

学位論文題名

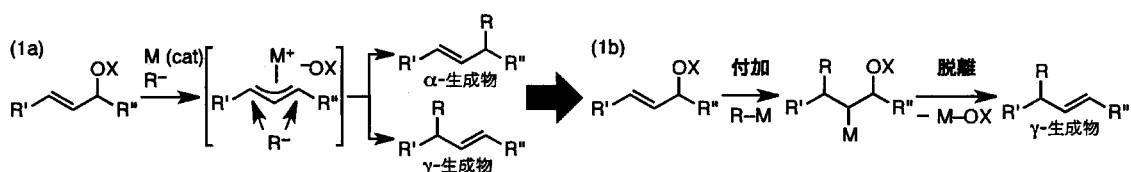
Transition Metal Catalyzed Regio- and Stereocontrolled Allylic Coupling Reactions

(遷移金属触媒による位置および立体選択的アリルカップリング反応)

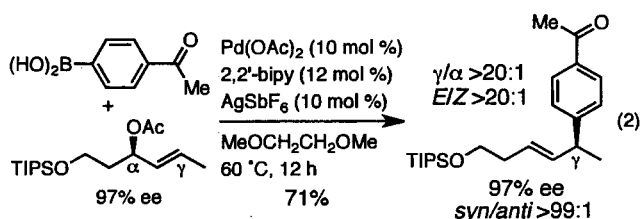
学位論文内容の要旨

有機合成化学は、多様な分子変換手法の開発を通して周辺化学領域の進展に寄与してきた。今後の更なる発展のためには、柔軟な分子設計を強力に後押しする自在な骨格構築法の開発が求められる。また、高度な選択性や直截的な反応を実現する触媒開発はこれからの不可避な課題である。申請者は、遷移金属触媒によるアリル位置換反応が持つ有機合成化学的な潜在能力に着目した。新たな触媒系を構築して、これまでにない選択性や反応性を付与したアリルカップリング反応を開発する研究を行った。本論文は、遷移金属触媒によるアリル位置換反応に関する背景について述べた緒言と、本研究の成果を記した以下の4つの章から構成される。

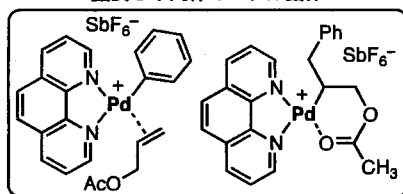
第一章では、パラジウム触媒による γ 位選択的および立体特異的なアリル-アリールカップリング反応の開発とその反応機構の解明について述べている。辻-トロスト反応に代表される π -アリル金属中間体を經由するアリル化反応は重要な炭素骨格構築法であるが、非対称なアリル基質を用いた場合の位置選択性の制御は究極的な課題である(式1a)。そこで、問題の原因となる π -アリル金属中間体を經由させない新たな反応概念を着想した。つまり、有機金属種の付加(挿入)と脱離を連続的に起こすことで、基質の構造に依存しない完全な γ 位選択性を獲得できるという反応系を設計した(式1b)。金属交換により得られるアリールパラジウム種を利用することで、パラジウム触媒による酢酸アリル類とアリールホウ酸の位置選択的なアリル-アリールカップリング反応を見出した。



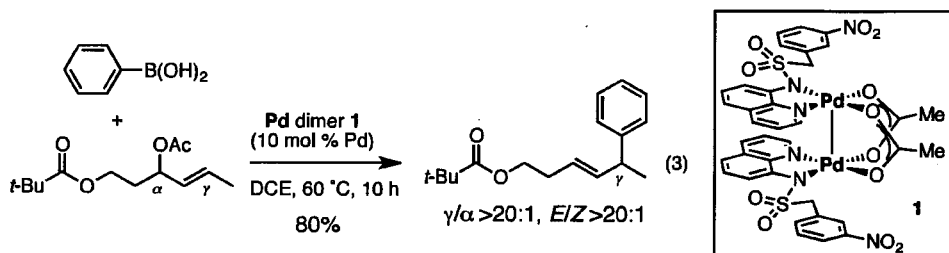
触媒量の酢酸パラジウム、2,2'-ビピリジン(または1,10-フェナントロリン)、銀塩の存在下、光学活性酢酸アリル誘導体に対してアリールホウ酸を作用させると、基質の構造とは無関係に γ 位選択的かつ*E*体選択的に反応は進行した(式2)。また反応は1,3-*syn*の立体化学で特異的に進行し、光学活性アリルベンゼン誘導体の構築を可能とした。反応機構を明らかにするために種々のパラジウム錯体を用いた量論反応を行い、推定される中間体ならびにそのモデル化合物の合成に成功した。脱離基であるアセトキシ基のパラジウム中心への配位が挿入反応を手助けし、 β -アセトキシ脱離により位置および立体選択的なアリル-アリールカップリング反応が進行することを示した。



