

氏 名	加 藤 一 彦
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 1990 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 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Some Asymmetric Reactions Catalyzed by Chiral Palladium(II) Complexes (光学活性 2 価パラジウム錯体によって触媒されるいくつかの反応) (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 林 民 生 教 授 鈴 木 仁 美 教 授 大 須 賀 篤 弘

論 文 内 容 の 要 旨

遷移金属錯体を用いた触媒的不斉合成は、少量のキラル源より多量の光学活性化合物が得られることから、光学活性化合物を得る効率的な手段として注目されている。なかでも、パラジウムは、有機合成で最も頻繁に使用される遷移金属のひとつであり、パラジウム錯体を触媒とした数々の有用な反応が知られている。しかし、それら反応の不斉化に関しては 0 価パラジウム錯体を利用したものがほとんどであり、2 価パラジウム錯体を利用した反応の不斉化の研究はほとんど先例がなかった。したがって、2 価パラジウムを起点とする様々な不斉触媒反応の開発は、不斉触媒反応における新たなカテゴリーの開拓を意味している。以上の観点から、申請者は、Pd (II) 錯体を用いた代表的な反応であるワッカー型環化反応、およびクライゼン転位反応の不斉触媒化を実現させるため、研究に着手した。

まず、申請者はワッカー型不斉環化反応について検討した。生成物に 2,3-ジヒドロベンゾフランを与える四置換オレフィンをもつ *o*-アリルフェノール類を基質としたワッカー型環化反応を用いて不斉化をおこなった。その結果、配位子として、不斉反応で汎用される光学活性リン配位子、BINAP, MOP, では不斉は誘起されなかったが、パラジウムとの配位部分に窒素原子を有するビスオキサゾリン配位子を用いれば不斉が誘起されることを見い出した。特に、申請者が所属する研究室で独自に設計開発したビスオキサゾリン配位子 (*S,S*)-*ip*-boxax を用いると高エナンチオ選択的に反応が進行し、97%ee という高い値で 2,3-ジヒドロベンゾフランを与え初の本格的なワッカー型環化反応の開発に成功した。この反応では、溶媒にメタノール、酸化剤に *P*-ベンゾキノン、パラジウムにトリフルオロ酢酸パラジウムを用いることが高エナンチオ選択的、高収率で反応を進行させる必須条件である。生成物である 2,3-ジヒドロベンゾフランの絶対配置は、ベンジル位を酸化し 2 級アルコールとしさらに MTPA エステルに誘導して新 Mosher 法により *S* と決定している。

次に申請者は、このワッカー型反応での高い立体選択性の要因を考察するため、触媒種として系中での発生が予想された錯体 Pd (OCOCF₃)₂ {(*S,S*)-*ip*-boxax} をトリフルオロ酢酸パラジウムと (*S,S*)-*ip*-boxax より合成し単離して X 線結晶構造解析をおこなった。合成し単離した錯体 Pd (OCOCF₃)₂ {(*S,S*)-*ip*-boxax} は、不斉ワッカー型環化反応を進行させ、鏡像異性体過剰率 95%ee で生成物 (*S*) を与えたことから、本反応中では、この錯体が触媒として機能していると考えられた。X 線結晶構造解析より、このパラジウム錯体は、パラジウムに (*S,S*)-*ip*-boxax が配位しほぼ完全な平面四配位型をとっている。立体的な特徴としては、2 つのオキサゾリン部分が同一平面上になく上下にねじれた形になりオキサゾリン環上のイソプロピル部分が上下に垂直方向に立ち上がっている特徴を持ち高度な不斉環境を構築していることがうかがえた。ゆえに、本ワッカー型環化反応は、高エナンチオ選択的に進行したものと考えられた。本反応では、(*S,S*)-*ip*-boxax のジアステレオマーの関係にあたる (*S,R*)-*ip*-boxax を配位子に用いると立体選択性及び触媒活性共に低下する。一方、PdCl₂ {(*S,S*)-*ip*-boxax} と AgBF₄ より調製した錯体を用いるとこれまでと同様な高い立体選択性を維持したまま高い触媒活性を持たせることが可能である。これらの結果より高い立体選択性を発現させるには (*S,S*)-*ip*-boxax 骨格が必須であり、反応性を向上させるためには、アニオン配位子に BF₄⁻, OSO₂CF₃⁻, SbF₆⁻ などを選ぶことにより、錯体触媒にカチオン性を与えることと良

いことがわかった。さらに、市販され容易に入手可能なカチオン性パラジウム前駆体 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ を触媒調製に用いると、銀塩を用いた場合と同様な触媒活性および立体選択性で不斉ワッカー型環化反応を行うことができ、触媒量は従来の10mol%より最高2mol%にまで減らすことができる。

最後に申請者は、Pd(II)錯体を用いた不斉アザクライゼン転位反応について検討した。Pd(II)錯体は、クライゼン転位反応を穏和な条件下で促進させる触媒として知られ、精力的に研究されてきた。しかし、光学活性なPd(II)錯体を用いて不斉化する試みは、ごく最近の Overman らによる報告以外は全く例がなかった。申請者は、基質としてアリルイミデートを用い、不斉配位子としてホスフィン-オキサゾリン配位子であるbn-phoxを持つパラジウム錯体と銀塩から調製した錯体を触媒としさらに高い立体選択性で反応を進行させることを実現させた。転位生成物であるアリルアミドは、最高81%eeの鏡像異性体過剰率をもつ、銀塩は、パラジウムに対し1当量用いた場合に最も良い結果を与えた。この転位反応では従来有効とされてきた C_2 対称性を持つ配位子は効果的な不斉誘起能を示さず、 C_2 対称性をもたない配位子が有効である。近年、 π -アリルパラジウムを経る不斉アリル位置換反応やHeck反応などでこのような C_2 対称性をもたない配位子の有効性が指摘されている。このような点からも非常に興味深い結果が得られた。

