

学位論文題名

ニッケラサイクル中間体を經由する
触媒的不斉環化反応の開発と応用

学位論文内容の要旨

含窒素ヘテロ環カルベン (NHC) を配位子とした、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの分子間カップリング反応は、Z-配置のオレフィンを持つカップリング体が単一生成物として得られる。本反応は、7 員環オキサニッケラサイクル中間体を經由していると考えられるが、平衡関係にあると考えられる 5 員環ニッケラサイクル中間体由来の生成物は全く得られない。文献上、5 員環ニッケラサイクル中間体を經由する反応は数多く報告されていることから、本反応は反応機構の観点から大変興味深い。そこで今回著者は本反応におけるニッケラサイクル中間体の反応性に関するさらなる知見を得るべく、分子内反応を検討したところ、ニッケラサイクル形成時におけるジエン上の置換基の影響に関する興味深い知見を得た。さらに光学活性 NHC 配位子を用いた不斉環化反応へと展開し、それを利用した (-)-Chokol A の全合成を行った。

第一章：ニッケル-NHC 触媒によるジエンとアルデヒドの分子内環化反応

1,3-ジエンとアルデヒドの分子内環化反応を行ったところ、ジエンの末端に置換基を持たない基質を用いた場合には、分子間反応の場合とは異なり 5 員環ニッケラサイクル中間体由来であると考えられる環化生成物が得られた。分子間反応と分子内反応の相違点を考察したところ、ジエン上の置換基の存在が本選択性の発現に大きく影響している可能性が考えられた。そこでジエン末端にフェニル基を持つ基質を用いると、分子間反応と同様に 7 員環ニッケラサイクル由来の Z-オレフィンを持つ環化生成物が選択的に得られることがわかった。この結果は、ニッケラサイクル中間体において、ニッケルの α 炭素に結合する置換基が反応経路および生成物の選択性に深く関わっていることを示しており、反応機構の観点から大変興味を持たれる。さらに基質を検討すると、ジエン上にシリル基、ビニル基またはメチル基を持つ基質を用いても、フェニル基の場合と同様に 7 員環ニッケラサイクル由来の生成物が選択的に得られることがわかった。次に基質の適用範囲に関する検討を行ったところ、ヘテロ環化合物や 6~8 員環化合物が高収率かつ高立体選択的に得られることが明らかとなった。さらにアルデヒドだけではなく、ケトンを経験とした場合にも本反応は収率良く進行し、四置換炭素を有する環状化合物が立体選択的に得られることがわかった。

第二章：光学活性 NHC 配位子を用いた触媒的不斉環化反応への展開

著者らは既に、光学活性 NHC 配位子を用いた 1,3-ジエンとアルデヒドの分子間不斉カップリング反応が、高エナンチオおよびジアステレオ選択的に進行することを報告している。そこで第一章の環化反応を不斉環化反応へと展開することにした。分子間反応において最も良好な結果を与えた光学活性 NHC 配位子を用い、アルデヒド基の α 位にベンジルオキシメチル基を持つ基質の環化反応を検討したところ、7 員環ニッケラサイクル由来の Z-アルケンを持つ環化体が収率 74% で得られ、不斉収率は 74% と良好な値を示した。一方、副生成物として 5 員環ニッケラサイクル由来の環化体も 25% の収率で得られたが、興味深いことにその不斉収率は 20% と非常に低い値を示した。この結果より、本環化反応は速度論的分割型の過程を経て進行していることが示唆された。他の基質を用いた検討でも、やはり 2 種類の生成物が得られ、それぞれの不斉収率は大きく異なっていることが明らかとなった。ケトンを経験とした場合にも四置換不斉炭素中心を有する 2 種類の環化体が得られるが、興味深いことに 7 員環ニッケラサイクル由来の Z-アルケンを経験する環化体の不斉収率は非常に高い値を示すことがわかった。そこでさまざまなケトンを用いて検討したところ、最高 98% ee という極めて高い不斉収率で四置換不斉中心を持つシクロペンタノール誘導体が合成できることがわかった。

