

氏名	高谷佳輝
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第2197号
学位授与の日付	平成12年3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	ロジウム錯体触媒による有機ボロン酸誘導体の $\alpha$ , $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への不斉1,4付加反応

論文調査委員 (主査) 教授 林 民生 教授 大須賀篤弘 助教授 中村 薫

### 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、少量の不斉源より多量の光学活性化合物が得られることから、光学活性化合物の効率的な合成プロセスとして注目を集めている。炭素-炭素結合を高立体選択的に構築する反応は光学活性化合物の製造方法として有用であり、有機金属試薬を用いた不斉1,4付加反応が数多く報告されているが、その反応性、選択性、汎用性といった観点からすると非常に高効率な反応系の構築には至っていない。最近、ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸のエノンへの1,4付加反応が報告されており、この反応の不斉化が達成されれば光学活性化合物の効率的な供給方法の開発に大きく貢献することができる。申請者は論文中でその高効率な不斉化を目指し、有機ボロン酸誘導体を用いたロジウム触媒不斉1,4付加反応について検討を行なった。

まず申請者は、ロジウム錯体触媒として  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2-(\text{S})\text{-binap}$  を用いて反応を検討したが、収率、選択性共に極度に低い結果しか得られなかったため、不斉誘起のために詳細な反応条件の検討を行なった。シクロヘキセノンとフェニルボロン酸との不斉1,4付加反応において、ロジウム錯体として  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ 、不斉配位子として  $(\text{S})\text{-binap}$  を用い、dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  中、 $100^\circ\text{C}$  の条件で反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見出した。本反応には水が必須であり水の存在しない条件では目的の反応は効率よく進行しない。反応温度は、収率に大きく影響し  $100^\circ\text{C}$  以下の条件では収率が低下するが、エナンチオ選択性には影響を与えず  $40\text{--}120^\circ\text{C}$  の間で常に一定の値を示した。この反応条件下、種々のボロン酸を用いてアリール基、アルケニル基を高効率に環状エノンおよび直鎖状エノンのいずれにも導入することができ、 $\beta$ -置換ケトン類を高収率、高エナンチオ選択的に得た。2つのロジウム錯体と  $(\text{S})\text{-binap}$  との反応をそれぞれ  $^{31}\text{P}$  NMR により観測し、 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  では単一の錯体  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{binap})$  を生成するのに対し、 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$  では  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{binap})$  の他にもロジウム錯体が生成していることを明らかにした。単一の錯体が生成するために  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{-binap}$  系では選択性が高く、 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2\text{-binap}$  系では複数のロジウム種が存在するために選択性が低いものと考察した。また、フェニルボロン酸エステルとシクロヘキセノンを用いて反応機構についても考察を行ない、ホウ素上からロジウム上へフェニル基がトランスメタレーションにより移動してフェニル-ロジウム種を生成し、配位したエノンがフェニル-ロジウム結合に挿入して炭素-炭素結合が形成され、その後系中に存在するプロトン源によってプロトン化されて1,4付加体が生成し、ロジウム種が再生して触媒反応として進行することを明らかにした。

次に申請者は、有機ボロン酸エステルもエノンへのロジウム触媒不斉1,4付加反応に適用できることを見出した。有機ボロン酸エステルとして、アセチレン類とカテコールボランとのヒドロボレーションにより容易に合成できるアルケニルカテコールボランを用いて反応を行なったが、目的物の収率が低かったため反応条件を検討し、塩基としてトリエチルアミンを添加することにより収率が大幅に改善されることを見出した。種々の塩基類を検討したところトリエチルアミンが最も効果的であった。トリエチルアミン存在下、種々のアリール基をエノンに高収率で高エナンチオ選択的に導入することができた。

さらに申請者は有機ホウ素化合物を系中へ発生させて単離することなくエノンへの不斉1,4付加反応に用いる one pot synthesis の開発にも成功した。臭化アリールをリチオ化した後にトリメトキシボランとの反応により生成するリチウムアリールボレートを用いて検討を行ない、リチウムアリールボレートに対して1等量の水存在下、高収率、高エナンチオ選択的に目的の1,4付加体が得られることを見い出しており、本反応では水の添加量が収率に大きく影響し、過剰の水が存在すると収率が低下することも明らかにした。本方法を用いることにより、ボロン酸を用いたときにはエノンにまったく導入できなかった4-メトキシフェニル基も80%収率、98% ee エナンチオ選択性で導入でき、その他のアリール基においていずれの場合も高いエナンチオ選択性を保ったままボロン酸の系より高収率を達成した。また触媒量を3 mol%から0.1 mol%まで大幅に減じてもエナンチオ選択性を損なうことなく、高収率で1,4付加体を与えた。

最後に申請者はロジウム触媒によるボロン酸誘導体の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルへの不斉1,4付加が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした。直鎖状エステルの場合、そのエナンチオ選択性はエステル部分の立体的な高さに影響を受け、2-ヘキセン酸のメチルエステルでは89% ee エナンチオ選択性であったものが、より高い $t$ -ブチル基を有するエステルにすると96% ee エナンチオ選択性で1,4付加体を与えた。また環状エステルと直鎖状エステルとではその反応性が異なり、高収率を達成するためには前者ではボロン酸、後者ではリチウムボレートを用いる必要があることも見出した。