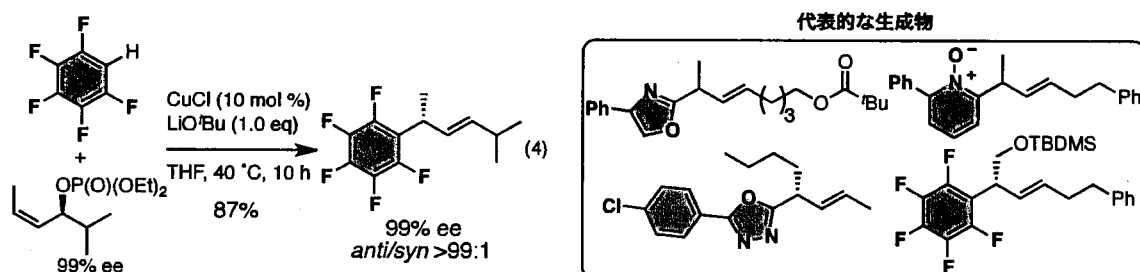
重要な中間体のモデル錯体



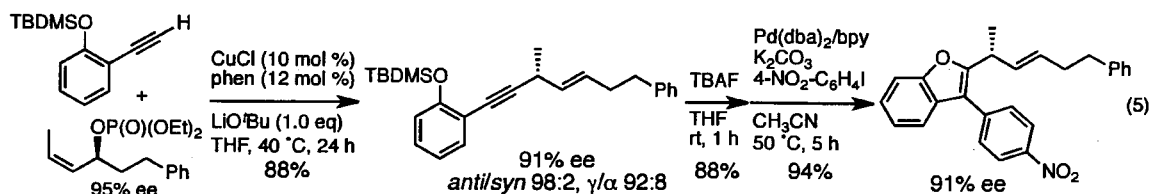
第二章では、スルホンアミドキノリン誘導体の配位したパラジウム二核錯体 **1** がアリール-アリールカップリング反応の優れた触媒前駆体となることを述べている。市販の原料から高収率かつ容易に合成可能なパラジウム錯体 **1** は、フェニルボウ酸と酢酸アリル類のカップリング反応において有効な触媒前駆体として作用し、完全な γ 位選択性を伴って反応は進行した (式 3)。本触媒系は銀塩の添加を必要としないという利点を有する。アニオン性であるスルホンアミド部を支持配位子中に持つ二核錯体 **1** は反応系中で中性の単核パラジウム種となって作用することを明らかにし、アリール-アリールカップリング反応にカチオン性のパラジウム中心が必須ではないことを示した。



第三章では、銅触媒による位置および立体化学を制御した電子不足アレーン類の2級アルキル化反応について述べている。遷移金属触媒による C-H 結合の直接的変換反応は、原子効率に優れた有用な合成手法となり得る。芳香族化合物の $C(sp^3)$ -H 結合を切断し、 $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ 結合を形成する反応が数多く報告されているのに対し、 $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ 結合を形成する反応の報告は限られる。銅触媒を用い塩基性条件下で、アゾール類、ピリジン-*N*-オキシド誘導体、フルオロアレーン類の様な電子不足アレーン類と第二級リン酸アリルのカップリング反応が γ 位選択的に進行することを見出した。光学活性体を基質に用いる反応では脱離基と導入されるアリール基が 1,3-*anti* の関係で立体特異的に進行した (式 4)。本手法は、これまで困難とされてきた芳香族化合物の $C(sp^2)$ -H 結合に対する立体選択的な2級アルキル基の導入を可能にした。触媒活性種として、リチウムアルコキシド塩基存在下で電子不足アレーン類から直接的に生成するモノアリールヘテロクプラート ($Li^+[Ar-Cu-O^+Bu]$) が想定される。



