

博士学位論文審査要旨

2010年2月12日

論文題目： **Asymmetric Addition Reaction of Organoboronic Acid Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand**
(フェロセン配位子を用いたパラジウム触媒による有機ボロン酸の不斉付加反応)

学位申請者： 鈴間 喜教

審査委員：

主査： 工学研究科 教授 小寺 政人
副査： 生命医科学研究科 教授 太田 哲男
副査： 工学研究科 教授 東 信行

要 旨：

有機ボロン試薬は、安定性、低毒性、広い官能基許容性から有用な求核剤である。有機ボロン酸とロジウムを組み合わせることで、炭素-炭素二重結合への付加反応が進行するが、元素戦略の観点から、より安価な金属触媒への転換を計ることが強く求められている。当研究室でもパラジウムを用いるアリールボロン酸の付加反応を検討し、触媒量のクロロホルム添加により反応を進行させることに成功した。しかし、医薬品や農薬として有効な光学活性化合物合成には応用できなかった。そこで本研究では、パラジウムを用いて光学活性化合物を得るための配位子を構造から推察し、 (S,R_p) -[1-(2-bromoferrocenyl)ethyl]diphenylphosphine (**1**)を取り上げた。

本論文では、 (S,R_p) -**1**を配位子とするパラジウム触媒によるアリールボロン酸の付加反応を開発した各種の結果を以下のようにまとめている。

第1章では、光学活性なフェロセン配位子 (S,R_p) -**1**の合成とこの配位子を用いたパラジウム触媒による α,β -不飽和ケトンに対するアリールボロン酸の不斉付加反応について述べている。各種配位子の触媒活性を検討し、本配位子が特異的に高活性であり、高い不斉収率で反応が進行することを見出している。本結果はこれまでに報告されたパラジウム触媒の中でも最も良い結果である。

第2章では、配位子 (S,R_p) -**1**を用いたアリールボロン酸のアルデヒド、ケトエステル、イミンに対する1,2-付加反応を検討し、目的の反応が高収率で進行することを見出している。本反応の反応条件はとても温和な条件であり、アリールボロン酸のアルデヒドへの付加反応が室温で進行する初めての例である。

第3章では、配位子 (S,R_p) -**1**を用いるオキサビシクロアルケン、または、アザビシクロアルケンのアリールボロン酸による不斉開環反応を検討し、目的物を高収率で、かつ、最高94%のエナンチオマー過剰率で得ることに成功している。

以上、取り上げた光学活性フェロセン配位子 (S,R_p)-1 を用いることで、パラジウムに新たな不斉反応への触媒活性を付与することに成功している。このことは、新しい不斉反応の達成にとどまらず、パラジウムの新たな側面を切り開いており、学術的にも工学的にも極めて注目される。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2010年2月12日

論文題目: **Asymmetric Addition Reaction of Organoboronic Acid Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand**

(フェロセン配位子を用いたパラジウム触媒による有機ボロン酸の不斉付加反応)

学位申請者: 鈴間 喜教

審査委員:

主査: 工学研究科 教授 小寺 政人

副査: 生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査: 工学研究科 教授 東 信行

要 旨:

本論文提出者は、2007年4月より本学大学院工学研究科博士課程後期課程に在学している。各年度において優れた研究成果を挙げ、英語の語学試験に合格し、ドイツ語についても十分な能力を有すると認定されている。

論文の主たる内容は、Chemistry Lettersに掲載されるとともに、Tetrahedron: Asymmetryに印刷中であり、また、Tetrahedron Lettersに投稿中であり、十分な評価を得ている。

昨年12月24日午後3時より約1時間30分にわたり提出論文に関する学術講演会(博士論文公聴会)が開催され、種々質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試問を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目: Asymmetric Addition Reaction of Organoboronic Acid Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand

(フェロセン配位子を用いたパラジウム触媒による有機ボロン酸の不斉付加反応)

氏名: 鈴間 喜教

要旨:

遷移金属触媒による有機金属試薬の不飽和結合への付加反応は、新たな炭素-炭素結合を形成する有機合成上重要な反応の一つである。一般的な有機金属試薬である有機リチウム試薬、有機マグネシウム試薬、有機亜鉛試薬などは空気や水分に不安定であり、その取扱いには注意を必要とする。これに対し有機ボロン試薬は、空気や水分に対する安定性、毒性の低さなどから取扱い容易な試薬であり、また、官能基許容性の広さなどから有用な求核剤として注目されている。

1997年 Miyaura らによってロジウム触媒による α,β 不飽和ケトンに対する付加反応が初めて報告された。さらに 1998年にはキラルなホスフィン配位子を用いたロジウム触媒による不斉付加反応が Miyaura, Hayashi らによって報告されている。これらの報告以来、その反応性の高さから、ボロン酸を求核剤とする α,β 不飽和ケトンやアルデヒドに対する付加反応では、ロジウムが触媒として広く利用されており、不斉付加反応を含め、様々な反応が報告されている。

これに対し、他の遷移金属を触媒に用いた同様の付加反応はほとんど報告されていなかった。しかし、近年、ロジウムに替えてより安価な遷移金属であるパラジウムやニッケル等を触媒に用いるボロン酸の付加反応が研究され始めている。

当研究室でもロジウムに換わり、触媒としてパラジウムを用いる、アリールボロン酸の不飽和結合に対する付加反応を検討してきた。パラジウムを用いた場合、通常では進行しないアリールボロン酸のアルデヒドへの 1,2-付加反応や、 α,β 不飽和ケトンへの 1,4-付加反応を、ロジウム触媒を用いた場合と同様に進行させる手法を見出した。パラジウム前駆体、ホスフィン配位子、塩基存在下、反応系中に触媒量のクロロホルムを添加することで、それまで全く進行しなかった反応が進行し、目的物を高収率で得ることができた。また、クロロホルムの効果は特異的であり、クロロメタンやジクロロメタン、四塩化炭素では反応はほとんど進行しなかった。また、1等量のトリフェニルホスフィンの存在が最も効率的に反応を進行させ、目的物を高収率で得ることができた。

以上の結果より、クロロホルムを用いたパラジウムによるボロン酸の付加反応の機構を推測した。まず、トリフェニルホスフィンが配位したパラジウムにクロロホルムが酸化的付加し、配位子交換によって反応活性種が生成する。さらに、ボロン酸とのトランスメタル化が起こり、そこに基質である α,β 不飽和ケトンまたはアルデヒドが配位し、パラジウム-アリール結合間への挿入が起こる。最後に加水分解によって目的物が生成すると同時に反応活性種が再生する。またこの反応では、パラジウムに対してトリフェニルホスフィンが過剰、もしくは不足であると反応は効率的に進行せず収率が低下した。

クロロホルムとトリフェニルホスフィンを用いたパラジウム触媒による成功を受け、それまで使用していたホスフィン配位子をトリフェニルホスフィンから光学活性なホスフィン配位子に変換し、エナンチオ選択的な反応を試みた。しかし、BINAP等の不斉配位子を用いた場合、目的物の収率に大きな低下がみられ、エナンチオマー過剰率も僅かしか得られず、不斉反応を達成するには至らな

かった。

そこで本研究では、新たな配位子を用いることでクロロホルムと同様の特異的効果によってパラジウム触媒によるボロン酸の付加反応を進行させ、エナンチオ選択的に目的物を得ることができる反応を開発することにした。目的の不斉付加反応を進行させることができる配位子として、以下の条件が考えられた。まず、その分子内に炭素-ハロゲン結合が存在し、クロロホルムと同様にパラジウムに酸化的付加できる部分を有すること、次に、ホスフィン部分が存在し、パラジウムに対して 1:1 で配位し、反応活性種を発生させる能力を有することである。

