

氏 名	趙 庸 桓
学位の種類	博士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2723 号
学位授与の日付	平成 16 年 1 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	Nickel-Catalyzed Asymmetric Grignard Cross-Coupling of Dibenzothiophenes. A New Synthetic Route to Axially Chiral Biaryls (ニッケル触媒によるジベンゾチオフェン類の不斉グリニャールクロスカップリング反応。軸不斉ビアリール類の新規合成法)
論文調査委員	(主 査) 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

触媒的不斉合成は、大量の光学活性体を少量のキラル補助剤から作り出すことができるという利点を有していることから、盛んに研究がなされている。そこで利用される配位子あるいは触媒として、軸不斉をもつ様々な光学活性化合物が知られている。このような軸不斉を有する有機化合物は不斉合成において極めて有効な不斉触媒あるいは配位子であり、その新たな合成法の開発には大きな意義がある。このような背景から、申請者は新たな軸不斉化合物の合成を試み、その新規不斉合成法を確立した。つまり、ジベンゾチオフェン類の開環型不斉グリニャールクロスカップリング反応による軸不斉ビアリール類の触媒的不斉合成を行い、得られた光学活性軸不斉ビアリール類を様々な光学活性軸不斉有機化合物へと誘導することに成功した。Ni(cod)₂と不斉配位子とから発生させたニッケル錯体 (6 mol %) を触媒として、1 位と 9 位に置換基をもつジベンゾチオフェンとグリニャール試薬とを反応させると、チオフェン環の炭素-イオウ素結合が開裂しクロスカップリング生成物であるビフェニル誘導体が高収率で生成した。不斉配位子としては (S)-H-MOP が最も効果的であり、鏡像異性体過剰率 82% ee の軸不斉ビフェニルが得られた。ジベンゾチオフェン類の開環型不斉クロスカップリング反応によって軸不斉ビフェニル類が合成できる本反応は、今まで報告されていない新たな合成法である。ジナフトチオフェンはジベンゾチオフェンより高い反応性を示し、少ない触媒量 (3 mol %)、低い反応温度 (20 °C) で不斉クロスカップリングが進行した。ジナフトチオフェンの反応には不斉配位子として *i*-Pr-phox が H-MOP より高いエナンチオ選択性を示した。特にアリアルグリニャール試薬 (ArMgBr, Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄) との反応では 95% ee のクロスカップリング生成物が得られた。メルカプト基を含む光学活性クロスカップリング生成物は様々な軸不斉化合物に容易に変換できる有用な化合物である。例えばクロスカップリング生成物から誘導されるスルホキシドを EtMgBr と反応させることにより発生される軸不斉ビナフチルマグネシウム化合物を求電子剤と反応させることにより軸不斉ビナフチル骨格をもつヨウ素化合物、ボロン酸エステル、ホスフィンを合成することができた。同じ不斉配位子、同じチオフェン反応基質の反応でも用いるグリニャール試薬により、大きく立体選択性が異なることなどから、本不斉クロスカップリング反応のエナンチオ選択性はチオフェンのニッケル 0 価錯体への酸化的付加の段階ではなく、その後起きるトランスメタル化の段階で決定されるものと推測された。また、本反応の原料として使われる置換チオフェン類は一对の鏡像異性体として存在するが、温度変換 NMR 測定により求めたジナフトチオフェンのラセミ化速度は極めて大きく、不斉クロスカップリングの反応条件下では常にラセミ体として存在することが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

触媒的不斉合成において遷移金属錯体は重要な役割を示す。なかでも光学活性な軸不斉有機化合物は、有効な配位子または触媒として知られている。一般に軸不斉有機化合物は、ラセミ体の光学分割により得られる。光学活性な軸不斉有機化合物の合成は触媒的不斉反応の研究において不可欠であり、触媒的反応により非光学活性体から軸不斉有機化合物を合成する

新たな合成法の開発には意義がある。

申請者は、ジヒドロキシビフェニルから得られるチオカルバメイト誘導体の熱転移反応により芳香環の1位と9位に二つの置換基を持つジベンゾチオフエン誘導体を高い収率で合成し、この誘導体を基質とするニッケル触媒存在下での触媒的グリニャールクロスカップリング反応に利用した。反応条件を検討した結果、この反応にはH-MOP配位子が最も効果的であり、H-MOPが配位したニッケル触媒存在下でトリルグリニャール試薬を求核剤として用いてジメチルジベンゾチオフエンと反応させることにより鏡像異性体過剰率 (ee) 82%の光学活性ビフェニル誘導体を得ることに成功した。

ジベンゾチオフエン誘導体の反応性と反応での選択性は1位と9位に導入されている官能基によって異なる結果を見せた。ジフェニルジベンゾチオフエンの場合、立体選択性が低下するものの、反応が8時間で終結してジメチルジベンゾチオフエンに比べて高い反応性を示した。ジナフトチオフエンの触媒的グリニャールクロスカップリングでは*i*-Pr-phoxを不斉配位子とすることによりグリニャール試薬との反応で得られる軸不斉ビナフチル生成物は95% eeとなる。ここで得られた光学活性化合物は化合物のメルカプト基のメチル化と酸化反応で合成されるスルホキシド中間体を経てMOP配位子などの有用なキラル有機分子に変換できる。また、申請者は得られた実験データを基に、本不斉反応の立体選択機構についても十分な考察を行った。

以上、申請者は本論文において、ニッケル触媒存在下での新しい開環型触媒的不斉グリニャールクロスカップリングを用いることにより軸不斉を有する光学活性体を高い立体選択性で合成することに成功した。また、得られた軸不斉ビアリール生成物を様々な光学活性軸不斉化合物へ変換することにも成功した。ここで新しく見いだされた反応は軸不斉化合物の触媒的不斉合成において重要な位置づけにある。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。論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。