

氏名	かみ 神	かわ 川	たかし 卓
学位(専攻分野)	博士(理学)		
学位記番号	論理博第1334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2項該当		
学位論文題目	アリアルトリフラートのパラジウム触媒グリニャールクロスカップリングにおける立体選択性および反応選択性に関する研究		
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

有機ハライドならびに擬ハライドと有機金属試薬の遷移金属錯体触媒のクロスカップリングは炭素-炭素結合を形成する方法として非常に有用である。なかでもグリニャール試薬を用いたクロスカップリング反応は、試薬の調製法の簡便さ、反応性の高さから幅広く用いられている。またこの反応は不斉配位子を用いることにより、不斉合成にも展開できる。

一般に遷移金属錯体を用いたクロスカップリング反応の触媒サイクルには次の3段階がある。すなわち、1) 酸化的付加、2) トランスメタレーション、3) 還元的脱離である。この反応はまず酸化的付加の段階で、有機ハライドが遷移金属触媒に付加する。従って、有機金属試薬が無関係なこの段階で立体選択性や化学選択性を制御できれば、いかなる有機金属試薬に対しても求める選択性から得られることが期待される。しかしこれまでに、酸化的付加の段階で立体選択性を制御している不斉クロスカップリングの例は無い。また反応性が同等と言われる官能基を同時に有する芳香族化合物とのクロスカップリングで、一方のみを選択的に反応させた例もほとんどない。以上の観点から申請者は、グリニャールクロスカップリングにおいて酸化的付加で立体選択性や化学選択性を制御する方法を見いだすべく、研究に着手した。

まず申請者は、エナンチオ場選択的クロスカップリング反応について検討した。目的物としては、軸不斉ピアリアル類を選んだ。光学活性な軸不斉ピアリアル類は、BINAP, MOP等の強力な不斉誘起能を有する配位子として極めて有用であるが、従来の合成法では合成できる化合物に限界があり、新しい合成方法が求められている。申請者はオルト位に2個のエナンチオトピックなトリフルオロメタンスルホニルオキシ基(トリフラート基)を有する対称型ピアリアルとアリアルマグネシウムブロミドを、パラジウム触媒であるPdCl<sub>2</sub>[(S)-alaphos]を用いてエナンチオ場選択的グリニャールクロスカップリングさせることによって高収率、高エナンチオ選択的に対応する光学活性モノ置換ピアリアルを得た。本反応においては、一段階目のカップリングを受けて生成したモノ置換体がさらにカップリングを受けたジ置換体の生成量が増加するに伴い、モノ置換体の鏡像異性体過剰率が向上する速度論的光学分割が観察された。

本反応で得られた軸不斉ピアリアルはもう1個のトリフラート基を有するので、さらに官能基変換を行い種々のピアリアルを合成することが可能である。例えば、(S)-1-[2-フェニル-6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル]ナフタレンに、ジフェニルホスフィン基を導入することにより、新規な光学活性単座ホスフィン配位子を合成することができた。これは触媒の不斉合成反応に応用できることがわかった。

次に申請者は、パラジウム触媒グリニャールクロスカップリングにおける化学選択性の制御について検討を行った。芳香族ブロミドとトリフラートは0価パラジウムへの酸化的付加の速度がほぼ等しいと言われている。これらの脱離基を同時にもつ芳香族化合物において、パラジウム上の配位子を適切に選択することにより、一方に対してのみ選択的にグリニャールクロスカップリングを行うことに成功した。すなわちプロモアリアルトリフラートとフェニルマグネシウムブロミドとのカップリングにおいてPdCl<sub>2</sub>(dppp)を用いるとトリフラート基と高選択的に反応する。一方、触媒としてPdCl<sub>2</sub>(meo-mop)<sub>2</sub>を用いると反応性が逆転し、プロモ基と選択的に反応する。

また対応するパラジウム0価錯体にプロモフェニルトリフラートを酸化的付加させ、その選択性を調べたところ触媒反応

の選択性と一致することがわかった。このことからこの反応の選択性は酸化的付加の段階で決まっていることがわかった。

更に、申請者は、オルト位に置換基を有するアリールトリフラートのグリニャールクロスカップリングにおけるパラジウム触媒の効果を調べた。オルト位に嵩高い置換基を有するアリールトリフラートは、その立体障害のため反応性に欠けるが、 $\text{PdCl}_2(\text{alaphos})$ を用いると高収率でグリニャールクロスカップリングを行うことができることがわかった。さらに  $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$  も立体的に込み合った基質に対して有効であることがわかった。

最後に、申請者は、 $\text{PdCl}_2(\text{alaphos})$ を用いたアリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬のカップリングを行った。先に述べたエナンチオ場選択的グリニャールクロスカップリングで有効であった  $\text{PdCl}_2(\text{alaphos})$  は、アリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬のカップリングにおいて非常に活性の高い触媒であり、アルキニルアレーンが高収率で得られることを見いだした。またこの触媒を用いてプロモアリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬を反応させるとトリフラート基のみに高選択的に反応し、高収率でアルキニルプロモアレーンが得られた。

