

内 2-11

早稲田大学大学院理工学研究科

# 博 士 論 文 概 要

## 論 文 題 目

Palladium-Catalyzed Selective Hydrogenolysis  
of Alkenyloxiranes with Formic Acid.

パラジウム触媒-ギ酸系によるアルケニルオキシラ  
ンの選択的還元開裂反応

申 請 者

大 嶋 正 人  
MASATO OSHIMA

応用化学専攻精密合成化学研究

平成 2 年 11 月

医薬農薬などの複雑な骨格を有する精密化学品の合成には選択性が高く、かつ大量合成の可能な実用的な有機合成反応が必要とされる。鎖状の隣接する炭素上に、水酸基・メチル基を持つ構造は抗生物質、昆虫フェロモンなど生理活性物質に広く存在している。これらの立体構造をエナンチオおよびジアステレオ選択性良く合成することは最近の有機合成上の重要課題とされていた。アリル型アルコールより容易に誘導可能な光学活性オキシランの位置および立体選択的な開環反応は、光学活性な直鎖のアルコール類を合成する有用な手段と考えられているが、一般にオキシランを位置選択的に開裂させることは困難である。また、開環は立体反転で進行する反応が大部分で、立体保持で進行する例はほとんど知られていない。筆者らは2,3-置換・2-メチルオキシランに対して求核剤にヒドリドを用い、2位を位置選択的にかつ立体保持または立体反転で開環させれば、直鎖上の隣合う不斉炭素上に置換したメチル基・水酸基の立体化学を任意の組み合わせで選択的に構築できることに着目した。しかし、ヒドリドによる選択的なオキシランの開裂反応は殆ど知られていなかった。本研究ではアリル化合物の還元反応として知られているパラジウム触媒・ギ酸系を応用し、光学活性アルケニルオキシランから直鎖上の立体化学を選択的に構築する方法を開発することを目的とした。また、その反応を生理活性物質合成へ活用した。さらに、本反応を含むパラジウム触媒・ギ酸系によるアリル型化合物の還元反応において反応中間体と考えられているギ酸 $\pi$ -アリルパラジウム錯体の単離と性質の解明を行なった。

本論文は全5章により構成されている。

第1章では本研究の意義と目的について述べている。

第2章では、種々の置換基を導入したアルケニルオキシランについて、パラジウム触媒存在下、ギ酸塩を用いて還元反応を行い、得られる還元体の選択性および立体化学について述べている。また、種々の反応溶媒や、パラジウム触媒とともに用いる配位子の効果を詳細に検討し、その影響についてもあわせて述べている。2-メチル・3-フェニルプロペノールより3段階で誘導した(±)-(E)-(4S\*,5S\*)-4,5-エポキシ-4-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチルに触媒量のトリスジベンジリデンアセトンクロロホルムジパラジウムとパラジウムに対して0.5当量のトリブチルホスフィンを加え、ギ酸5当量を還元剤に用いて、トリエチルアミン2当量を含むジオキサン中室温で約2時間反応させると(±)-(E)-(4S\*,5S\*)-5-ヒドロキシ-4-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチルが唯一の還元生成物として得られた。同様に(E)-4,5-エポキシ-4-メチル-2-アルケン酸エチルについても反応を行ったところヒドリドが4位の炭素を立体反転で開裂させた(E)-5-ヒドロキシ-4-メチル-2-アルケン酸エチル得られた。末端オレフィンを持つ(1S\*,2S\*)-1,2-エポキシ-2-メチル-1-フェニル-3-ブテンで還元反応を行った場合は立体反転でオキシランが開裂した(±)-(1S\*,2S\*)-2-メチル-1-フェニル-3-ブテン-1-オールおよび立体保持で

開裂した(±)-(1S\*,2R\*)-2-メチル-1-フェニル-3-ブテン-1-オールが1:1の割合で生成した。また、(±)-(Z)-(1S\*,2S\*)-1,2-エポキシ-2-メチル-1-フェニル-3-ペンテンについてはオキシランの開裂は立体保持で進行し、オレフィンが(E)-体に反転した(±)-(E)-(1S\*,2R\*)-2-メチル-1-フェニル-3-ペンテン-1-オールが得られた。これらの結果から反応は $\pi$ -アリルパラジウム中間体を経由し、ヒドリドがパラジウム側から選択的に攻撃していることを明らかにした。また、末端および(Z)-オレフィンを持つアルケニルオキシランについては $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 相互変換と呼ばれる $\pi$ -アリルパラジウム中間体の異性化が同時に進行していることがわかった。このことからヒドリドによってオキシラン環を開裂する際の立体保持、立体反転の選択は基質のオレフィンの立体化学を選択すれば可能であることが示唆された。

