

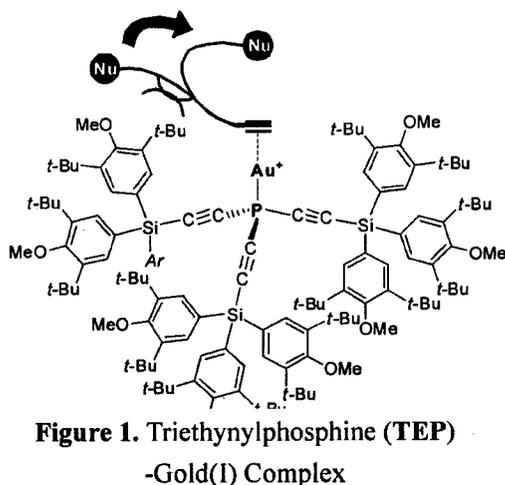
Transition Metal Catalyzed Activation of Alkynes for Efficient Synthesis of Cyclic Compounds and Allenylsilanes

(遷移金属触媒によるアルキンの活性化を利用した環状化合物とアレニルシランの効率的合成法の開発)

学位論文内容の要旨

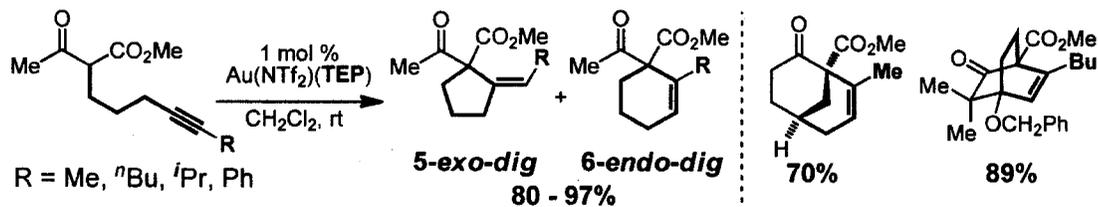
遷移金属触媒によるアルキンの求電子的活性化は、不活性なアルキン分子を様々な骨格へと変換できることから、近年盛んに研究されている。特に、遷移金属触媒によるアルキン環化反応は、天然物・医薬品やその他多くの有機化合物を合成できる強力な手法であり、多彩な求核剤を用いた反応が報告されている。さらに、様々な金属の中でもとりわけ高い活性を示す金触媒を用いた環化反応に多くの注目が集まっている。しかし、一般的な環化反応においてもみられるような問題点がいくつか存在する。例えば、立体的に嵩高い置換基を有する基質の反応や、7員環形成反応等が困難であることが挙げられる。いずれも反応点同士が接近しにくい事に起因しており、金触媒環化反応の適用限界を狭めている。

一方申請者の所属研究室では、半中空構造を有するトリエチニルホスフィン配位子(TEP)を開発している(Figure 1)。この配位子は末端に嵩高い置換基を有した3つのアセチレンからなるリン配位子であり、リン原子周りに巨大なキャビティーを有している。申請者は、この配位子と金触媒との組み合わせが、特異的な半中空型触媒反応場を作り出すことに着目した。つまり、アルキン基質が配位子した際に配位子との立体反発によって基質が折りたたまれ、反応点が接近し、環化反応を加速するのではないかと考えた。これによって既存の問題点を克服し、金触媒アルキン環化反応の一般性を高めることを期待して、本研究に着手した。



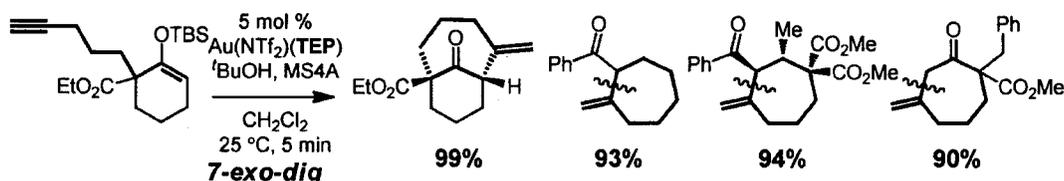
金触媒によるβ-ケトエステルを求核部位にもつ内部アルキン基質の環化反応(Conia-ene反応)では、アルキン末端置換基と求核部位との立体反発によって環化が困難とされてきた。これに対し1 mol%のAu(NTf₂)(TEP)存在下での内部アルキンのConia-ene反応は円滑に進行し、初めての例となる5-exo/6-endo環化に成功した(Scheme 1)。これによって、嵩高い内部アルキン基質から、立体的にさらに混み入った5員環・6員環を効果的に合成することが可能になった。さらに、他の一般的なリン配位子での反応を比較することで、トリエチニルホスフィンの立体的効果によって環化が加速していることが示唆された。

Scheme 1. Triethynylphosphine-Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of Internal Alkynes



