

## 学位論文題名

パラジウム触媒を用いた  $\beta$ -ジアリールエステル及び  
 $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成

## 学位論文内容の要旨

不斉炭素の高エナンチオ選択的な構築はキラル有機化合物、中間体を合成する上で非常に有用な手法である。近年では不斉炭素を有する医薬品、農薬、香料に対する需要が高まっており、キラル化合物の簡便で高立体選択的な合成法の確立は産業界に大きく寄与するものと考えられる。特に、不斉触媒反応を用いた合成では、高価なキラル化合物を触媒量用いるのみで、所望の立体を有するキラル化合物を大量合成出来、非常に有効である。このため、不斉合成法では直接、目的化合物を合成することが可能で、光学分割法よりも不斉合成法が重要となっている。

本研究ではキラル炭素に芳香環を有するエステル類の不斉合成を目指し、不斉パラジウム触媒を用いた芳香環のエナンチオ選択的な導入について取り組んだものである。エステル基の  $\beta$  及び  $\alpha$  炭素への位置及び立体選択的なアリール化を目的とした  $\beta$ -ジアリールエステルと  $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成法を検討した。

$\beta$ -ジアリールエステルはパラジウム触媒を用いた 1,4-付加反応を用い、段階的に所望のエステルを簡便に合成する手段を確立した。

$\alpha$ -アリールエステルは近年注目されている  $\alpha$ -アリール化反応では従来困難であった 3 級炭素の構築と鎖状の基質を用いて高エナンチオ選択的に目的生成物を不斉合成とその反応機構の解明に成功した。

本論文は 4 章から構成されており、諸言としてパラジウム触媒を用いたアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応と遷移金属触媒を用いた  $\alpha$ -アリール化反応の背景について述べた。

第 1 章ではカチオン性パラジウム触媒を用いたアリールボロン酸の  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉 1,4-付加反応を応用し、光学活性なインデン類の不斉合成について述べた。カチオン性 Pd/Chiraphos 錯体を触媒とし、AgSbF<sub>6</sub> 存在下、HBF<sub>4</sub> 酸性条件下でアリールボロン酸の不飽和ケトンへの、1,4-付加、続く分子内アルドール縮合によって、最高で 97% ee の選択性で 1-Aryl-1H-indene 類を不斉合成した。単純な 1,4-付加反応では添加物を必要とせず、中性条件で反応が進行するが、今回のインデン合成の場合では、これら添加物は重要な役割を果たすことが分かった。AgSbF<sub>6</sub> はカチオン性パラジウム触媒をニトリルフリーのより反応性の高い化学種の発生を促進し、HBF<sub>4</sub> はカルボニルのプロトン化による反応の促進だけでなく、脱水縮合によるインデンの生成に不可欠であることが判明した。

第2章ではカチオン性 Pd/Chiraphos 触媒系を用い、簡便に  $\beta$ -ジアリールエステルを不斉合成する為に、1,4-付加の後に、容易にエステルへと変換可能な不飽和ケトンを用い、段階的な  $\beta$ -ジアリールエステルの不斉合成方法について述べた。4'-メトキシカルコン類への、不斉 1,4-付加、続く Baeyer-Villiger 酸化によって所望の  $\beta$ -ジアリールエステルをケトンの不斉収率を低下させることなく、最高で 98% ee の選択性で合成した。4'-メトキシカルコン類は 1,4-付加反応の基質として適用できるだけでなく、位置選択的な Baeyer-Villiger 酸化が可能で単一の生成物を効率よく得るのに適していることが分かった。さらにこの反応の応用例として、過活動膀胱治療薬として用いられている (*R*)-Tolterodine の不斉合成も達成した。