第三章：(-)-Chokol A の全合成

本不斉環化反応の応用研究として、(-)-Chokol A の全合成を行った。(-)-Chokol A は北海道大学農学部で単離・構造決定された、抗菌活性を有する 5 員環セスキテルペノイドである。構造的特徴として、一つの四級炭素を含む三つの連続する不斉中心を有しており、光学活性体での全合成はこれまでに四つのグループによって達成された。第二章で述べた不斉環化反応により得られる環化体は二つの連続する不斉中心を有しているため、残り一つの不斉中心をいかにして構築するかが問題となった。そこで環化体の二つのベンジルオキシメチル基をアルドールへと変換した。このアルドールをエタノール溶媒中、炭酸セシウムと反応させると、レトロアルドール反応とエピメリ化が一挙に進行し、望みの立体配置を持つアルデヒドが単一ジアステレオマーとして得られた。これにより、(-)-Chokol A の持つ三つの連続する不斉炭素中心を全て構築することができた。さらにこのアルデヒドは数段階を経て(-)-Chokol A へと変換することができ、各種機器スペクトルデータは文献値と一致した。なお、(-)-Chokol A の従来の不斉合成ではキラルプール法や化学量論量の不斉補助基を用いており、本合成は初の触媒的不斉全合成である。

まとめ

1. ジエンとアルデヒドの環化反応を検討し、ジエン上の置換基が反応経路に大きな影響を与え、生成物の立体選択性発現に深く関わっていることを見いだした。また、本反応は様々な基質が適用可能であり、ケトンを経験した場合にも高収率かつ高立体選択的に環化体を得ることができた。
2. 本環化反応を不斉反応へと展開し、ニッケラサイクル中間体を経由した 2 種の環化体が得られ、そ

れらは速度論的分割型の過程を経ていることが示唆された。また、ケトンを基質とした場合には Z-アルケンを持つ環化体が非常に高いエナンチオ選択性で得られることがわかった。

3. 本不斉環化反応の応用研究として、(-)-Chokol A の触媒的不斉全合成を達成した。

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	穴田	仁洋

学位論文題名

ニッケラサイクル中間体を經由する 触媒的不斉環化反応の開発と応用

含窒素ヘテロ環カルベン (NHC)を配位子とした、ニッケル触媒による 1,3-ジエンとアルデヒドの分子間カップリング反応は、Z配置のオレフィンを持つカップリング体が単一生成物として得られる。本反応は、7 員環オキサニッケラサイクル中間体を經由していると考えられるが、平衡関係にあると考えられる 5 員環ニッケラサイクル中間体由来の生成物は全く得られない。文献上、5 員環ニッケラサイクル中間体を經由する反応は数多く報告されていることから、本反応は反応機構の観点から大変興味深い。今回著者は、本反応におけるニッケラサイクル中間体の反応性に関するさらなる知見を得るべく、分子内反応を検討したところ、ニッケラサイクル形成時におけるジエン上の置換基の影響に関する興味深い知見を得た。さらに光学活性 NHC 配位子を用いた不斉環化反応へと展開し、それを利用した(-)-Chokol A の全合成を行った。

第一章: ニッケル-NHC 触媒によるジエンとアルデヒドの分子内環化反応

1,3-ジエンとアルデヒドの分子内環化反応を行ったところ、ジエンの末端に置換基を持たない基質を用いた場合には、分子間反応の場合とは異なり 5 員環ニッケラサイクル中間体由来であると考えられる環化生成物が得られた。分子間反応と分子内反応の相違点を考察したところ、ジエン上の置換基の存在が本選択性の発現に大きく影響している可能性が考えられた。そこでジエン末端にフェニル基を持つ基質を用いると、分子間反応と同様に 7 員環ニッケラサイクル由来の Z-オレフィンを持つ環化生成物が選択的に得られることがわかった。この結果は、ニッケラサイクル中間体において、ニッケルの α 炭素に結合する置換基が反応経路および生成物の選択性に深く関わっていることを示しており、反応機構の観点から大変興味を持たれる。さらに基質を検討すると、ジエン上にシリル基、ビニル基またはメチル基を持つ基質を用いても、フェニル基の場合と同様に 7 員環ニッケラサイクル由来の生成物が選択的に得られることがわかった。次に基質の適用範囲に関する検討を行ったところ、ヘテロ環化合物や 6-8 員環化合物が高収率かつ高立体選択的に得られることが明らかとなった。さらにアルデヒドだけではなく、ケトンを経験とした場合にも本反応は収率良く進行し、四置換炭素を有する環状化合物が立体選択的に得られることがわかった。