### 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、少量の不斉源より多量の光学活性化合物が得られることから、光学活性化合物の効率的な合成プロセスとして注目を集めている。炭素-炭素結合を高立体選択的に構築する反応は光学活性化合物の製造方法として有用であり、有機金属試薬を用いた不斉1,4付加反応が数多く報告されているが、その反応性、選択性、汎用性といった観点からすると非常に高効率な反応系の構築には至っていない。最近、ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸のエノンへの1,4付加反応が報告されており、この反応の不斉化が達成されれば光学活性化合物の効率的な供給方法の開発に大きく貢献することができる。申請者は論文の中で、ロジウム触媒による有機ボロン酸誘導体の高効率な不斉1,4付加反応の開発を目指し研究に着手している。

まず申請者は、ロジウム錯体触媒としてRh(acac)(CO)<sub>2</sub>-(S)-binapを用いて反応を検討したが、収率、選択性共に極度に低い結果しか得られなかったため、不斉誘起のために詳細な反応条件の検討を行なっている。シクロヘキセノンとフェニルボロン酸との不斉1,4付加反応において、ロジウム錯体としてRh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、不斉配位子として(S)-binapを用い、dioxane/H<sub>2</sub>O中100°Cの条件で反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見い出している。本反応には水が必須であり、水の存在しない条件では目的の反応は効率よく進行しない。反応温度は、収率に大きく影響し100°C以下の条件では収率が低下するが、エナンチオ選択性には影響を与えず40-120°Cの間で常に一定の値を示している。この反応条件下、種々のボロン酸を用いてアリール基、アルケニル基を高効率に環状エノンおよび直鎖状エノンのいずれにも導入することができ $\beta$ -置換ケトン類を高収率、高エナンチオ選択的に得ている。2つのロジウム錯体と(S)-binapとの反応をそれぞれ<sup>31</sup>P NMRにより観測し、Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>では単一の錯体Rh(acac)(binap)を生成するのに対し、Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>ではRh(acac)(binap)の他にもロジウム錯体が生成していることを明らかにしている。単一の錯体が生成するためにRh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-binap系では選択性が高く、Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>-binap系では複数のロジウム種が存在するために選択性が低いものと考察している。また、フェニルボロン酸エステルとシクロヘキセノンを用いて反応機構についても考察を行ない、ホウ素上からロジウム上へフェニル基がトランスメタレーションにより移動してフェニル-ロジウム種を生成し、配位したエノンがフェニル-ロジウム結合に挿入して炭素-炭素結合が形成され、その後系中に存在するプロトン源によってプロトン化されて1,4付加体が生成し、ロジウム種が再生して触媒反応として進行することを明らかにしている。

次に申請者は、有機ボロン酸エステルもエノンへのロジウム触媒不斉1,4付加反応に適用できることを見い出している。有機ボロン酸エステルとして、アセチレン類とカテコールボランとのヒドロボレーションにより容易に合成できるアルケニルカテコールボランを用いて反応を行なったが、目的物の収率が低かったため反応条件を検討し、塩基としてトリエチルアミンを添加することにより収率が大幅に改善されることを見い出している。種々の塩基類を検討したところトリエチルアミンが最も効果的であり、トリエチルアミン存在下、種々のアリール基をエノンに高収率で高エナンチオ選択的に導入している。

さらに申請者は有機ホウ素化合物を系中で発生させて単離することなくエノンへの不斉1, 4付加反応に用いる one pot synthesis の開発にも成功している。臭化アリールをリチオ化した後にトリメトキシボランとの反応により生成するリチウムアリールボレートを用いて検討を行ない、リチウムアリールボレートに対して1等量の水存在下、高収率、高エナンチオ選択的に目的の1, 4付加体が得られることを見い出しており、本反応では水の添加量が収率に大きく影響し、過剰量の水が存在すると収率が低下することも明らかにしている。本方法を用いることにより、ボロン酸を用いたときにはエノンにまったく導入できなかった4-メトキシフェニル基も80%収率、98% ee エナンチオ選択性で導入でき、その他のアリール基においていずれの場合も高いエナンチオ選択性を保ったままボロン酸の系より高収率を達成している。また触媒量を通常の3 mol%から0.1 mol%まで大幅に減じてもエナンチオ選択性を損なうことなく、高収率で1, 4付加体を与えている。

最後に申請者はロジウム触媒によるボロン酸誘導体の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルへの不斉1, 4付加が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを明らかにしている。直鎖状エステルの場合、そのエナンチオ選択性はエステル部分の立体的な嵩高さに影響を受け、2-ヘキセン酸のメチルエステルでは89% ee エナンチオ選択性であったものが、より嵩高い $t$ -ブチル基を有するエステルにすると96% ee エナンチオ選択性で1, 4付加体を与えている。また環状エステルと直鎖状エステルとではその反応性が異なり、高収率を達成するためには前者ではボロン酸、後者ではリチウムボレートを用いる必要があることも見い出している。

以上、本論文で申請者はロジウム-binap 錯体触媒を用いて、有機ボロン酸誘導体の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への高効率な不斉1, 4付加反応の開発に成功している。また有機ボロン酸を単離することなく不斉1, 4付加反応に応用する one pot synthesis の開発にも成功しており、合成化学上より有用な反応プロセスを提示している。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、これに関連した分野について諮問した結果、合格と認めた。