

氏 名 木村 将浩

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 922 号

学位授与の日付 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Allylic
Etherifications

論文審査委員 主 査 教授 田中 晃二
教授 魚住 泰広
助教授 鈴木 敏泰
助教授 永田 央
教授 大江 浩一（京都大学）

論文内容の要旨

触媒的不斉合成反応および不斉配位子の開発は近年の有機合成の中でも重要な位置をしめている。特に不斉合成反応の中でアリル位置換反応は炭素-炭素結合、または炭素-ヘテロ原子結合を形成する重要な反応であり、不斉配位子の不斉誘起能を検討する上での第一選択肢ともされる反応である。このような背景から、これまでに数多くの不斉アリル位置換反応が報告されているが、炭素または窒素求核剤に比べて酸素求核剤を用いた不斉エーテル化反応の報告は極めて限定されている。90%ee以上のエナンチオ選択性が発現する遷移金属触媒不斉アリル位エーテル化反応は、Trost らによって開発された Trost 配位子と呼ばれるジホスフィン配位子とパラジウムを用いた環状および非対称型アリルエステル化合物に対するフェノール類の反応と、Hartwig らによって報告されている Feringa らによって開発された BINOL を骨格にもつホスフォロアミダイト配位子とイリジウムを用いた非対称型アリルエステル化合物とフェノール性または脂肪族アルコール性求核剤の位置およびエナンチオ選択的な反応の二つの系に限られている。本研究では、環状および非対称型アリルエステル化合物を対象に、未だ達成例の少ない触媒的不斉アリル位エーテル化反応の開発を目的とした。

(1) Uozumi らは、(*S*)-(-)-インドリン-2-カルボン酸を出発原料とした不斉イミダゾインドール-ホスフィンキレート型配位子を開発し、ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合レジン(PS-PEG レジン)に担持した同配位子とパラジウムによる水中での環状アリルカーボネート類とマロン酸エステル類およびベンジルアミン類とのアリル位アルキル化、アミノ化反応において最高 99%ee を達成している。この PS-PEG レジン担持不斉パラジウム錯体を環状アリルカーボネートとフェノール類の水中でのアリル位エーテル化反応に適用した。基質として5、6、7員環のシクロアルケニルカーボネート、シス-5-メトキシカルボニル-2-シクロヘキセニルカーボネート、およびテトラヒドロピリジニルカーボネートを用い、求核剤として4-メトキシフェノール、4-ベンジルオキシフェノール、および2-ベンジルオキシフェノールを用いた。反応は 2 mol%のパラジウムと1当量の炭酸カリウム存在下、カーボネートと1当量のフェノールを水中で 25°Cにて 12 時間振盪することにより円滑に進行した。対応するシクロヘプテニルおよびシクロヘキセニルアリアルエーテルは、80-92%収率、84-88%ee の選択性で得られた。また、シクロヘプテニルアリアルエーテルは、90-94%収率、89-93%ee、シス-5-メトキシカルボニル-2-シクロヘキセニルアリアルエーテルは 88-93%収率、93-94%ee で、テトラヒドロピリジニルアリアルエーテルは 62-80%収率、92-94%ee という高いエナンチオ選択性で得られた。PS-PEG レジン担持不斉パラジウム錯体触媒は回収再利用が可能である。シクロヘキセニルカーボネートと4-メトキシフェノールの反応を用いて3度の回収再利用実験を行い、触媒活性、選択性の低下がないことを示した。次に、本反応で得られた(*S*)-シクロヘキセニルおよび(*S*)-シクロヘプテニル-4-メトキシフェニルエーテル(86 および 92%ee)を水中でのクライゼン転位反応へ応用した。封管を用いて水中で 150°Cに加熱したところ目的の(*R*)-2-シクロヘキセニルおよび(*R*)-2-シクロヘプテニル-4-メトキシフェノールをそれぞれ 86、60%収率、83、90%ee で得ることに成功した。以上本反応では、世界で2例目となる 90%ee を超える環状アリル化合物の不斉アリル位エーテル化を達成するとともに、それに続くクライゼン転位を行うことで簡便に不斉炭素-炭素結合を構築し、二段階を完全水中で行うプロセスの開発に成功した。