第二章: 光学活性 NHC 配位子を用いた触媒的不斉環化反応への展開

著者らは既に、光学活性 NHC 配位子を用いた 1,3-ジエンとアルデヒドの分子間不斉カップリング

反応が、高エナンチオおよびジアステレオ選択的に進行することを報告している。そこで第一章の環化反応を不斉環化反応へと展開することにした。分子間反応において最も良好な結果を与えた光学活性 NHC 配位子を用い、アルデヒド基の α 位にベンジルオキシメチル基を持つ基質の環化反応を検討したところ、7 員環ニッケラサイクル由来の Z-アルケンを持つ環化体が収率 74%で得られ、不斉収率は 74%と良好な値を示した。一方、副生成物として 5 員環ニッケラサイクル由来の環化体も 25%の収率で得られたが、興味深いことにその不斉収率は 20%と非常に低い値を示した。この結果より、本環化反応は速度論的分割型の過程を経て進行していることが示唆された。他の基質を用いた検討でも、やはり 2 種類の生成物が得られ、それぞれの不斉収率は大きく異なっていることが明らかとなった。ケトンを経験とした場合にも四置換不斉炭素中心を有する 2 種類の環化体が得られるが、興味深いことに 7 員環ニッケラサイクル由来の Z-アルケンを経験する環化体の不斉収率は非常に高い値を示すことがわかった。そこでさまざまなケトンを用いて検討したところ、最高 98% ee という極めて高い不斉収率で四置換不斉中心を持つシクロペンタノール誘導体が合成できることがわかった。

第三章: (-)-Chokol A の全合成

本不斉環化反応の応用研究として、(-)-Chokol A の全合成を行った。(-)-Chokol A は北海道大学農学部で単離・構造決定された、抗菌活性を有する 5 員環セスキテルペノイドである。構造的特徴として、一つの四級炭素を含む三つの連続する不斉中心を有しており、光学活性体での全合成はこれまでに四つのグループによって達成された。第二章で述べた不斉環化反応により得られる環化体は二つの連続する不斉中心を有しているため、残り一つの不斉中心をいかにして構築するかが問題となった。そこで環化体の二つのベンジルオキシメチル基をアルドールへと変換した。このアルドールをエタノール溶媒中、炭酸セシウムと反応させると、レトロアルドール反応とエピメリ化が一挙に進行し、望みの立体配置を持つアルデヒドが単一ジアステレオマーとして得られた。これにより、(-)-Chokol A の持つ三つの連続する不斉炭素中心を全て構築することができた。さらにこのアルデヒドは数段階を経て(-)-Chokol A へと変換することができ、各種機器スペクトルデータは文献値と一致した。なお、(-)-Chokol A の従来の不斉合成ではキラルプール法や化学量論量の不斉補助基を用いており、本合成は初の触媒的不斉全合成である。

以上のように、著者はジエンとアルデヒドの環化反応を詳細に検討し、ジエン上の置換基が反応経路に大きな影響を与え、生成物の立体選択性発現に深く関わっていることを見いだした。また、本反応は様々な基質が適用可能であり、ケトンを用いた場合にも高収率かつ高立体選択的に環化体を得ることができた。更に、本環化反応を不斉反応へと展開し、ニッケラサイクル中間体を経由した 2 種の環化体が得られ、それらは速度論的分割型の過程を経ている可能性を見いだした。また、ケトンを経験とした場合には Z-アルケンを持つ環化体が非常に高いエナンチオ選択性で得られることも明らかにし、本不斉環化反応の応用研究として(-)-Chokol A の触媒的不斉全合成を達成した。

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。