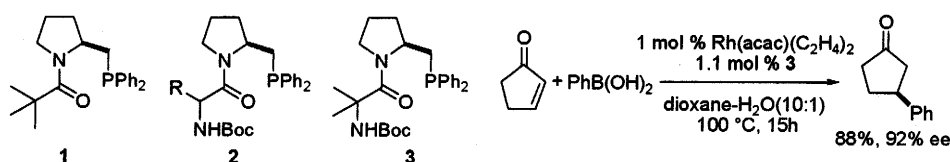


氏名	陳謙
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第586号
学位授与の日付	平成18年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	キラルアミドホスファンーロジウム触媒を用いたアリールボロン酸の5-置換或いは6-置換シクロヘキセノンへの触媒的不斉共役アリール化反応
論文調査委員	(主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

論文内容の要旨

分子触媒は、触媒のコアである遷移金属種ばかりでなく配位分子の構造によりその機能が大きく左右される。既に我々の研究室では、遷移金属に選択的に配位するリン原子とその他の金属に配位するアミドカルボニル酸素を併せ持つキラルアミドホスファンを設計・合成し、有機銅反応剤の不斉共役付加反応やイミンの不斉付加反応、アリールロジウム反応剤の不斉共役アリール化反応やイミンの不斉アリール化反応を達成してきた。本研究では、置換基を有するシクロヘキセノンに焦点を絞ってこのアミドホスファン配位子制御による不斉共役アリール化反応に挑戦した。その結果、種々の連結型アミドホスファン配位子がアリールロジウム反応剤の高選択的不斉共役付加反応を可能にすること、アミドホスファン配位子制御による面選択性が基質による規制を凌駕した面選択性を発揮することを見出した。更に、5-置換シクロヘキセノンや2, 5-ジ置換シクロヘキサノンの2段階不斉合成が達成できた。

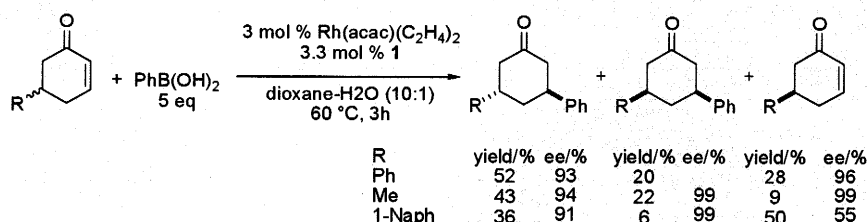
アミノ酸連結型アミドモノホスファンへの構造修飾 基本配位子1のアミド部位を種々のアミノ酸に変換した2は1と同様にシクロヘキセノン共役フェニル化し90%以上の不斉選択性で3-フェニルシクロヘキサノンを与えた。その一方で、シクロペンテノンの共役フェニル化では、1の83%eeに対して90%以上の不斉選択性を発揮する2が多く、中でも3は92%eeと高い不斉選択性を発揮した。これらの結果は、アミノ酸連結型アミドホスフィンの有効性を示すものである。



置換シクロヘキセノンへの不斉共役アリール化反応

1. 5-置換シクロヘキセノンの触媒的速度論分割

ロジウム-1錯体を用い、ラセミ体の5-置換シクロヘキセノンを低温で共役フェニル化すると、フェニル化はいずれも同じエナンチオ面から進行して *trans* 体及び *cis* 体を高い選択性で与えた。また、高い ee で5-置換シクロヘキセノンが回収され、速度論分割が可能であることを実証した。特筆すべきは、基質支配の *trans* 体が優先して生成するものの *cis* 体も高



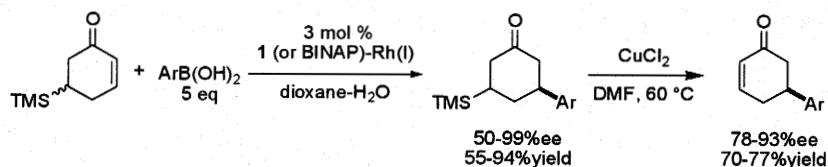
い不斉選択性で得られることであり、キラル触媒制御による面選択性の優先性を確認できた点である。

2. 5-アリアルシクロヘキサノンの不斉合成

キラル触媒制御による不斉選択性の有用性を実証する為に5-TMSシクロヘキサノンへの不斉共役アリール化、さらに酸化的脱ヒドロシリル化による5-アリアルシクロヘキサノンの不斉合成に挑戦した。ロジウム-1触媒による不斉アリール化は期待通りの比較的高い不斉選択性で進行し、生成したアリール体をCuCl₂酸化的脱ヒドロシリル化すると目的とする5-アリアルシクロヘキサノンが高い不斉選択性で得られた。BINAPをキラル配位子とすると不斉選択性は更に高く、実用レベルの不斉反応を達成できた。

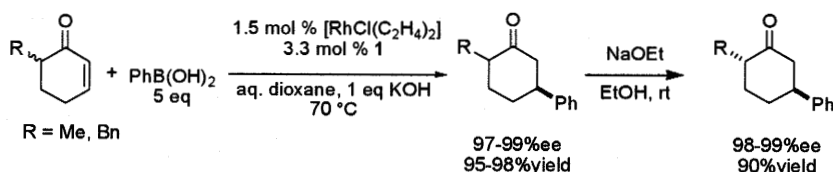
本方法は、触媒的速度論分割を遙かに凌ぐ効率の良い光学活性5-アリアルシクロヘキサノンの不斉合成法である。

