

審査の結果の要旨

氏名山崎真五

有機合成化学における反応工程の短縮は、合成の効率化という点だけでなく、環境面、及び経済面においても重要な役割を担っている。一度に結合の形成および切断を行う事のできるタンデム反応はエネルギーの削減、および廃棄物の軽減を可能とし、将来の有機化学に一つの解答を与えて

いる。この課題に対し、山崎真五はオレフィンの酸化とエポキシドの開環反応を同時に促進する多段階促進触媒を創製することで、生物活性化合物の重要ビルディングブロックであるトランスβ-置換アルコールのオレフィンからの直接的な合成法を確立した(Scheme 1)。

本論文において達成されたのは以下の点である。

1. オレフィンからの直接的なトランス 1,2-ジオール類縁体の合成

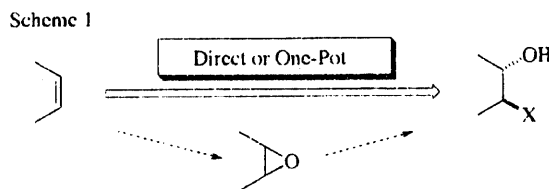
当研究室ではすでに酸化スズ触媒を用いたオレフィンからの直接的クロロヒドリン、1,2-ジオール類縁体、アジドヒドリンの合成を報告している。これらを背景に、求核剤として TMSOAc (4)、酸化剤としては比較的

安全性の高いビストリメチルシリルパーオキシド (BTSP, 5) を用いて、オレフィン 1 からの直接的なトランス 1,2-ジオール類縁体 2 の合成について様々なルイス酸触媒存在下検討を行った。その結果、Zr(OⁱPr)₃ 3 が最もよい結果を与え、様々なオレフィンにて高収率でトランスβ-アセトキシアルコール 2 を得ることに成功した(Scheme 2)。本反応の特徴は、1) 立体選択性が高く、置換基とトランスの水酸基を有する生成物を単一ジアステレオマーとして与える；2) 副反応として最も考えられる Baeyer-Villiger 反応は、本条件において進行しない；3) 反応溶液の NMR から、本反応はエポキシド中間体を経て進行し、1) オレフィンのエポキシ化、2) エポキシドの開環反応の2段階からなることが明らかになった。実際、トランスオレフィンを用いた場合にはエポキシドの開環反応は起こらずエポキシドを主生成物として与えた。

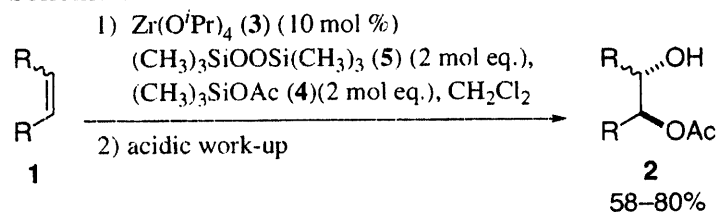
2. オレフィンからの直接的なトランスβシアノヒドリンの合成

続いて、本反応をより有用な炭素-炭素結合形成反応へ展開することとした。トランスβ-シアノヒドリン 9 はアルドール等価体であり有機合成上有用な化合物である。しかしながらそれらのオレフィンからの直接的な合成法はこれまで全く

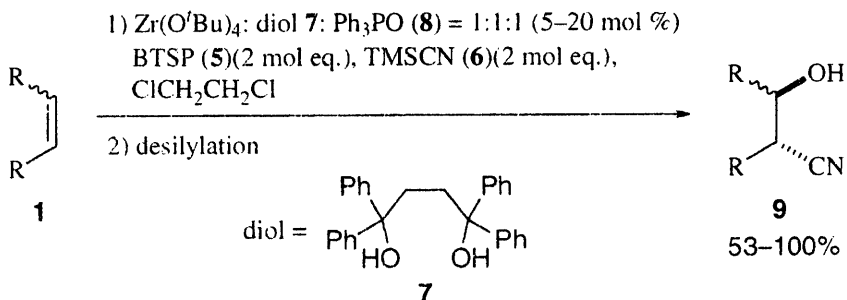
報告例がなかった。そこで TMSOAc にかわり TMSCN (6)を用いて検討を行ったところ、ジルコニウムの配位子として 7 のような立体的にかさ高いジオールを、また添加剤としてトリフェニルホスフィンオキシド 8 を用いることで反応が著しく加速され、オレフィン 1 からβ-シアノヒドリン 9 を極めて高収率で得ることに成功した(Scheme 3)。本反応は中員環のオレフィン



