

氏名	かわ 川 基
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第1937号
学位授与の日付	平成10年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科化学専攻
学位論文題目	Palladium-Catalyzed Allylic Substitution with a Monodentate Phosphine Ligand (単座ホスフィン配位子を用いたパラジウム触媒アリル位置置換反応)
論文調査委員	(主査) 教授 林 民生 教授 鈴木 仁美 教授 大須賀 篤弘

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性遷移金属錯体触媒を用いた不斉触媒反応ではビスホスフィンに代表される二座配位子を用いたものが多い。一般に二座配位子は2つの原子で中心金属に配位するので高度な不斉環境を構築しやすい。しかし、二座配位子では触媒の反応性、構造、さらには反応機構的に進行しないタイプの反応も少なくない。その様な反応を進行させる手段としては単座配位子の利用がある。これまで不斉反応の分野においては単座配位子を用いた例はほとんどなかったが、林らは光学活性単座ホスフィン配位子 (*R*)-2-(diphenylphosphino)-2'-methoxy-1, 1'-binaphthyl ((*R*)-MeO-MOP) およびその類縁体を用いたオレフィン類の不斉ヒドロシリル化, 1, 3-エンイン化合物の不斉ヒドロホウ素化, アリルエステルの不斉ギ酸還元で高い立体選択性が得られることを報告している。申請者は Pd/MOP 錯体触媒を用いたアリル位置置換反応を行い、高いエナンチオ選択性を達成すると共に、これまでに例のない特異な位置選択性を見出した。

1. ラセミ体アリルエステルのパラジウム触媒不斉ギ酸還元反応

光学活性単座ホスフィン配位子 (*R*)-MeO-MOP および (*R*)-MOP-phen を用いた *E*-あるいは *Z*-体アリルエステルのパラジウム触媒不斉ギ酸還元で高いエナンチオ選択性で光学活性末端オレフィンが得られることが知られている。申請者は合成が容易なラセミ体アリルエステルを用いたパラジウム触媒不斉ギ酸還元反応を行い、その適用範囲を拡大した。

α 位に互いに異なる二つの置換基をもつラセミ体アリルエステルは反応中間体として *syn* 体, *anti* 体, 2つの π -アリルパラジウム中間体を形成する。これらの π -アリルパラジウム中間体は π - σ - π 機構により異性化することが知られているが、この異性化を適切に制御することにより申請者は不斉ギ酸還元反応で高いエナンチオ選択性を達成した。まず、構造的に *syn* 体の π -アリルパラジウム中間体のみを形成するラセミ体アリルエステルの反応において最高 93% ee の立体選択性を得ることに成功した。また、*syn* 体, *anti* 体双方の π -アリルパラジウム中間体を与える反応基質の場合には π -アリルパラジウム中間体の *syn-anti* 異性化を促進させることで高いエナンチオ選択性が得られる。これにはリン原子上に 3-CF₃C₆H₄ 基を2つもつ新規 MOP 誘導体が有効であることを見出した。この時、ギ酸をゆっくりと加えることによって最高 90% ee の光学活性末端オレフィンが得られた。¹H NMR による π -アリルパラジウム錯体の異性化速度の測定からも、この新規 MOP 誘導体は π -アリルパラジウム錯体の *syn-anti* 異性化を促進していることが明らかとなった。

2. アリルエステルの位置および立体選択的アリル位アルキル化と regiochemistry の保存

一般に、1, 3-非対称置換の π -アリルパラジウム中間体を経由するパラジウム触媒アリル位アルキル化反応では反応基質の脱離基の位置によらず同一の π -アリルパラジウム中間体を経て反応が進行する。そのため、いずれのアリルエステルからも得られる生成物の位置異性体比は同一となる。しかし、MeO-MOP を用いた反応では脱離基の位置が異なる2つのアリルエステルからそれぞれ異なる位置異性体アルキル化生成物が優先的に得られることがわかった。つまり、アリルエステルの脱離基のあった位置に求核攻撃が起こり regiochemistry が保存されるという全く新しいタイプの位置選択性を見出した。例えば 1-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl acetate からは脱離基のあった位置に求核剤の入った dimethyl 1-(4-

-methoxyphenyl)-2-propenylmethylmalonate が90%の位置選択性で得られる。また、その時のエナンチオ選択性は87% eeであった。このMOPによる特異な位置選択性の原因を反応中間体と考えられるパラジウム錯体の¹H NMR測定によって解明した。MOPは立体的にかさ高い配位子なので、反応中間体としてモノホスフィン錯体のみを形成する。このモノホスフィン錯体にはパラジウム上のMOPとアニオン配位子(X)の相対配置が異なる*cis*体と*trans*体とが存在する。この時、反応中間体の*cis-trans*異性化よりも早く求核攻撃が進行する。この求核攻撃がそれぞれMOPの*trans*位に起きると互いに異なる位置異性体アルキル化生成物が得られる。このようにMOPを用いることによりモノホスフィン錯体を經由した反応が進行するために反応基質のregiochemistryが保存される。

