

氏 名	とく なが のり ひと 徳 永 礼 仁
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3153 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 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	Generation of Enantiomerically Enriched Metal Enolates via Rhodium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylmetal Reagents to Electron Deficient Olefins (ロジウム触媒を用いたアリール金属試薬の電子不足オレフィンへの不斉共役付加反応による光学活性金属エノラートの創製)
論文調査委員	(主 査) 教 授 林 民 生 教 授 大 須 賀 篤 弘 教 授 丸 岡 啓 二

論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属錯体触媒による有機金属試薬を用いた炭素—炭素結合形成反応は、効率的かつ選択的に炭素間の結合を構築するのみならず、適切な不斉配位子および反応条件を選択することによって、原理的に極少量の不斉源から無限の光学活性化合物を供給し得る触媒の不斉合成反応へと展開が可能な非常にポテンシャルの高い反応システムと言える。このような背景の中、近年急速な発展を遂げている反応の1つとして、ロジウム触媒を用いた含水溶媒条件下における有機ボロン酸の α 、 β -不飽和ケトンに対する高エナンチオ選択的不斉1,4-付加反応がある。この反応では系内への水の添加が必要不可欠であり、その結果1,4-付加生成物は、エノンのアリールロジウム中間体への挿入により生じるオキサ- π -アリルロジウム中間体が加水分解を受けて生成するケトンとなる。

申請者は、より高いトランスメタル化能力をもつ有機金属試薬を用いることによりロジウム触媒存在下における不斉共役付加反応を無水条件下にて進行させ、生成物を光学活性な金属エノレートとして与える反応を開発した。これら光学活性な金属エノレートは、従来の反応系で得られる加水分解生成物と比較し合成的有用性が高い。さらに ClSiMe_3 共存下での反応系を開拓し、これまでの有機ボロン酸を用いた反応では達成が不可能であった新たな触媒反応系を見出した。さらに NMR を用いた反応機構研究も併せて行なった。

第1部：アリールチタン試薬を用いることにより、無水条件下における α 、 β -不飽和ケトンに対する不斉1,4-付加反応が初めて達成され、高エナンチオ選択的に光学活性なチタンエノラートを得ることに成功している。さらにこのチタンエノレートは $\text{LiOPr-}i$ 存在下で ClSiMe_3 との反応により、合成上より有用なシリルエノールエーテルとして単離することができた。また NMR を用いた実験から、この反応がアリールロジウム種とオキサ- π -アリルロジウム中間体との2つの中間体を經由して進行することを確認した。

第2部：アリールチタン試薬をロジウム触媒によるイミン類の不斉アリール化反応へと応用した。チタン試薬の高い反応性により、以前の報告より温和な条件下にて反応を行なうことが可能となり、薬理学的に重要な化合物である光学活性なジアリールメチルアミン誘導体を高エナンチオ選択的に得ることができた。

第3部：アリールチタナート試薬が ClSiMe_3 共存下においてロジウム触媒による α 、 β -不飽和ケトンに対する不斉1,4-付加反応を進行させ、1段階で対応する光学活性なシリルエノールエーテルを与える反応を見出した。本反応では ClSiMe_3 の存在が不可欠である。 ^{31}P NMR による錯体を用いた量論反応の実験から、 ClSiMe_3 はオキサ- π -アリルロジウム中間体と直接反応し対応するシリルエノールエーテルとクロロロジウム中間体を与えること、またトランスメタル化の段階を加速していることが明らかとなった。

第4部： ClSiMe_3 共存下においてアリールチタナート試薬を用いた反応系を enynone に対する不斉1,6-付加反応へと適用し、エナンチオ選択的に軸不斉アレン骨格を構築する反応を開発した。これまでで遷移金属錯体触媒を用いた触媒不斉合