以上の条件を満たせる配位子としてフェロセンを基本骨格とするキラルなホスフィン配位子 ((S,R_p) -[1-(2-bromoferrocenyl)ethyl]diphenylphosphine (**1**)) を用いることにした。フェロセンを基本骨格とする配位子は、中心不斉、面不正、あるいはその両方の不斉を併せ持つことができ、不斉水素化などの不斉反応において効果的な配位子として広く使用されている。中心不斉と面不斉を併せ持つ配位子 ((S,R_p) -**1**) にはクロロホルムと同様、パラジウムに酸化的付加できる炭素-臭素結合部分が存在し、ホスフィン部分も存在することから、パラジウムに酸化的付加した後、クロロホルムと同様の反応活性種が生成することで目的の反応が進行すると考えた。

本研究では、((S,R_p) -**1**) を配位子として用いたパラジウム触媒によるボロン酸の α,β -不飽和ケトンに対する 1,4-付加反応 (Chapter 1)、アルデヒド、ケトエステル、イミンに対する 1,2-付加反応 (Chapter 2)、ビシクロアルケン類に対する不斉開環反応 (Chapter 3.) について報告している。

Chapter 1.

Asymmetric 1,4-Addition Reaction of Arylboronic Acid to α,β -Unsaturated Ketones Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand

この章では、光学活性なフェロセン配位子 ((S,R_p) -**1**) の合成と、この配位子を用いたパラジウム触媒による α,β -不飽和ケトンに対するアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応について述べている。2-シクロヘキセン-1-オンに対するフェニルボロン酸の付加反応において配位子 ((S,R_p) -**1**) と他のフェロセン配位子等を検討した結果、((S,R_p) -**1**) が特異的に反応を進行させることを見出した。また、生成物である 3-フェニルシクロヘキサノンには、エナンチオマー過剰率がみられた。さらに反応温度、溶媒、塩基等を検討することによって目的物の収率、エナンチオマー過剰率の向上に成功した。フェニルボロン酸以外の様々なアリールボロン酸の 1,4-付加反応も室温下、3 時間という反応条件下で進行し、目的物が得られた。さらに、2-シクロヘキセン-1-オン以外の環状、非環状の α,β -不飽和ケトンを基質として用いた場合でも高収率で反応が進行し、目的物がエナンチオ選択的に得られた。

Chapter 2.

1,2-Addition Reaction of Arylboronic Acid to Aldehydes, Keto Ester, and Imines Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand

この章では、配位子 ((S,R_p) -**1**) を用いたアリールボロン酸のアルデヒド、ケトエステル、イミンに対する 1,2-付加反応について述べている。アルデヒドに対する 1,2-付加反応では様々なアリールボロン酸について検討を行った。反応は室温という穏やかな条件下で進行し、対応するビアリールメタノール類が高収率で得られた。生成物のエナンチオマー過剰率は高くなかったが、立体選択的に目的物を得ることができた。また、ケトエステルやイミンについてもアリールボロン酸の 1,2-付加

を検討したところ、それぞれ対応する化合物を中程度の収率で得ることができた。

Chapter 3.

Asymmetric Ring Opening Reaction of Bicyclic Alkenes Catalyzed by Palladium with Ferrocene-Based Phosphine Ligand

この章では、配位子 (S,R_p)-**1** を用い、オキサビシクロアルケン、またはアザビシクロアルケンの不斉開環反応を行った。様々な有機ボロン酸でオキサビシクロアルケン類の不斉開環反応を行ったところ、いずれの場合も目的物であるテトラヒドロナフタレン類が高収率で得られた。また、2-フェニルビニルボロン酸で反応を行ったところ最高 94% のエナンチオマー過剰率が得られた。さらに、アザビシクロアルケン類でも反応は進行し、目的物を高収率で得ることができた。

以上、パラジウム触媒によるボロン酸の α,β -不飽和ケトンに対する 1,4-付加反応、アルデヒド、ケトエステル、イミンに対する 1,2-付加反応、ビシクロアルケン類に対する開環反応を報告した。これらの反応は光学活性なフェロセン配位子 (S,R_p)-**1** を用いることで特異的に進行し、目的物を中程度から高い収率で得ることができた。また、高エナンチオ選択的に生成物が得られる反応も見られた。