第3章では Pd/Josiphos 触媒系を用いた、アリールヨウ化物とシリルケテンアセタールのエナンチオ選択的なカップリング反応について述べた。近年注目されている  $\alpha$ -アリール化反応は一般に強塩基性条件下で行われるため、 $\alpha$ -アリール 3 級炭素の高エナンチオ選択的な構築は生成物のラセミ化のために、困難であった。また現在のところ、 $\alpha$ -アリール化反応は一般に鎖状基質に対しては高いエナンチオ選択性は達成されていない。Pd/Josiphos 触媒系と温和な条件で反応可能なシリルケテンアセタールを酢酸タリウム存在下で用い、最高で 91% ee の選択性で  $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成を達成した。用いるシリルケテンアセタールはプロピオン酸メチル誘導体が良好で、最も高い収率と選択性を示した。さらにこの反応の応用例として、種々の非ステロイド系抗炎症薬類 (NSAIDs) の不斉合成も達成した。

第4章では第3章で述べた反応の機構とエナンチオ選択の発現メカニズムについて述べた。反応中間体、ArPdI と ArPdOAc を別途合成し、シリルケテンアセタールを作用させて効率よく反応し、生成物を与えるかを調べた。その結果、アリールヨウ化物のパラジウムへの酸化的付加により生じた ArPdI は酢酸タリウムによって ArPdOAc に変換され、この ArPdOAc がシリルケテンアセタールと効率よく反応する中間体であることを明らかとした。また、以上の反応機構に加え、PdCl<sub>2</sub>(Josiphos) の X 線単結晶構造解析、(Josiphos)Pd(I)(Ar) の NMR による構造決定を基に、DFT 計算によってエナンチオ選択性の発現機構を考察した。その結果、主生成物 (*R* 体) を与える遷移状態がより有利であることが分かった。

以上申請者はエステルの  $\beta$ -位及び  $\alpha$  のアリール化の手法としてカチオン性 Pd/Chiraphos 錯体を用いたアリールボロン酸の 1,4-付加反応による  $\beta$  ジアリールエステルの不斉合成と Pd/Josiphos 錯体を用いたアリールヨウ化物とシリルケテンアセタールのカップリングによる、 $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成を達成した。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 伊 藤 肇

副 査 教 授 原 正 治

副 査 教 授 大 熊 毅

## 学 位 論 文 題 名

### パラジウム触媒を用いた $\beta$ -ジアリールエステル及び $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成

不斉炭素の高エナンチオ選択的な構築はキラル有機化合物、中間体を合成する上で非常に有用な手法である。近年では不斉炭素有する医薬品、農薬、香料に対する需要が高まっており、キラル化合物の簡便で高立体選択的な合成法の確立は産業界に大きく寄与するものと考えられる。特に、不斉触媒反応を用いた合成では、高価なキラル化合物を触媒量用いるのみで、所望の立体を有するキラル化合物を大量合成出来、非常に有効である。このため、不斉合成法では直接、目的化合物を合成することが可能で、光学分割法よりも不斉合成法が重要となっている。

本研究ではキラル炭素に芳香環を有するエステル類の不斉合成を目指し、不斉パラジウム触媒を用いた芳香環のエナンチオ選択的な導入について取り組んだものである。エステル基の  $\beta$  及び  $\alpha$  炭素への位置及び立体選択的なアリール化を目的とした  $\beta$ -ジアリールエステルと  $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成法を検討した。

$\beta$ -ジアリールエステルはパラジウム触媒を用いた 1,4-付加反応を用い、段階的に所望のエステルを簡便に合成する手段を確立した。

$\alpha$ -アリールエステルは近年注目されている  $\alpha$ -アリール化反応では従来困難であった 3 級炭素の構築と鎖状の基質を用いて高エナンチオ選択的に目的生成物を不斉合成とその反応機構の解明に成功した。

本論文は 4 章から構成されており、諸言としてパラジウム触媒を用いたアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応と遷移金属触媒を用いた  $\alpha$ -アリール化反応の背景について述べた。