### 論文審査の結果の要旨

有機ハライドからびに擬ハライドと有機金属試薬の遷移金属錯体触媒によるクロスカップリングは、炭素-炭素結合を合成する有用な反応である。一般に遷移金属錯体を用いたクロスカップリング反応の触媒サイクルには、1) 酸化的付加、2) トランスメタレーション、3) 還元的脱離の三段階がある。有機ハライドが遷移金属触媒に付加する酸化的付加は有機金属試薬が無関係なので、ここで立体選択性や化学選択性を制御できれば、いかなる有機金属試薬に対しても求める選択性が得られることが期待される。しかしこれまでに、酸化的付加の段階で立体選択性あるいは化学選択性を制御している例は無い。そこで申請者は、酸化的付加で立体選択性や化学選択性を制御する新しいグリニャールクロスカップリングを検討した。

まず申請者は、オルト位に2個のエナンチオトピックなトリフルオロメタンスルホニルオキシ基(トリフラート基)を有する対称型ビアリールを基質に選び、エナンチオ場選択的クロスカップリング反応について検討した。その結果、アリールマグネシウムプロミドおよび  $\text{PdCl}_2[(S)\text{-alaphos}]$  を用いてグリニャールクロスカップリングさせて、高収率、高エナンチオ選択的に対応する光学活性モノ置換ビアリールを得ることに成功した。この実験結果は軸不斉ビアリール合成に新たな知見を与えるものである。さらに、モノ置換体がさらにカップリングを受ける場合は主生成物の方が反応性が低く、速度論的光学分割により光学純度をほぼ100%にまで上げられる点に非常に特色がある。

申請者は、本反応で得られた  $(S)\text{-1-[2-フェニル-6-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル]ナフタレン}$  に、ジフェニルホスフィノ基を導入することにより、新規な光学活性単座ホスフィン配位子を合成し、触媒的不斉合成反応に応用できることを見いだした。今回開発したエナンチオ場選択的グリニャールクロスカップリングは、酸化的付加の段階で立体選択性を制御することができることを示した初めての反応例であり、また実用的な軸不斉ビアリールの合成法として注目に値する。

次に申請者は、パラジウム触媒グリニャールクロスカップリングにおける化学選択性の制御について検討を行った。その結果、0価パラジウムへの酸化的付加の速度がほぼ等しいと言われている、2種類の脱離基を同時に持つ芳香族化合物において、パラジウム上の配位子を適切に選択することにより、一方に対してのみ選択的にグリニャールクロスカップリングを行うことに成功した。すなわちプロモアリールトリフラートとフェニルマグネシウムプロミドとのカップリングにおいて  $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$  を用いるとトリフラート基と高選択的に反応し、触媒として  $\text{PdCl}_2(\text{meo-mop})_2$  を用いると反応性が逆転してプロモ基と選択的に反応することを明らかにした。化学選択性が、パラジウム触媒上の配位子の種類に依存している点が非常に興味深い。

また対応するパラジウム0価錯体にプロモフェニルトリフラートを酸化的付加させ、その選択性を調べて、触媒反応の選択性と比較することにより、反応の選択性が酸化的付加の段階で決まっていることを明らかにしている点で、評価に値する。

更に、申請者は、オルト位に置換基を有するアリールトリフラートのグリニャールクロスカップリングにおけるパラジウム触媒の効果を調べた。オルト位に嵩高い置換基を有するアリールトリフラートは、その立体障害のため反応性に欠けるが、 $\text{PdCl}_2(\text{alaphos})$ を用いると高収率でグリニャールクロスカップリングを行うことができることがわかった。さらに  $\text{PdCl}_2$

(dppp)も立体的に込み合った基質に対して有効であることがわかった。このことから、PdCl<sub>2</sub>(alaphos)の反応性は非常に高く、不斉合成だけでなく、立体障害のために合成が困難な化合物の合成にも応用できる点が興味深い。

最後に、申請者は、PdCl<sub>2</sub>(alaphos)を用いたアリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬のカップリングを行った。先に述べたエナンチオ場選択的グリニャールクロスカップリングで有効であったPdCl<sub>2</sub>(alaphos)は、アリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬のカップリングにおいても非常に活性の高い触媒であり、アルキニルアレーンが高収率で得られることを見いだした。またこの触媒を用いてプロモアリールトリフラートとアルキニルグリニャール試薬を反応させるとトリフラート基のみに高選択的に反応し、高収率でアルキニルプロモアレーンが得られることもわかった。

以上、本論文で申請者は、酸化的付加の段階でエナンチオ場選択性および化学選択性をコントロールしたグリニャールクロスカップリング反応の開発に成功した。特に、パラジウム上のホスフィン配位子が、これらを支配していること示唆された。上記の各反応は、いずれも有機合成上極めて有用であり、申請者の研究はクロスカップリング反応に関する重要な知見を与えたと言える。よって本論文は、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、主論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について諮問した結果、合格と認めた。