(2) 非対称アリル化合物の置換反応は、エナンチオ選択性に加えて位置選択性を制御する必要があるため非常に困難である。通常パラジウムやホスフィン配位子では十分な位置選択性が得られない。本研究では新たにリン原子上に不斉を持つホスフォロジアミダイト配位子に着目し、ピロロジアザホスフォロンおよびジアザホスフォロインドールを設計・合成し、それらをイリジウム触媒不斉アリル位エーテル化反応に適用した。配位子は環状カルボン酸、アミン、アルコールの三成分の組み合わせにより調製が可能である。すなわち、環状アミノ酸とアニリンから調製したアミドを、トリエチルアミン存在下フェニルホスフォロジクロリダイトと反応、または、トリアミノホスフィンに変換した後フェノールと反応させることで、3種類の環状アミノ酸、4種類のアニリン、および3種類のフェノールから10種類のホスフォロジアミダイト配位子を調製した。イリジウム触媒不斉アリル位エーテル化反応は、2 mol%配位子、1 mol%の $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (Ir/P = 1/1)、トリエチルアミン存在下、基質としてシンナミルカーボネートと2当量のフェノールを用い、THF中50℃で20時間攪拌しておこなった。10種類の配位子すべてを適用した結果、ピログルタミン酸、アニリン、2,6-ジメチルフェノールから調製した配位子を用いた場合、分岐型1-フェニル-1-フェノキシ-2-プロペンと直鎖型1-フェニル-2-フェノキシ-1-プロペンを76%収率、それぞれ73:27の位置選択性で得、分岐体の鏡像異性体過剰率は74%ee (*R*)であった。一方、同条件下ピログルタミン酸、2,6-ジメチルアニリン、フェノールから調製した配位子を用いた場合、97:3の高い位置選択性で分岐体を与えたが、その絶対配置は*S*体が優先することを見出した。以上本反応では、ピロロジアザホスフォロン骨格を持つホスフォロジアミダイト配位子を新たに設計・合成し、位置およびエナンチオ選択的アリル位エーテル化反応に応用した。中程度ながら最高74%eeの選択性を得ることができた。

論文の審査結果の要旨

木村将浩氏によって提出された博士論文（課程）「Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Allylic Etherifications」に関する審査結果は以下のとおり：

遷移金属錯体触媒を利用するアリルエステル類のアリル位置換反応は有機合成化学上極めて活発に研究されている反応であり、合成的有用性が確立されてきた。しかしながらこれらアリル位置換反応全般を通じて、置換反応剤にアルコール性酸素反応剤を利用したアリル位エーテル化反応は先例が少なく、特に高い立体選択性を合わせ持ったアリル位不斉エーテル化反応はこれまでに2つの研究グループによる成功例が知られるのみであった。著者は本論文において同反応に焦点をあて、独自の錯体触媒設計を提案し高いレベルの立体選択的触媒工程を確立している。

パラジウム触媒存在下で環状アリルエステル基質に対して各種フェノール類を反応させて中心不斉炭素を有するアリルアリールエーテルへと変換した。このエーテル化では、魚住らが開発した新規な両親媒性高分子担持型不斉触媒（光学活性イミダゾインドールホスフィン パラジウム錯体）を利用することで、一方の鏡像異性体を高い選択性（最高97/3）で得る新手法を確立すると同時に、同反応工程を有機溶剤をまったく用いず完全水系メディア中で高分子固定化触媒を利用して達成することで、次世代化学プロセスの命題の一つである環境調和性を高レベルで達成している。世界で初めて、水中で機能する回収再利用可能な、環境調和性を高度な立体選択性ととともに実現した。

また木村氏は上記錯体触媒の高度な不斉誘起機能を、反応中間体の立体配座解析によって考察している。X線結晶構造解析、DFT計算、NMR実験を縦横に利用することで合理的な考察に到達している。またDFT計算による検討によってアリル位置換反応の反応経路として一般に受け入れられてきたカチオン型中間体ではなく中性16電子錯体中間体を提唱するに至っており、ユニークな成果となった。なお、Pd触媒不斉アリル位置換反応は極めて多くの報告例があるものの、本研究は審査員の知る限り世界で初めてのDFT計算による反応機構研究である。

さらにイリジウム錯体触媒による、異常位置選択性に着目し、非対称鎖状アリルエステル基質への不斉エーテル化を標的とし、新しい光学活性ホスホロジアミダイト配位子を独自に開発した。光学活性ホスホロジアミダイト配位子はアニリン、環状アミノ酸、リン試薬を縮合することで簡単に調製でき、各種出発原料基質の入手容易さにより多様な配位子群を光学活性体として得られることが示されている。これら光学活性ホスホロジアミダイト配位子をイリジウム触媒反応に適用し、例えば桂皮酸エステル基質のアリル位置換反応を実施したところ、他の多くの金属錯体触媒反応において見られる直鎖型生成物選択性とは異なり、ベンジル位炭素上に置換反応剤が置換した分岐型生成物が主生成物として得られている。この位置異性体ではベンジル位に中心不斉炭素を有し、またその立体選択性は85/15を越える良好な選択性であった。さらに同反応検討過程で観察された立体選択性の発現機構に関してDFT計算に基づく合理的考察を加えた。立体選択性発現の過程でリンおよび窒素原子上の置換基効果が顕著にあらわれる理由などに関して詳細な議論を展開した。

これら研究内容は達成レベルも十分であり、またその反応機構、選択性発現理由などに十分な基礎化学的知見が得られており、博士学位に値する内容であった。