論文審査の結果の要旨

光学活性遷移金属錯体触媒を用いた触媒的不斉合成は近年活発に研究されている分野である。光学活性配位子としては主としてビホスフィン配位子に代表される二座配位子が用いられている。しかし、二座配位子を用いた場合には触媒や反応性、あるいは反応機構的に進行しないタイプの反応も少なくない。その様なタイプの反応を進行させ、さらに高い立体選択性を得る手段の一つに単座ホスフィン配位子の利用が考えられる。単座ホスフィン配位子としては(R)-2-(diphenylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-binaphthyl ((R)-MeO-MOP) およびその類縁体が幾つかの反応において高い立体選択性を示すことが知られている。申請者は光学活性単座ホスフィン配位子(R)-MeO-MOP およびその類縁体を用いたパラジウム触媒アリル位置換反応を行った。

まず申請者は、(R)-MeO-MOP およびその類縁体を用いたラセミ体アリルエステルのパラジウム触媒不斉ギ酸還元反応を行い本反応の適用範囲を拡大した。ラセミ体アリルエステルのパラジウム触媒不斉ギ酸還元反応では反応中間体であるπ-アリルパラジウム中間体の制御が重要となる。反応基質として*syn*体のπ-アリルパラジウム中間体のみを形成するものを用いることで最高93% eeで還元生成物を得ることに成功した。また、*syn*体と*anti*体のπ-アリルパラジウム中間体を形成するラセミ体アリルエステルにおいてはリン原子上に3-CF₃C₆H₄基を持つ新規MOP誘導体が反応中間体の*syn-anti*異性化を促進させることを見出した。さらに、この新規MOP誘導体を用いてギ酸をゆっくりと加えることで最高90% eeで光学活性末端オレフィンを得ることに成功した。同時に¹H NMRのsaturation transfer実験における異性化速度の測定からも新規MOP誘導体がπ-アリルパラジウム中間体の*syn-anti*異性化を促進させていることを明らかにした。

次に申請者は1,3-非対称π-アリルパラジウム中間体を經由するタイプのパラジウム触媒アリル位アルキル化反応を行い、高いエナンチオ選択性を達成すると共にこれまで例の無い特異な位置選択性を見出した。今回申請者が見出した特異な位置選択性とはMeO-MOPを用いた反応では脱離基の位置が異なる2つのアリルエステルからそれぞれ異なる位置異性体アルキル化生成物が優先的に得られるというものである、つまり、アリルエステルの脱離基のあった位置に求核攻撃が起こり、アリルエステルのregiochemistryが保存されるという全く新しいタイプの位置選択性である。例えば、1-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl acetateの反応では求核剤が脱離基のあった位置に入ったdimethyl 1-(4-methoxyphenyl)-2-propenylmethylmalonateが90%の位置選択性かつ87% eeのエナンチオ選択性で得られる。さらに申請者は、このMOPによる特異な位置選択性の原因について反応中間体と考えられるパラジウム錯体の¹H NMR測定によって解明した。その結果、MOPは立体的にかさ高い配位なので、反応中間体としてはモノホスフィン錯体のみを形成する。このモノホスフィン錯体にはパラジウム上のMOPとアニオン配位子(X)の相対配置が異なる*cis*体と*trans*体とが存在する。この時、反応中間体の*cis-trans*異性化よりも早く求核攻撃が進行する。この求核攻撃がそれぞれMOPの*trans*位に起きると互いに異なる位置異性体アルキル化生成物が得られる。つまりMOPを用いることによってモノホスフィン錯体を經由した反応が進行するために反応基質のregiochemistryが保存されるということを明らかにした。

以上のように、本論文において申請者は光学活性単座ホスフィン配位子MeO-MOPを用いたパラジウム触媒アリル位置換反応を行い、ラセミ体アリルエステルの不斉ギ酸還元反応とアリルエステルのアリル位アルキル化反応において高いエナンチオ選択性を得ることに成功した。このことは触媒的不斉合成の分野における単座ホスフィン配位子の利用価値の大きさを示すと共に、配位子設計においても重要な知見が得られており、今後多くの反応の不斉反応化へとつながるものである。さらにアリルエステルのアリル位アルキル化反応におけるMOPによる特異な位置選択性は、それまでに全く例の無い位置

選択性である。このことはMOPを用いることでこれまでにない新たな反応性や選択性が得られることを示しており、今後新たな反応性が期待できる。これらの内容は単座ホスフィン配位子による新しい研究の方向を切り開いたもので、有機化学の分野に重要な貢献をなしたものであると言える。

従って、本申請論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。なお、主論文に報告されている研究業績を中心に、これらに関連した研究分野について口頭試問した結果、合格と認めた。