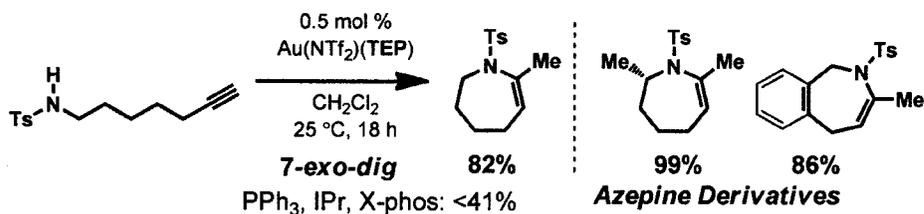
また、基質としてシリルエノールエーテル部位を有するアルキンの環化反応へと適用した際も、トリエチニルホスフィン配位子による顕著な反応加速効果が見られた。これにより、今まで報告例のない7員環形成が行えることを見出した (Scheme 2)。

Scheme 2. Triethynylphosphine-Gold(I)-Catalyzed 7-exo-dig Cyclization of Silyl Enol Ethers



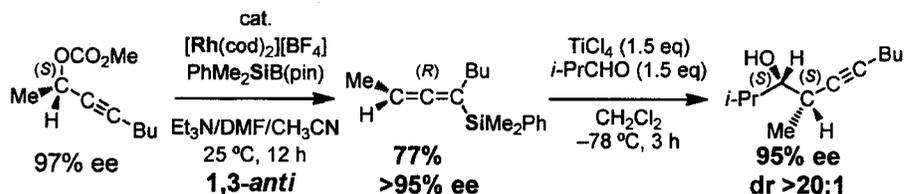
白金触媒はアルキニルスルホンアミドの分子内ヒドロアミノ化反応においても高い活性を示した (Scheme 3)。これにより、天然物中に多く見られるアゼピン骨格の形成に有効であることがわかった。嵩高い配位子である IPr, X-phos を用いた場合、環化体は低収率に留まった。

Scheme 3. Triethynylphosphine Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroamination



一方、アルキンの骨格変換法の一つとして、プロパルギルアルコール誘導体の置換反応が近年活発に研究されている。これは種々の置換アレン誘導体を合成することができるが、位置選択性や官能基許容性などの問題があった。申請者はロジウム触媒とシリルボロン酸エステルによって生じたシリルロジウム種が、プロパルギル炭酸エステルに対して高い官能基許容性・位置選択性・光学転写率を伴って、光学活性アレンシルランを高収率で与えることを見出した。その後 TiCl₄ 存在下、アルデヒドへと付加させることで、高い光学純度とジアステレオ選択性でホモプロパルギルアルコールを与えることがわかった。

Scheme 4. Synthesis of Optically Active Allenylsilanes by Rhodium(I)-Catalyzed Coupling of Propargylic Carbonates and Allenylsilane



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 澤 村 正 也
副 査 教 授 及 川 英 秋
副 査 教 授 坂 口 和 靖
副 査 准教授 大 宮 寛 久

学 位 論 文 題 名

Transition Metal Catalyzed Activation of Alkynes for Efficient Synthesis of Cyclic Compounds and Allenylsilanes

(遷移金属触媒によるアルキンの活性化を利用した環状化合物と
アレニルシランの効率的合成法の開発)

比較的安定な官能基とされているアルキンの炭素-炭素三重結合は、種々の遷移金属触媒によって効率的に活性化することが可能であり、様々な有機合成反応へと適用することができる。例えば、アルキンの求電子的環化反応や、プロパルギルアルコール誘導体のプロパルギル置換反応などが挙げられる。本論文は、遷移金属触媒を用いたアルキンの活性化によるこれら反応に焦点を当て、既存の問題点の解決と、新規反応開発を行っている。

本博士論文は4つの章からなる。第1章から第3章では、金触媒アルキン環化反応における適用限界点の克服を、半中空型トリエチニルホスフィン配位子を用いることで解決している。これは著者による、「直鎖状のアルキン基質が金へ配位した際に、半中空構造の配位子との立体反発によって基質が折りたたまれて反応点が接近し、環化反応が促進する」という仮定に基づいたものである。

第1章の冒頭では、内部アルキン基質のConia-ene環化反応において、反応点周りの置換基同士の立体障害によって環化が困難となる事について触れている。そして、トリエチニルホスフィン-金触媒による基質折りたたみ効果を利用することで、これら立体的な制限を打開して、複雑に混みあった内部アルキン基質からの5-エキソ及び6-エキソ環化が効果的に行える事を見出した。

第2章では、シリルエノールエーテル部位、第3章ではスルホンアミド部位をそれぞれ求核部位にもつアルキン基質の環化反応において、初めての例となる7員環形成反応を達成した。特に、基質の自由度が高く、エントロピー的にも環化が困難とされている直鎖状のアルキン基質においても、温和な条件化で効果的にシクロヘプタン或いはアゼピン骨格を構築できていることが、天然物合成をはじめとした様々な有機合成反応へ適用できる可能性を示唆している。

第4章では、ロジウム触媒を用いたプロパルギル置換反応によるアレニルシランの新規合成法を見出した。ロジウム触媒存在下、プロパルギル炭酸エステルにケイ素源としてシリルホウ酸エステルを作用させる事で、幅広い官能基許容性・空气中で操作可能な実験の簡便性を実現している。そして光学活性なプロパルギ

ル炭酸エステルからほぼ完ぺきな不斉転写を伴ってアレニルシランが得られることも突き止め、本反応が既存のアレニルシラン合成にとって代わる非常に有用な反応であることを示している。

これを要するに、著者は遷移金属触媒反応の新しい設計指針を示すとともにアルキンを用いた有機合成における新たな概念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。