第 1 章ではカチオン性パラジウム触媒を用いたアリールボロン酸の  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンへの不斉 1,4-付加反応を応用し、光学活性なインデン類の不斉合成について述べた。カチオン性 Pd/Chiraphos 錯体を触媒とし、AgSbF<sub>6</sub> 存在下、HBF<sub>4</sub> 酸性条件下でアリールボロン酸の不飽和ケトンへの、1,4-付加、続く分子内アルドール縮合によって、最高で 97% ee の選択性で 1-Aryl-1H-indene 類を不斉合成した。単純な 1,4-付加反応では添加物を必要とせず、中性条件で反応が進行するが、今回のインデン合成の場合では、これら添加物は重要な役割を果たすことが分かった。AgSbF<sub>6</sub> はカチオン性パラジウム触媒をニトリルフリーのより反応性の高い化学種の発生を促進し、HBF<sub>4</sub> はカルボニルのプロトン化による反応の促進だけでなく、脱水縮合によるインデンの生成に不可欠であることが判明した。

第 2 章ではカチオン性 Pd/Chiraphos 触媒系を用い、簡便に  $\beta$ -ジアリールエステルを不斉合成する為に、1,4-付加の後に、容易にエステルへと変換可能な不飽和ケトンを用い、段階的な  $\beta$ -ジア

リールエステルの不斉合成方法について述べた。4'-メトキシカルコン類への、不斉 1,4-付加、続く Baeyer-Villiger 酸化によって所望の  $\beta$ -ジアリールエステルをケトンの不斉収率を低下させることなく、最高で 98% ee の選択性で合成した。4'-メトキシカルコン類は 1,4-付加反応の基質として適用できるだけでなく、位置選択的な Baeyer-Villiger 酸化が可能で単一の生成物を効率よく得るのに適していることが分かった。さらにこの反応の応用例として、過活動膀胱治療薬として用いられている (*R*)-Tolterodine の不斉合成も達成した。

第 3 章では Pd/Josiphos 触媒系を用いた、アリールヨウ化物とシリルケテンアセタールのエナンチオ選択的なカップリング反応について述べた。近年注目されている  $\alpha$ -アリール化反応は一般に強塩基性条件下で行われるため、 $\alpha$ -アリール 3 級炭素の高エナンチオ選択的な構築は生成物のラセミ化のために、困難であった。また現在のところ、 $\alpha$ -アリール化反応は一般に鎖状基質に対しては高いエナンチオ選択性は達成されていない。Pd/Josiphos 触媒系と温和な条件で反応可能なシリルケテンアセタールを酢酸タリウム存在下で用い、最高で 91% ee の選択性で  $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成を達成した。用いるシリルケテンアセタールはプロピオン酸メチル誘導体が良好で、最も高い収率と選択性を示した。さらにこの反応の応用例として、種々の非ステロイド系抗炎症薬類 (NSAIDs) の不斉合成も達成した。

第 4 章では第 3 章で述べた反応の機構とエナンチオ選択の発現メカニズムについて述べた。反応中間体、ArPdI と ArPdOAc を別途合成し、シリルケテンアセタールを作用させて効率よく反応し、生成物を与えるかを調べた。その結果、アリールヨウ化物のパラジウムへの酸化的付加により生じた ArPdI は酢酸タリウムによって ArPdOAc に変換され、この ArPdOAc がシリルケテンアセタールと効率よく反応する中間体であることを明らかとした。また、以上の反応機構に加え、PdCl<sub>2</sub>(Josiphos) の X 線単結晶構造解析、(Josiphos)Pd(I)(Ar) の NMR による構造決定を基に、DFT 計算によってエナンチオ選択性の発現機構を考察した。その結果、主生成物 (*R* 体) を与える遷移状態がより有利であることが分かった。

以上申請者はエステルの  $\beta$ -位及び  $\alpha$  のアリール化の手法としてカチオン性 Pd/Chiraphos 錯体を用いたアリールボロン酸の 1,4-付加反応による  $\beta$  ジアリールエステルの不斉合成と Pd/Josiphos 錯体を用いたアリールヨウ化物とシリルケテンアセタールのカップリングによる、 $\alpha$ -アリールエステルの不斉合成を達成した。本研究は不斉合成反応開発に関して大きな貢献を果たしている。

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