単一で絶対配置既知の(2S,3S)-6,6-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシ)-2,3-エポキシ-2-メチルヘプタン-1-オールから3段階で(E)-(4S,5S)-8,8-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシ)-4,5-エポキシ-4-メチル-2-ノネン酸エチルおよび(Z)-(5S,6S)-2,2-(2,2-ジメチルプロピレンジオキシ)-5,6-エポキシ-6,10-ジメチル-7-ウンデセンをそれぞれ誘導した。パラジウム触媒存在下、ギ酸・トリエチルアミンを作用させ、単一の立体化学を持つ還元体をそれぞれ得た。得られた還元体に数段階の変換を行なって前者からは(S)-6,11-ジメチルウンデカン-2-オン([ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -0.6°)を、後者からは(R)-6,11-ジメチルウンデカン-2-オン([ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0.6°)を得た。最終生成物の不斉炭素の絶対配置はオキシラン環の還元開裂の際に決定されており、(E)-アルケニルオキシランにおいては立体反転で、(Z)-アルケニルオキシランからは立体保持でヒドリドが攻撃していることが証明された。

(±)-(E)-(4S\*,5S\*)-4,5-エポキシ-4-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチルを基質に用い、溶媒を種々変えて反応を行ったところ、(±)-(E)-(4S\*,5S\*)-5-ヒドロキシ-4-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチルの他に(±)-(E)-5-ヒドロキシ-4-メチル-5-フェニル-3-ペンテン酸エチルを副生する場合があることがわかった。溶媒としてジメチルスルホキシドを使用した場合に最も多い31%の副生成物が得られたが、ジオキサンの場合には検出されなかった。また、触媒と共に用いる3級ホスフィンまたは亜リン酸エステル配位子の触媒に対する量が反応の選択性に大きく影響することも明らかになった。大部分の配位子ではパラジウムに対して配位子の量が0.5~1.0当量のときには副生成物は検出されなかったが、触媒に対して配位子を2~4当量加えると $\beta$ -水素脱離を経て生成する異性体のジエン、エノン、あるいはギ酸アニオンの攻撃によって生成するギ酸エステル体などが得られ、還元生成物の割合は急減した。これらの結果から還元体を主生成物として得るための条件を設定した。また、選択性の差異はパラジウム中間体の配位子の状態によって生ずると考察した。

第3章では、第2章で開発したアルケニルオキシランの還元反応(ギ酸還元)を鍵反応として利用した、光学活性昆虫フェロモンの短段階合成について述べている。小型欧州榆きくいむし(*Scolytus multistriatus* Marsham)のフェロモン(3*S*, 4*S*)-4-メチルヘプタン-3-オールおよびタバコシバンムシ(*Lasioderma serricorne* F.)の性フェロモン(-)-セリコルニンはいずれも直鎖上の隣合う炭素に水酸基-メチル基を持った光学活性体である。2-メチル-2-ペンテノール出発物質とし、光沢活性チタン触媒による不斉エポキシ化、水酸基の酸化、および得られたアルデヒドのオレフィン化の3段階を経て光学活性アルケニルオキシラン、(3*S*, 4*S*)-4, 5-エポキシ-4-メチル-2-ヘプテン酸エチルおよび(3*S*, 4*S*)-3, 4-エポキシ-4, 5-ジメチル-5-ノネン-7-オンをそれぞれ合成した。ギ酸還元による立体化学の制御を利用してそれぞれを直鎖のホモアリル型アルコール体とし、その後数段階の変換によって前者からは(3*S*, 4*S*)-4-メチルヘプタン-3-オールを全9段階で、後者からは(-)-セリコルニンを全5段階で合成した。これらの昆虫フェロモン類の合成は従来法に比べ短段階であり、大量合成もできる実用的な方法である。

第4章では、ギ酸 $\pi$ -アリルパラジウム錯体の合成法と性質について述べている。従来より表題の反応の鍵中間体としてギ酸 $\pi$ -アリルパラジウムが指摘されていたが、当該の中間体についての直接的な情報は報告されていなかった。反応中間体のモデルとしてパラジウムに対して3級ホスフィン配位子を1当量持つ中性のギ酸 $\pi$ -アリル(3級ホスフィン)パラジウム錯体およびパラジウムに対して3級ホスフィン配位子を2当量持つイオン性のギ酸 $\pi$ -アリルビス(3級ホスフィン)パラジウム錯体の2種類を設定し、合成を行った。イオン性錯体はトランス-ジエチルビス(3級ホスフィン)パラジウムをスチレン存在下に熱分解して得られるシス-ビス(3級ホスフィン)(スチレン)パラジウム錯体とギ酸アリル類を低温下で反応させることにより得られ、白色粉末として単離することができた。中性錯体は塩化 $\pi$ -アリルパラジウム2量体に3級ホスフィンを当量加え、ギ酸銀を低温下で反応させることによって形成されることを見出した。これらの錯体の構造は核磁気共鳴スペクトルによって決定した。得られた錯体の熱分解では、還元生成物が得られ、また合成した錯体は第2章で述べた反応およびギ酸アリルの脱炭酸反応の触媒として機能することを明らかにした。 $\pi$ -アリル型配位子として1-メチルアリル基を持つ錯体の熱分解を検討したところ、中性錯体は還元体のみ与えたが、イオン性錯体は $\beta$ -水素脱離体であるブタジエンを副生した。また、中性錯体で還元体1-ブテン、2-ブテンの生成比は用いる3級ホスフィン配位子によって影響を受けた。これらの結果はアリル化合物のパラジウム触媒-ギ酸系による還元反応の鍵中間体は本章で述べた中性錯体であることを示唆しており、はじめて中間体に対する直接的な知見を与えたものである。

第5章は全体の総括で、得られた成果および今後の展望について述べている。