Scheme 2



Scheme 3

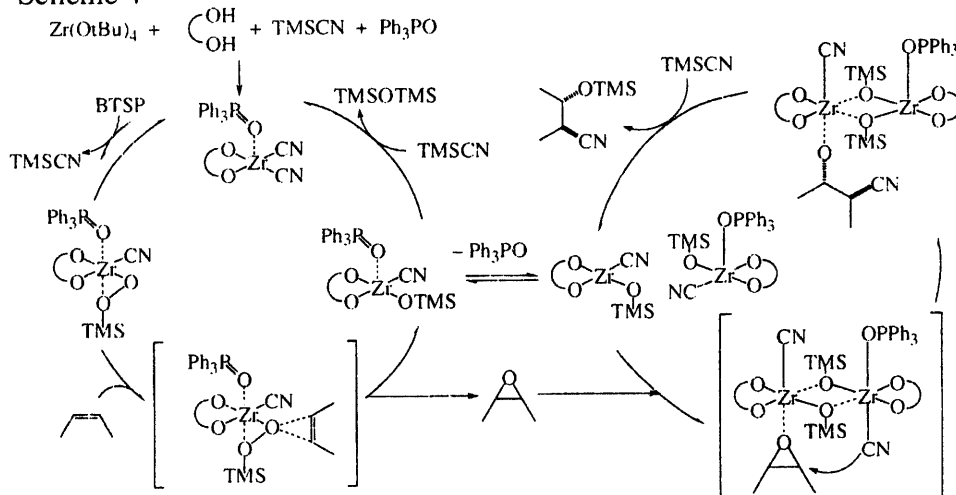


からも目的物を高収率で与え、また立体選択性、立体特異性も高いことが分かった。特にテトラヒドロピランを用いた場合にも立体特異的に反応が進行することから、本反応は将来的には糖の C グリコシル化反応への展開が期待できる。さらに位置選択性においては 3 置換オレフィンでは一部低い選択性を示したものの、末端オレフィン、および非対称オレフィンにおいては完全な選択性で進行した。このように本反応はトランスβ-シアノヒドリンをオレフィンから直接合成する全くの新規反応であり、高い基質一般性に加え、立体選択性、立体特異性、および位置選択性も高く、有機合成的有用性が高い。

3. 反応機構解析

本反応の反応機構を明らかにすべく、各種分光学的手法を用いて解析を行ったところ、1) ジオール配位子と $Zr(OtBu)_4$ との配位子交換、2) ホスフィンオキシドのジルコニウムへの配位、3) ジルコニウムシアニドの生成が確認された。また、

Scheme 4

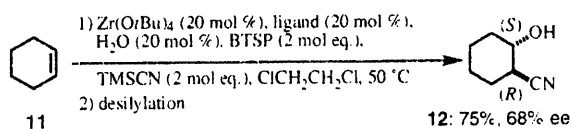


反応の速度論的解析からエポキシ化の反応速度は触媒に関して 1 次、エポキシドの開環反応においては 2 次であった。つまり、本反応においてジルコニウムは目的とする反応によってその反応様式を変化させ、エポキシ化においては単金属中心で、開環反応においては 2 つの金属中心で反応を促進していると考えられる。以上の解析および先例に基づいた考察から Scheme 4 のような反応機構であることが推測される。本反応機構に従えば、ジルコニウムは系中で、酸化剤、求核剤、ルイス酸と多様な機能を果たしていると考えられ、このような多様な機能が本反応を可能にする鍵であると考えられる。

4. 触媒的不斉反応への応用

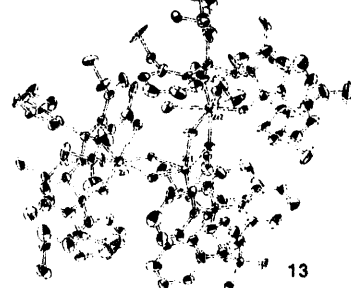
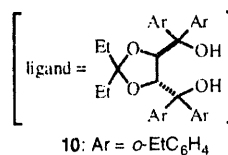
以上の反応はどれも原則として不斉反応への応用が可能であり、それらについても検討した。その結果 TADDOL 類縁体 **10** を配位子として用い、触媒に対して 1 当量の水を添加することで、シクロヘキセン **11** から相当するシアノヒドリン **12** を 68% ee にて得ることができた。反応活性種を明らかにすべく触媒の X 線結晶構造解析を行った結果、本触媒は水分子由来の酸素原子によって架橋された 3 核錯体 **13** であることが明らかとなった。本不斉反応はエナンチオ選択性においていまだ改良の余地を残すもののオレフィンからのトランスシアノヒドリンの触媒的不斉合成の可能性を示唆している。

Scheme 5



11

12: 75%, 68% ee



以上の研究成果は、有機合成化学、触媒化学、薬学の分野に広く貢献するものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。