導体の触媒的不斉合成に成功した。しかし、速度論分割を用いた場合、反応後に未反応原料と生成物の分離が必要であり、それぞれのエナンチオマーの収率が最大で 50% であるなどの欠点がある。このため、筆者は新たな面不斉フェロセン誘導体の合成法の開発を行った。

その合成戦略とは、プロキラルであるトリアリルフェロセンを基質として、キラルな Schrock 型カルベン錯体を用いたエナンチオ位置選択的閉環メタセシス反応を行い、非対称化により面不斉を誘起するというものである。また、この手法を用いて、潜在的に不斉配位子・不斉ルイス塩基触媒として応用が可能な面不斉ホスファフェロセンの不斉合成を行った。

エナンチオ選択的閉環メタセシス反応を利用し、非対称化により面不斉ホスファフェロセン類の初の触媒的不斉合成に成功した。この反応は最高で 99% ee というほぼ完璧なエナンチオ選択性で進行することを見出した。これは面不斉ホスファフェロセンを触媒的不斉合成した最初の例である。またトリアリルジルコノセン基質の合成法を開発し、エナンチオ選択的閉環メタセシス反応により、面不斉ジルコノセンの触媒的不斉合成に成功した。

合成した面不斉ホスファフェロセンを不斉配位子として用いた Pd 触媒不斉ヒドロシリル化の検討を行い、合成した面不斉ホスファフェロセンが不斉配位子として応用可能であることを見出した。

4. エンインメタセシス反応を用いた架橋フェロセンの合成

閉環エンインメタセシス反応は分子内に環構造と 1,3-ジエン構造を一挙に構築できる非常に有用な反応であることが知られている。しかし、エンインメタセシスを用いてメタロセン上の2つの Cp 環を架橋させた例は未だに報告されていないため、エンインメタセシス反応により 1,3-ジエン部位を有する架橋フェロセンを合成した。これはエンインメタセシス反応で、メタロセン上の2つの Cp 環を架橋させた最初の例である。さらに、面不斉を有する基質（ラセミ体）に対して Diels-Alder 反応を行い、ほぼ完璧なジアステレオ選択性で付加環化体の合成に成功した。また、不斉閉環エンインメタセシス反応による速度論分割により、光学活性面不斉フェロセンの合成に成功し、Ru 触媒エンインメタセシス反応の反応機構を考察した。

学位論文審査の要旨

主 査 准教授 小笠原 正 道
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 高 橋 保
副 査 准教授 中 村 精 一

学 位 論 文 題 名

面不斉メタロセンの触媒的不斉合成法の開発とその応用

面不斉を有するメタロセン類は、軸不斉ビアリール類とならんで不斉合成における重要なキラル・テンプレートである。光学活性面不斉メタロセン錯体は、不斉配位子、不斉カルボメタル化触媒、あるいは不斉レイス塩基触媒などとして広く応用されており多大な成功をおさめている。このような面不斉メタロセン錯体の重要性にもかかわらず、それらを光学活性体として得るための手段は依然として古典的な手法に限られており、そのほとんどは、キラルHPLCによるエナンチオマーの分離、ジアステレオマーに誘導化することによる分割、あるいは分割された前駆体の誘導化によって得られている。近年の不斉合成技術の目覚ましい発展にもかかわらず、触媒的不斉合成手法によって面不斉メタロセンをエナンチオ選択的に合成した例は、ほとんど報告されていなかった。合成化学的な有用性にもかかわらず、この分野は今後の発展が望まれる未開拓な領域としてとり残されている。

本論文では、このような現状にある「面不斉メタロセンの触媒的不斉合成」について、不斉閉環メタセシス反応を利用し、「速度論分割法」と「不斉非対称化」という二種類の手法により、高いエナンチオ選択性で面不斉メタロセンを触媒的に得る反応について述べられている。

まず第2章では、キラルな Schrock 型カルベン錯体を用いた不斉閉環メタセシス反応を利用し、速度論分割により面不斉フェロセン誘導体を触媒的に光学活性体として得ることに成功した。また、ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的閉環メタセシス反応を利用した速度論分割により三種の立体異性体の分割にも成功した。

第3章では、不斉 Mo 触媒を用いた不斉閉環メタセシス反応を利用し、面不斉フェロセニルホスフィン、およびルテノセニルホスフィンの速度論分割に成功した。また得られた光学活性メタロセニルホスフィンが、不斉配位子として応用できることを示した。

第4章ではエナンチオ選択的閉環メタセシス反応を利用し、非対称化により面不斉ホスファフェロセン類の不斉合成に成功した。この反応は最高で 99% ee というほぼ完璧なエナンチオ選択性で進行することを見出した。これは面不斉ホスファフェロセンを触媒的不斉合成した最初の例である。また、非対称化を利用し面不斉ジルコノセンの初の触媒的不斉合成を達成した。

第5章では、エンインメタセシス反応を利用し架橋フェロセンの合成に成功した。また面不斉を有するラセミ体の生成物を用いて、Diels-Alder 反応を行いほぼ完璧なジアステレオ選択性で付加環化体が生成することを見出した。また不斉 Ru 触媒を用いた不斉閉環エンインメタセシス反応を利用した速度論分割により、面不斉フェロセンのエナンチオ選択的な合成に成功し、その結果を基に Ru 触媒エンインメタセシスの反応機構を考察した。

これを要するに、著者は、これまでほとんど前例の無かった面不斉メタロセンの触媒的不斉合成に実用レ

ベルの高いエナンチオ選択性を示す初めての反応系を開発し、この分野の発展について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（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。