

氏名	くりやま まさみ 栗山 正巳
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬博第532号
学位授与の日付	平成16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	キラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体を触媒とする不斉アリール化反応

論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 竹本 佳司

### 論文内容の要旨

効率の高い不斉触媒の発見と開発は有機合成化学上最も基礎的かつ重要な研究課題のひとつである。この課題への挑戦の一つとして、我々はキラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体を触媒とする不斉反応を検討してきた。本研究では、ロジウムと1からなる錯体がアリールボロン酸を用いた共役付加型不斉アリール化反応を効率高く触媒し、環状エノン一般に対して様々なアリール基を高収率、高立体選択的に導入できることを見いだした(図1)。またロジウム-1錯体の構造研究を行い、1がリン原子とカルボニル基の酸素原子によってロジウムに対して準安定二座配位子として機能していることを明らかにした。さらに、ロジウムと2からなる錯体がアリールボロキシンの用いたイミンの不斉アリール化反応において優れた不斉触媒として機能することを見出した(図2)。

Figure 1.

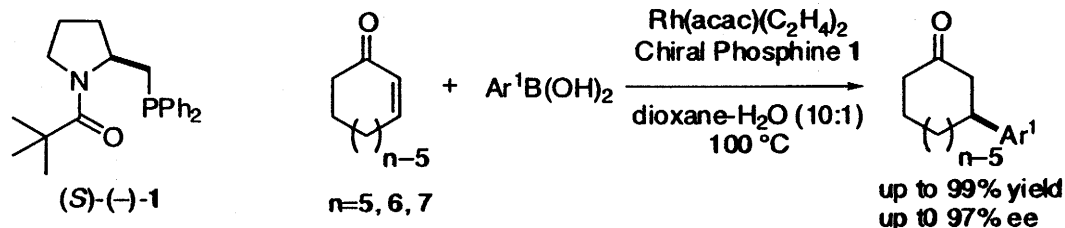
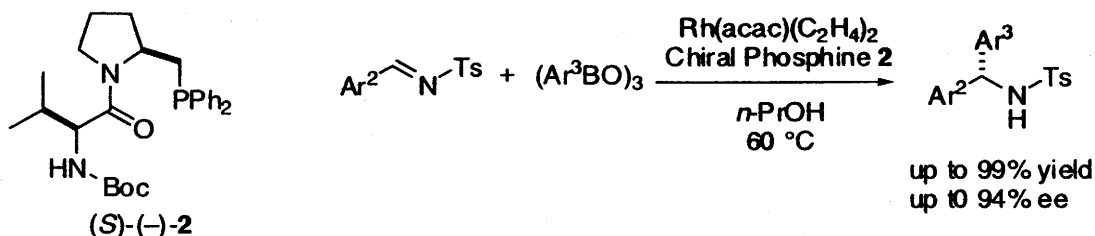


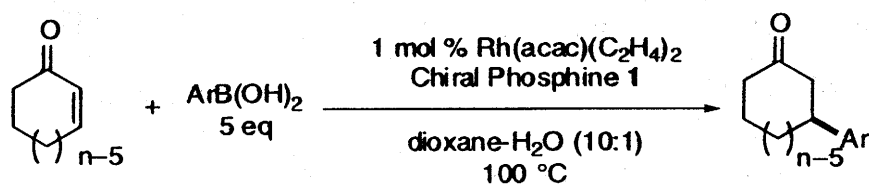
Figure 2.



環状エノンの共役付加型不斉アリール化反応 ロジウム-1錯体を用いて様々な環状エノンに対して反応を試みたところ、2-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、2-シクロヘプテンのいずれの環状エノンでも90-99%収率、83-97%eeで付加体が得られ、環状エノンへの付加について一般性があることがわかった。また、様々な置換基を持つアリールボロン酸を用いて2-シクロヘキセンに対して付加反応を行ったところ、4-メチルフェニルボロン酸や3-メトキシフェニルボロン酸といった電子供与性基を持つアリールボロン酸では反応は1時間で完結し、それぞれ92%ee、93%eeで付加体を与えた。電子求引性基を持つ3-クロロフェニルボロン酸でも反応は速やかに進行し、90%収率、91%eeと良好な結果を与えた。また、反応点の近傍に立体障害を持つ2-メチルフェニルボロン酸を用いた場合でも反応は阻害されるこ