第四章では、末端アルキンを直接用いた銅触媒による γ 位選択的および立体特異的アリル位アルキル化反応について述べている。有機銅試薬を用いるアリル位アルキル化は強力な炭素-炭素結合形成反応の一つであるが、アルキニル基の導入には事前の活性化を必要とするなどの制限があった。触媒量の塩化銅存在下、光学活性な第二級リン酸アリルに対し末端アルキンを作用させると、反応は位置選択的および 1,3-*anti* の立体選択性を伴って進行し、対応する光学活性 1,4-エンイン誘導体が高収率で得られた (式 5)。本反応は種々の官能基化された脂肪族アルキン、芳香族アルキン、シリルアセチレン類を直接利用できる。生成物は有用な合成中間体であり、光学純度を損なうことなく様々な変換反応が可能である。



学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	澤村正也
副査	教授	大熊毅
副査	准教授	大宮寛久

学位論文題名

Transition Metal Catalyzed Regio- and Stereocontrolled Allylic Coupling Reactions

(遷移金属触媒による位置および立体選択的アリルカップリング反応)

著者は、遷移金属触媒によるアリル位置換反応が持つ有機合成化学的な潜在能力に着目し、新たな触媒系を構築することで、これまでにない選択性や反応性を付与したアリルカップリング反応を開発する研究を行った。本論文は、遷移金属触媒によるアリル位置換反応に関する背景について述べた緒言と、本研究の成果を記した以下の4つの章から構成される。

第一章では、パラジウム触媒による γ 位選択的および立体特異的なアリル-アリールカップリング反応の開発とその反応機構の解明について述べている。辻-トロスト反応に代表される π -アリル金属中間体を經由するアリル化反応は重要な炭素骨格構築法であるが、非対称なアリル基質を用いた場合の位置選択性の制御は究極的な課題である。そこで著者は、問題の原因となる π -アリル金属中間体を經由させない新たな反応概念を着想した。つまり、有機金属種の付加(挿入)と脱離を連続的に起こすことで、基質の構造に依存しない完全な γ 位選択性を獲得できるという反応系を設計した。その結果、金属交換により得られるアリールパラジウム種を利用することで、パラジウム触媒による酢酸アリル類とアリールホウ酸の位置選択的なアリル-アリールカップリング反応を見出している。

第二章では、スルホンアミドキノリン誘導体の配位したパラジウム二核錯体1がアリル-アリールカップリング反応の優れた触媒前駆体となることを述べている。アニオン性であるスルホンアミド部を支持配位子中に持つ二核錯体が反応系中で中性の単核パラジウム種となって作用することを明らかにし、アリル-アリールカップリング反応にカチオン性のパラジウム中心が必須ではないことを示している。

第三章では、銅触媒による位置および立体化学を制御した電子不足アレーン類の2級アルキル化反応について述べている。銅触媒を用い塩基性条件下で、アゾール類、ピリジン-N-オキシド誘導体、フルオロアレーン類の様な電子不足アレーン類と第二級リン酸アリルのカップリング反応が γ 位選択的に進行する。光学活性体を基質に用いる反応では脱離基と導入されるアリール基が1,3-antiの関係で立体特異的に進行する。本手法は、これまで困難とされてきた芳香族化合物のC(sp²)-H結合に対する立体選択的な2級アルキル基の導入を可能にしたものである。

第四章では、末端アルキンを直接用いた銅触媒による γ 位選択的および立体特異的なアリルアルキル化反応について述べている。有機銅試薬を用いるアリル位アルキル化は強力な炭素-炭素結合形成反応の一つであるが、アルキニル基の導入には事前の活性化を必要とする

などの制限があった。触媒量の塩化銅存在下、光学活性な第二級リン酸アリルに対し末端アルキンを作用させると、反応は位置選択的および 1,3-anti の立体選択性を伴って進行し、対応する光学活性 1,4-エンイン誘導体が高収率で得られることを述べている。この反応は種々の官能基化された脂肪族アルキン、芳香族アルキン、シリルアセチレン類を直接利用できる。生成物は有用な合成中間体であり、光学純度を損なうことなく様々な変換反応が可能である。

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。