

氏 名	さくら い 井 稔
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 592 号
学位授与の日付	平成 10 年 7 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	新規光学活性単座ホスフィン配位子の開発研究

(主査)

論文調査委員 教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 井深俊郎

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性遷移金属錯体を用いた触媒的不斉合成反応において、効果的な不斉環境が構築できる配位子としてBINAPに代表される光学活性二座ホスフィン配位子は多くの不斉合成反応で成功をおさめている。不斉反応の中には単座配位子を必要とする反応があるが、有効な光学活性単座ホスフィン配位子としてMOPや9-PBNなど数例報告されているだけである。最近、富士らにより新規不斉補助基として8,8'-dihydroxy-1,1'-binaphthylの有効性が実証されてきている。筆者はこれを基本骨格として新規光学活性単座ホスフィン配位子8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylを設計し、この単座配位子が形成するPd錯体の合成的有用性について検討した。また、この配位子の合成ルートの検討中、8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylのラセミ化について考察した。

まず、林らのMOPの合成法を参考にしてラセミの8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylを合成し、パラジウム触媒を用いたアリル炭酸エステルの蟻酸還元やオレフィンのヒドロシリル化、エンイン類のヒドロボレーションを行うことによりこのホスフィン配位子がパラジウムの配位子として機能することを確認した。

次に、同様のルートで光学活性8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの合成を試みたが、合成中間体の8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylが非常にラセミ化しやすいという予想外の事実が判明した。その半減期は90℃で約6分であった。一方、2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthylは100℃、64時間加熱しても光学純度は全く変化しなかった。8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル誘導体のラセミ化に対する立体障害は2,2'-ジ置換体と全く同じ筈であるが、本事実はこちらに全く反するものであった。この理由を解明するため種々の光学活性8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル誘導体を合成しそのラセミ化速度を測定した。検討した中で最も高いと考えられる8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylのX線結晶構造解析よりホスフィンオキシド基の立体的高さのため一方のナフタレン環との立体反発によりこの置換基が結合したナフタレン環が歪んでいることが明らかとなった。従って、このナフタレン環は芳香族性を失い、化合物の基底状態のエネルギーレベルが高くなりラセミ化の活性化自由エネルギーが小さくなり、ラセミ化が起りやすいと結論づけられた。このことは分子軌道計算(PM3)より求めた8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの基底状態が2-diphenylphosphino-2'-methoxy-1,1'-binaphthylの基底状態より14Kcal/mol不安定化していることにより支持された。

光学活性8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの合成は種々検討の結果、dl-8,8'-dihydroxy-1,1'-binaphthylを出発原料として4行程で得られる8-diphenylphosphino-8'-hydroxy-1,1'-binaphthylの光学分割により成功した。光学分割剤として(1*S*)-camphanic chlorideを用いてエステル化し、生成した再ジアステレオマーをシリカカラムで分離した。得られた低極性ジアステレオマーをアルカリ加水分解してメチル化することにより8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの*R*体が得られた。絶対配置は低極性ジアステレオマーのX線結晶構造解析より決定した。

このようにして得た新規単座配位子(*R*)-8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylのパラジウム錯体を用い

てアリル炭酸エステルの不斉蟻酸還元を行った。1-Methyl-2-pyrrolidone中、0.04当量の (*R*)-8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylと0.01当量の0価パラジウムよりあらかじめ調製されたパラジウム錯体存在下、基質として (*E*)-3-(2-chlorophenyl)but-2-ylcarbonic acid methyl esterを用いて室温で蟻酸還元を行ったところ目的とする末端オレフィンが化学収率65%、不斉収率86%で得られた。また、本不斉還元は不斉収率の点では改良の余地はあるものの、種々のアリル炭酸エステルに利用出来ることを明らかにした。更に、その反応メカニズムをパラジウム錯体のX線結晶構造解析より説明することができた。

以上、筆者は新規な光学活性単座ホスフィン配位子の合成に成功し、アリル炭酸エステルの不斉蟻酸還元を行うことによりその有効性を実証した。

論文審査の結果の要旨

光学活性遷移金属錯体を用いる触媒的不斉合成反応において、効果的な不斉環境が構築できる配位子としてBINAPに代表される光学活性二座ホスフィン配位子は多くの不斉合成反応で成功をおさめている。不斉反応の中には単座配位子を必要とする反応も多いが、有効な光学活性単座ホスフィン配位子としてはMOPや9-PBNなど数例報告されているのみである。本論文は8,8'-dihydroxy-1,1'-binaphthylを基本骨格とした新規光学活性単座ホスフィン配位子8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの創製及びそのPd錯体の合成的有用性の検討に関するものである。

まず、ラセミ体の8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylを合成し、パラジウム触媒によるアリル炭酸エステルの蟻酸還元やオレフィンのハイドロシリル化、エンイン類のハイドロボレーションを行うことによりこのホスフィン配位子がパラジウムの配位子として機能することを確認した。

次に、不斉合成への応用を目的とし光学活性8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの合成を試みたが、合成中間体の8-diphenylphosphinoyl-8'-methoxy-1,1'-binaphthylが非常にラセミ化しやすいという予想外の事実遭遇した。一方、対応する2,2-置換体は100℃、64時間加熱しても光学純度の低下は全く認められなかった。8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル誘導体のラセミ化に対する立体障害は2,2'-ジ置換体と全く同じ筈であるが、本事実はいかに全く反するものであった。この理由を解明するため種々の光学活性8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル誘導体のラセミ化速度を測定した。検討した中で最も高高いと考えられる8-diphenylphosphinoyl基を持つものが最もラセミ化し易いという結果を得た。これはホスフィンオキシド基の立体的高高さのため一方のナフタレン環との立体反発によりこの置換基が結合したナフタレン環の平面性が損なわれている為であることを8-diphenylphosphinoyl-8'-methoxy-1,1'-binaphthylのX線結晶構造解析より明らかにした。このことは分子軌道計算 (PM3) によっても支持された。

光学活性8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylの合成は種々検討の結果、*dl*-8,8'-dihydroxy-1,1'-binaphthylを出発原料として4行程で得られる8-diphenylphosphino-8'-hydroxy-1,1'-binaphthylの光学分割により成功した。光学分割剤として (1*S*)-camphanic chlorideを用いてエステル化し、生成した両ジアステレオマーのシリカカラム分離、アルカリ加水分解、メチル化により (*R*)-8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylを得た。その絶対配置は (1*S*)-camphanic esterのX線結晶構造解析より決定した。

このようにして得た新規単座配位子 (*R*)-8-diphenylphosphino-8'-methoxy-1,1'-binaphthylのパラジウム錯体を用いて (*E*)-3-(2-chlorophenyl)but-2-ylcarbonic acid methyl esterの蟻酸還元を行ったところ目的とする末端オレフィンが化学収率65%、不斉収率86%で得られた。また、本不斉還元は不斉収率の点では改良の余地はあるものの、種々のアリル炭酸エステルに利用出来ることを明らかにした。更に、その反応メカニズムをパラジウム錯体のX線結晶構造解析より説明することができた。

以上、本論文は新規な光学活性単座ホスフィン配位子の合成に成功し、アリル炭酸エステルの不斉蟻酸還元を行うことによりその有効性を実証したものである。よって、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

更に、平成10年7月1日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。