論文審査の結果の要旨

遷移金属錯体を用いた触媒的不斉合成は、少量のキラル源より多量の光学活性化合物が得られることから、光学活性化合物を得る効率的な手段として注目されている。なかでも、パラジウムは、有機合成で最も頻繁に使用される遷移金属のひとつであり、パラジウム錯体を触媒とした数々の有用な反応が知られている。しかし、それら反応の不斉化に関しては0価パラジウム錯体を利用したもののがほとんどであり、2価パラジウム錯体を利用した反応の不斉化の研究はほとんど先例がなかった。したがって、2価パラジウムを起点とする様々な不斉触媒反応の開発は、不斉触媒反応における新たなカテゴリーの開拓を意味している。以上の観点から、申請者は、Pd(II)錯体を用いた代表的な反応であるワッカー型環化反応、およびクライゼン転位反応の不斉触媒化を実現させるため、研究に着手している。

まず、申請者はワッカー型不斉環化反応について検討している、生成物として2,3-ジヒドロベンゾフランを与える四置換オレフィンをもつ α -アリルフェノール類を基質としたワッカー型環化反応を用いて不斉化をおこなっている。このようなワッカー型環化反応では一般的に生成物に異性体を伴う例が非常に多く2,3-ジヒドロベンゾフランのみを与えるシンプルな系を見出し不斉化に適用した点に特徴がある。そして、ビスオキサゾリン配位子 (*S,S*)-ip-boxaxとトリフルオロ酢酸パラジウムより錯形成させた触媒により高エナンチオ選択的に反応が進行し、97%eeという高い値で2,3-ジヒドロベンゾフランを与えることを見出ししている。触媒反応の不斉化の開発が盛んであるにもかかわらず、これまでワッカー型反応の不斉化が一例しかなかったのは、不斉反応で汎用される光学活性リン配位子、BINAP, MOP, などで不斉が全く誘起されないからである。申請者は配位部分に窒素原子を有するビスオキサゾリン配位子に着目し反応に適用したことにより高い立体選択性を実現した。このように適切な不斉配位子とパラジウム前駆体の選択が不斉ワッカー型環化反応の開発を成功させた要因となっている。

次に申請者は、この不斉ワッカー型環化反応において触媒として機能する錯体を合成している。そして、その錯体のX線結晶構造解析よりこの反応で高い不斉誘起能を発現した要因を考察し明らかにしている点が評価される。パラジウム-銅-酸素の系でのワッカー型反応の触媒を取りだしX線結晶構造解析を行った例はあるが、酸化剤に*P*-ベンゾキノンを用いてワッカー型反応を行った例で触媒作用を持つ錯体を取り出した例は全く無く注目に値する。また、このパラジウム錯体では、パラジウムに (*S,S*)-ip-boxaxが配位しほぼ完全な平面四配位型をとり2つのオキサゾリン部分が同一平面上になく上下にねじれた形になっている。これまで知られてきているビスオキサゾリン金属錯体では、全て2つのオキサゾリン部分がほぼ同一平面上に位置しており、この (*S,S*)-ip-boxax錯体の特徴ある配位様式は非常に興味深い。この反応では、溶媒にメタノール、パラジウムにトリフルオロ酢酸パラジウムを用いることが高エナンチオ選択性、高収率で反応を進行させる必須条件である。この原因を $\text{PdCl}_2 \cdot \{(\text{S,S})\text{-ip-boxax}\}$ と各種銀塩 AgX より調製した錯体を使った実験結果より明らかにし、触媒種は、カチオニックなパラジウム種であることをつきとめている。ワッカー型反応でカチオニックなパラジウム錯体を用いている例はほとんど無く、反応系として非常に珍しく興味深い。更に、カチオン性パラジウム触媒は銀塩を用いる方法の他、市販

され容易に入手可能なカチオン性パラジウム前駆体 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{BF}_4)_2$ と (*S,S*)- **ip-boxax**より調製することもできる。この触媒を用いることで反応時間を大幅に短縮させ、触媒量を10mol%より最高2 mol%に減らすことに成功している。

最後に申請者らは、光学活性なPd (II) 錯体を用いた不斉アザクライゼン転位反応についても検討している。Pd (II) 錯体は、クライゼン転位反応を穏和な条件下で促進させる触媒として知られ、精力的に研究されてきたが、光学活性なPd (II) 錯体を用いて不斉化する試みはごく最近 Overman らによる報告以外は全くなかった。申請者は、基質としてアリルイミデートを用い不斉配位子としてホスフィン-オキサゾリン配位子である**bn-phox**を持つパラジウム錯体と銀塩から調製した錯体を触媒とし高い立体選択性で反応を進行させることを実現させた。転位生成物であるアリルアミドは最高81%eeの鏡像異性体過剰率をもつ。

以上、本論文で申請者は、研究例がほとんどなかった光学活性2価パラジウム錯体を利用した不斉ワッカー型環化反応、および不斉クライゼン転位反応を実現させ、困難とされたこれら反応の不斉化を可能とさせる先駆的な手法を提示している。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。

なお、主論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について諮問した結果、合格と認めた。