成反応によって達成された例が非常に少ない光学活性な軸不斉アレン誘導体を高いエナンチオ選択性で与えた。

第5部：ClSiMe₃ 共存下にてアリール亜鉛試薬を用いることにより、ロジウム触媒による dienone への不斉1,6-付加反応を達成した。環状または鎖状 dienone に対して適用が可能であった。ClSiMe₃ は、生成物の収率向上に必要不可欠であることがわかっている。

第6部：アリール亜鉛試薬が、ClSiMe₃ 共存下において3-arylpropenal に対する不斉1,4-付加反応させることを見出した。 α , β -不飽和アルデヒドに対して高いエナンチオおよび化学選択性で進行した。またこの反応で得られる、2つのアリールで構成される不斉炭素中心を有する化合物群は、医薬中間体として有用であることが知られている。

論文審査の結果の要旨

遷移金属錯体触媒による有機金属試薬を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応は、効率的かつ選択的に炭素間の結合を構築でき、かつ極少量の不斉源から無限の光学活性化合物を供給し得ることが可能な非常にポテンシャルの高い反応システムと言える。このような反応系の中でも近年急速な発展を遂げているものの1つとして、ロジウム触媒を用いた含水溶媒条件下における有機ボロン酸の α , β -不飽和ケトンに対する高エナンチオ選択的不斉1,4-付加反応がある。この反応では系内への水の添加が必要不可欠であり、そのため生成物が加水分解を受けたケトンとしてしか得られないという弱点もあった。

申請者は、この反応を無水条件下にて進行させることにより、生成物をより有用性の高い光学活性な金属エノラートとして与える反応へと導いた。まずアリールチタン試薬を用いることによりロジウム触媒存在下 α , β -不飽和ケトンに対する不斉1,4-付加反応を無水条件下で初めて進行させ、生成物として光学活性なチタンエノラートを得ることに成功した。また同時に、このチタンエノラートを多種の変換反応が既に報告されているシリルエノールエーテルへと導く方法も見出している。さらに NMR を用いた実験により反応機構の解明も行なった。また、このアリールチタン試薬がロジウム触媒によるイミンへの不斉アリール化反応にも適用できることを示した。この反応は、薬理學上有用な化合物である光学活性なジアリールメチルアミン誘導体を高いエナンチオ選択性にて与えた。

次に申請者は、ClSiMe₃ と有機金属試薬を組み合わせることで無水条件下において進行する触媒反応系を開発した。まずは、アリールチタナート試薬が ClSiMe₃ 共存下にて α , β -不飽和ケトンに対する不斉1,4-付加反応を進行させることを見出し、併せて NMR を用いた実験から、ClSiMe₃ がオキサ- π -アリルロジウム中間体と反応し対応するシリルエノールエーテルとクロロロジウムを与えるステップを含む反応機構を解明した。また、この反応系を enynone に対する不斉1,6-付加反応に適用し、これまで達成された例の非常に少ない触媒的不斉合成反応により光学活性な軸不斉アレンを与える反応を見出した。

さらに申請者は、ClSiMe₃ 共存下における反応系にてアリール亜鉛試薬を用いる反応系を見出し、高エナンチオ選択的に進行する dienone に対する不斉1,6-付加反応、enal に対する不斉1,4-付加反応の開発にも成功した。これらの反応はこれまでに用いられた有機ボロン酸や有機チタン試薬では達成できない反応であり、これらの反応開発の意義は高い。

このように、申請者は、過去の反応機構に関する研究の知見を元として従来のロジウム触媒による含水条件下での反応を無水条件下にて進行させることに成功し、触媒的不斉合成反応によって光学活性な金属エノラートを与える、高い付加価値を有した反応プロセスの開発を行なった。また種々の反応系の開発に加えて、生理活性化合物の合成を考えた応用や、NMR を用いた反応中間体の観測による反応機構の考察と、幅広い角度からのアプローチによりこの研究の展開を行なった。これらの研究結果は、ロジウム触媒による有機金属試薬を用いた不斉共付加反応の分野の発展を一層促すものであると評価できる。

以上の審査結果から、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。また、論文内容とそれに関連した事項についての試問を行なった結果、合格と認めた。