

|             |                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | き な あ と<br>喜 名 朝 人                                                                                                                                                                                  |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (理 学)                                                                                                                                                                                           |
| 学 位 記 番 号   | 理 博 第 3073 号                                                                                                                                                                                        |
| 学位授与の日付     | 平 成 18 年 5 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 | Mechanistic Studies on Rhodium-Catalyzed 1, 4-Addition of<br>Arylmatal Reagents to $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated Ketones<br>(ロジウム触媒を用いたアリール金属試薬の $\alpha$ , $\beta$ -不飽和ケトンへの 1, 4-<br>付加反応の機構考察) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 林 民 生 教 授 丸 岡 啓 二 教 授 大 須 賀 篤 弘                                                                                                                                                        |

### 論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属触媒を用いた触媒的不斉合成は、極少量の不斉源から原理的に無限量の光学活性化合物を供給することができるため、極めて有用なプロセスであることが知られている。そのような不斉触媒反応の中で、近年活発に研究され、また、最も注目を集めている反応の一つとして、ロジウム/binap 触媒を用いた有機ホウ素化合物のエノンへの共役付加反応が挙げられる。本反応は、極めて高い収率、エナンチオ選択性で有用な光学活性  $\beta$ -置換カルボニル化合物を容易に供給することができることから、有機合成化学に大きく貢献した。その反応機構についての定性的な理解は NMR 実験により明らかとなっているが、速度論的知見は得られていない。また、近年のジエン配位子の発展は、本反応の効率を反応性の点において飛躍的に向上させた。この高い反応性についての説明も未だなされていない状況であった。

申請者はこのロジウム触媒反応における反応機構についての考察を中心に研究を行い、触媒サイクル中における触媒種の挙動について明らかとすることに成功した。

まず申請者は、従来のキラルジエン配位子はすべて二環状の構造を基本としていたのに対して、単環状の 1, 5-ジフェニル-1, 5-シクロオクタジエンを新たなジエン配位子の構造に加えた。このジエン配位子は、金属に配位してはじめて、キラルなジエン配位子として存在することができる。合成されたこの配位子を有する光学的に純粋なロジウム錯体はフェニル亜鉛試薬の不斉 1, 4-付加における触媒として高い触媒活性および高いエナンチオ選択性を示し、反応中においてジエン配位子の不斉が保たれていることを示した。

次に申請者は、(*S*, *S*)-2, 5-ジベンジルビスシクロ [2. 2. 2] オクタ-2, 5-ジエン (Bn-bod\*) の配位したロジウム錯体は、わずか 0.005-0.01 mol % の触媒量存在下においてアリールボロキシンの用いた環状エノンへの不斉 1,4-付加反応を触媒し、エナンチオ選択性の低下なしに高収率の生成物を与えることを見出した。触媒回転率は最高  $1.4 \times 10^4$  h<sup>-1</sup> であった。このように高い触媒活性は、工業的な観点からも、理論的な観点からも興味深いものである。

また、ロジウム/binap 触媒によるフェニルボロン酸の  $\alpha$ ,  $\beta$ -共役エノンへの詳細な速度論考察を行った。反応系として、フェニルボロキシンおよび過剰量のメチルビニルケトンを選択した。反応の全体の経時的な反応速度データを得るために、微量反応熱量計を用い、得られたデータの解析には、最近 Blackmond によって開発された新規の速度論解析手法を用いた。その結果フェニルボロン酸に対して 1 次、メチルビニルケトンに対して 0 次であることが明らかとなった。特筆すべきは、触媒に対して 0.5 次であることであり、これにより反応ネットワークにおいて触媒的に不活性な二量体がレスティングステイトであることがわかる。優先的な二量体の形成は、光学的に純粋でない触媒を用いた場合に観測される非線形現象を予感させるものである。これらの知見に基づいて求められた反応速度式の、実験結果に対するコンピュータシミュレーションおよび生成物のエナンチオ選択性および反応速度において観測されるこの非線形現象の定量的な解析および予測により、触媒サイクルにおける反応速度定数および平衡定数を決定した。

また、申請者は、ジエンを配位子としたロジウム触媒による 1, 4-付加反応の速度論考察を行った。反応速度式の、実験

結果に対するコンピュータシミュレーションにより、速度論定数を決定し、ジエンを用いた場合の、トランスメタレーションの速度が binap を用いた場合のそれよりも10倍以上速いことを示した。この研究により、律速段階であるトランスメタレーションにおけるこの加速効果がジエン触媒系の高活性の理由であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

触媒的不斉合成反応を行う上で最も重要な課題の一つは、触媒活性と立体選択性の向上であり、そのためには最適な不斉環境を構築し、反応を速やかに進行させるような不斉配位子の設計・合成することが必要となる。こうして合成された配位子に対する、速度論のようなアプローチによる定量的な評価は、設計についての新たなフィードバックを与えることから興味深い。申請者は、近年成長著しい分野である不斉ジエン配位子を用いたロジウム触媒による不斉 1, 4-付加反応における速度論考察を行い、その反応ネットワークを描き出すことに成功している。

まず、申請者は様々に存在する不斉ジエン配位子の新たな骨格として、単環状の 1, 5-ジフェニル-1, 5-シクロオクタジエンを合成した。この配位子は「金属に配位することにより、その不斉が固定化される」という新たなコンセプトに基づいた不斉ジエン配位子の新たな設計手法である。このコンセプトの妥当性は、フェニル亜鉛試薬の不斉 1, 4-付加反応における触媒として、当配位子の配位した光学的に純粋なロジウム錯体が有効に機能したことから十全に示されていると言って良い。

また、ジエン触媒の速度論考察を行うに先立って、実際にどの程度までの活性を、(*S*, *S*)-2, 5-ジベンジルビシクロ [2. 2. 2] オクタ-2, 5-ジエン (Bn-bod\*) の配位したロジウム錯体が有しているのかを、評価している。この評価のために、従来ロジウム触媒不斉 1, 4-付加反応の基質として良く利用される  $\alpha$ ,  $\beta$ -共役環状エノンを用いている。これにより、その触媒活性が、触媒回転率において最高  $1.4 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$  であったことは、大変興味深い。このことは、工業的な観点からの効率性から言っても、理論的な観点から言っても次に続く研究を触発する結果を得たと言って良い。実際申請者は、次の論文においてこの高い反応性の理由に対する模索を速度論的なアプローチから行っている。

次に、申請者はロジウム触媒 1, 4-付加反応の速度論考察の手法に関する基礎を固めるために、binap を配位子として用いたロジウム触媒系の速度論考察を行っている。ロジウム/binap 触媒系は、申請者の所属する研究室において、NMR の手法を利用した反応機構考察が行われており、その機構が定性的にはすでに明らかとなっている。このため、速度論考察の結果を以前の結果と比較を行うことで、その手法の妥当性を評価することができると共に、本反応に対する定量的な理解を得る上でも重要である。この速度論により描き出された反応ネットワークは、以前の定量的理解と一致するものであり、触媒的に不活性な二量体の寄与が大きなものであることを明らかにした。また、こうして得られた速度定数および平衡定数をもとに、光学的に純粋でない触媒を用いた場合に観測される非線形現象の定量的な解析および予測を行った例は少なく、非線形現象の定量的解析による反応機構の研究手法の重要性を示している。

最後にジエンを配位子としたロジウム触媒系の速度論考察を行っている。これによりジエンの高い触媒活性が、律速段階であるトランスメタレーションのステップの加速によるものであることが明らかとなった。配位子の評価を素反応の段階から定量的に行っている研究は例が少なく、非常に興味深い。

以上の理由から、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。論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。