

京都大学	博士（理学）	氏名	澤野 卓大
論文題目	Catalytic Asymmetric Addition Reactions of Terminal Alkynes by Rhodium and Cobalt Complexes （ロジウムおよびコバルト錯体による末端アルキンの触媒的不斉付加反応）		
（論文内容の要旨） 遷移金属触媒を用いた炭素-炭素二重結合への不斉付加反応は、有機合成上非常に重要な反応の一つであり、これまでアルキル基またはアリール基を導入するための多くの優れた手法が開発されてきた。一方、アルキニル基の炭素-炭素二重結合への不斉付加反応も、プロパルギル位に不斉中心をもつ内部アルキンを合成する上で重要な反応であり、特に末端アルキンを用いた反応は原子効率が高く、かつ直接的に内部アルキンを合成できる魅力的な反応であるにもかかわらず、その開発は遅れていた。 申請者はまず、ロジウム触媒を用いたα,β-不飽和アルデヒドの不斉共役アルキニル化反応の開発を行った。α,β-不飽和アルデヒドのアルキニル化反応では、反応性の高いホルミル基が存在するため、目的とする1,4付加反応と同時に1,2付加反応が進行するおそれがあり、実際にロジウム／(R)-DTBM-segphos触媒存在下、1,4-ジオキササン中で反応を行ったところ、1,4付加生成物と共に1,2付加と1,4付加が進行したビスアルキニル化生成物が得られた。この選択性の問題はメタノールを溶媒として反応を行うことで解決でき、1,4付加生成物のみが選択的に高いエナンチオ選択性で得られた。 また、ロジウム／(R)-DTBM-segphos触媒を用いることでニトロアルケンの不斉共役アルキニル化反応が進行し、β位に様々な置換基をもつ基質に対して高いエナンチオ選択性で1,4付加生成物を与えることを見つけた。 次に申請者は、不斉アルキニル化反応を実現するより安価な金属の探索とロジウム触媒では達成できない新しいアルキニル化反応の開発を目的として研究を行い、コバルト触媒がアルキニル化反応に有効に働くことを見つけた。例えば、コバルト／dppe触媒を用いるとα,β-不飽和ケトンの共役アルキニル化反応が進行し、対応するβ-アルキニルケトンが良好な収率で得られた。また、(S,S)-bdppを用いることで不斉反応も可能であり、良好なエナンチオ選択性で1,4付加生成物が得られた。 続いて、コバルト触媒を用いたオキサおよびアザベンゾノルボルナジエンの不斉アルキニル化反応の開発を行った。これまで、様々な求核剤を用いた不斉付加反応が多数報告されているが、末端アルキンを求核剤として用いた反応例は2例に限られている。コバルト／(R,R)-QuinoxP*触媒と亜鉛存在下、オキサおよびアザベンゾノルボルナジエン類とシリルアセチレンを反応させたところ、付加生成物が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。遷移金属触媒を用いたオキサおよびアザベンゾノルボルナジエン類に対する付加反応では、架橋酸素または窒素原子の開環を伴う場合が多いが、本反応では開環を伴わない付加生成物が得られた。 さらに、$\alpha,\beta,\gamma,\delta$-不飽和カルボニル化合物の$\delta$位選択的な不斉アルキニル化反応を開発した。遷移金属触媒を用いた$\alpha,\beta,\gamma,\delta$-不飽和カルボニル化合物に対する求核剤の付加反応では、しばしば1,4付加反応と1,6付加反応が競合し、その選択性の制御が難しい。申請者は、コバルト／(S,S)-Duphos触媒と亜鉛存在下、$\alpha,\beta,\gamma,\delta$-不飽和カルボニル化合物とトリイソプロピルシリルアセチレンを反応させたところ、1,6付加生成物が非常に高い位置およびエナンチオ選択性で得られることを見つけた。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者はまず、ロジウム触媒を用いたシリルアセチレンの α,β -不飽和アルデヒドへの不斉付加反応による、光学活性な β -アルキニルアルデヒドの新規合成法を開発した。 β -アルキニルアルデヒドは様々な生理活性物質の鍵中間体であり、これまで数段階を経て合成されていた。本反応を用いることで簡便に合成することに成功しており、本反応は合成上有用な反応であるといえる。また、 α,β -不飽和アルデヒドは反応性の高いホルミル基を含むため、1,2付加反応が競合しやすいが、溶媒としてメタノールを用いることで1,4付加反応のみが選択的に進行することを見つけている。

さらに、ロジウム/ (R) -DTBM-segphos 触媒を用いることで、ニトロアルケンの触媒的不斉共役アルキニル化反応を初めて達成し、高いエナンチオ選択性で付加生成物を得ることに成功している。

また、ロジウムよりも安価なコバルト触媒がいくつかのアルキニル化反応を進行させることを見出している。例えば、コバルト/ dppe 触媒を用いた α,β -不飽和ケトンの共役アルキニル化反応の開発を行っている。また、 (S,S) -bdpp を用いた不斉反応によって、良好なエナンチオ選択性で β -アルキニルケトンを得ている。

コバルト触媒を用いた新しいアルキニル化反応の開発にも成功している。遷移金属触媒を用いたメソ体のビシクロオレフィンに対する求核剤の不斉付加反応は、複数の不斉中心を一度に構築できる有用な反応であり、求核剤としてアルキンを用いた反応もいくつか知られているが、いずれも開環した付加生成物が得られていた。一方、申請者はコバルト/ (R,R) -QuinoxP*触媒を用いた不斉アルキニル化反応によって、開環を伴わない付加生成物が高いエナンチオ選択性で得られることを見つけている。

さらに、コバルト触媒を用いたシリルアセチレンの $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への不斉1,6付加反応の開発も行っている。遷移金属触媒を用いた $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に対する求核剤の付加反応は、しばしば1,4付加生成物と1,6付加生成物の混合物を与えるが、本反応では1,6付加反応を選択的に進行させ、高いエナンチオ選択性で δ -アルキニル- α,β -不飽和カルボニル化合物を得ている。また、いくつかの実験を行うことで、本反応の反応機構に関する知見を得て、二価のコバルトが亜鉛によって還元されることで一価のコバルトが生じ、反応の活性種として働くことを明らかにしている。

以上のように、申請者はロジウムおよびコバルトを触媒として用いたシリルアセチレンの炭素-炭素二重結合への不斉付加反応について研究を行い、プロパルギル位に不斉中心をもつ内部アルキンの新規合成法を開発した。また、末端アルキンと炭素-炭素二重結合を直接反応させる本反応は、原子効率の高い、優れた反応であると言える。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。また、平成25年1月15日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降