ラセミのBINAPを配位子とすると *trans*-付加体が5-8:1の比率で圧倒的に優先して生成することから、基質支配の *trans*-付加選択性は貫徹している。



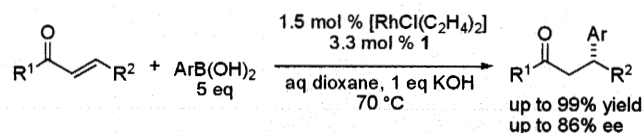
3. *trans*-5-アリアル-2-置換シクロヘキサノンの不斉合成

キラル触媒制御による優勢な面選択性は6-置換シクロヘキサノン類の不斉アリール付加反応でも見られた。ロジウム-1触媒を用いたラセミの6-メチルシクロヘキサノンの不斉共役フェニル化反応は、95%収率で *cis* 体と *trans* 体を等量で与えるが、それぞれ97%ee, 99%eeといずれも高い不斉選択性であった。混合物を塩基性条件下異性化すると熱力学的に安定な *trans*-2-メチル-5-フェニルシクロヘキサノンが90%収率、98%eeで得られた。種々の置換基を持つ6-置換シクロヘキサノンを用いた更なる一般化を遂行中である。



鎖状エノンへの不斉共役付加反応

環状エノンばかりでなく鎖状エノンの不斉共役アリール化も可能でアリール化体が75-99%収率、65-86%eeで得られた。



以上、本研究ではキラルアミドホスファンを配位子とする不斉共役アリール化反応の適応を拡大することができた。また、基質支配を凌駕するキラル触媒制御による面選択性を発見した。更に、速度論分割法を遙かに凌ぐ不斉合成法も確立した。

論文審査の結果の要旨

本研究では、置換基を有するシクロヘキサノンに焦点を絞ってアミドホスファン配位子制御による不斉共役アリール化反応に挑戦した。その結果、種々のアミノ酸連結型アミドホスファン配位子がアリールロジウム反応剤の高選択的不斉共役付加反応を可能にすること、アミドホスファン配位子制御による面選択性が基質による規制を凌駕した面選択性を発揮することを見出した。更に、5-置換シクロヘキサノンや2, 5-ジ置換シクロヘキサノンの2段階不斉合成を達成した。

1. アミノ酸連結型アミドモノホスファンを用いる不斉アリール化反応

アミノ酸連結型アミドモノホスファンをキラル配位子とするシクロヘキサノンのロジウム触媒不斉共役アリール化は、90

%以上の不斉選択性で3-アリールシクロヘキサノンを与えた。また、シクロペンテノンの不斉共役アリール化でも高い選択性を発揮し、対応する付加体が92%eeで得られた。これらの結果は、アミノ酸連結型アミドホスフィンの有効性を示すものである。

2. 置換シクロヘキサノンへの不斉共役アリール化反応

キラルアミドホスファン-ロジウム分子触媒による不斉共役アリール化反応が、ラセミ体の5位置換シクロヘキサノン類の速度論分割に有効であることを示した。

さらに、ラセミ体の5-TMSシクロヘキサノンへのキラルアミドホスファン-ロジウム分子触媒による不斉共役アリール化反応、引き続き酸化的脱TMSH反応により、対応する5位アリール置換シクロヘキサノン類が高い不斉収率、良好な化学収率で得られることを見つけた。ラセミ体の両エナンチオマーに対して、アリール化はいずれも同じエナンチオ面から進行して新たに生成した不斉炭素の絶対配置を同じくする *trans* 体及び *cis* 体を高い立体選択性で与えたことになる。特筆すべきは、6員環基質支配の *trans* 付加規制を凌駕するキラル触媒制御によるエナンチオ面選択性の優先性を実現できた点である。

3. *trans*-5-アリール-2-置換シクロヘキサノンの不斉合成

キラルアミドホスファン-ロジウム分子触媒によるエナンチオ面優先的不斉共役アリール化反応が、ラセミ体の6位置換シクロヘキサノン類への付加反応でも見られた。ラセミの6-メチルシクロヘキサノンへの不斉共役フェニル化反応は、95%収率で *cis* 体と *trans* 体を等量で与えた。それぞれ97%ee, 99%eeといずれも高い不斉選択性であった。混合物を塩基性条件下異性化すると熱力学的に安定な *trans*-2-メチル-5-フェニルシクロヘキサノンが90%収率、98%eeで得られた。種々の置換基を持つ6-置換シクロヘキサノンを用いて一般化も実現した。

以上本研究では、キラルアミドホスファン-ロジウム分子触媒による不斉共役アリール化反応を駆使して、置換シクロヘキサノン類を反応基質として、5位アリール置換シクロヘキサノン類及び *trans*-5-アリール-2-置換シクロヘキサノン類の不斉合成法を開拓した。

よって、本研究は有機合成化学に新しい知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成18年2月21日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。