となく1時間で定量的に進行し、91%eeと高い不斉収率を与えた。以上の結果から、芳香環上の電子供与性基、電子基引性基、立体障害の影響を受けることなく反応が定量的にかつ高立体選択的に進行することがわかった(図3)。

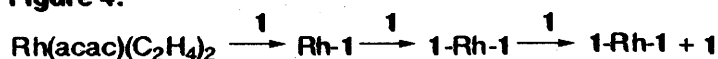
Figure 3.



Entry	Ar	n	Rh/Lig	time/h	yield/%	ee/%
1	Ph	6	1/1	1	99	97
2	Ph	5	1/1.3	6	90	83
3	Ph	7	1/1	24	95	91
4	4-MePh	6	1/1	1	99	92
5	3-MeOPh	6	1/1	1	99	93
6	3-ClPh	6	1/1	3	90	91
7	2-MePh	6	1/1	1	99	91

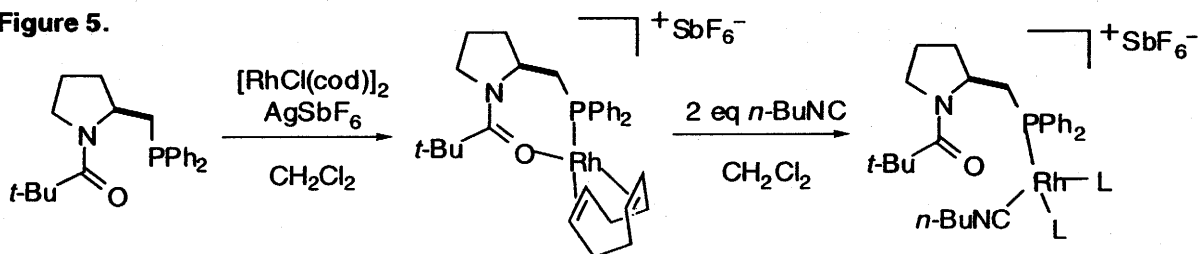
キラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体の構造研究 Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>と1から調製される錯体は、1の当量を増やしていくと図4のようにその組成が変化した。Rh(acac)(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>と1の比が1対1の時に最も良い収率と不斉収率を与えることから、1分子のRh(I)に1分子の1が配位した錯体が最も優れた不斉触媒として機能することが明らかとなった。

Figure 4.



カチオン錯体を[RhCl(cod)]<sub>2</sub>、1およびAgSbF<sub>6</sub>から合成し、この錯体のNMRスペクトル、IRスペクトルおよびX線結晶解析から、1はリン原子とカルボニル基の酸素原子によってロジウムに対して二座配位していることが明らかとなった。このとき、C=Oはロジウムに対して準安定な配位をし、他の配位子に対して容易にのロジウムの配位座を明け渡す(図5)。

Figure 5.



次に[RhCl(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>、1およびKOHから調製される中性錯体を用いて、1の挙動を調べたところ、準安定なC=Oのロジウムへの配位は中性錯体においても確認された(図6)。中性錯体においては、C=Oのロジウムへの配位はカチオン錯体の時に比べて弱いことも明らかとなった。この中性錯体を用いてシクロヘキセノンへのフェニルボロン酸の不斉共役付加反応を行うと、付加体を99%収率、94%eeで与えた。

一方、カルボニル基とリン原子が反対の方向を向いており、C=Oがロジウムに配位できないアミドモノホスフィン3、4を用いてシクロペンテノンに対して不斉共役反応を行ったところ、どちらを用いた場合でも反応はほとんど進行せず得られた付加体はラセミであった(図7)。これらの結果からC=Oが配位することで電子を供与し、ロジウムを活性化することが反応促進に重要であることが明らかとなった。

Figure 6.

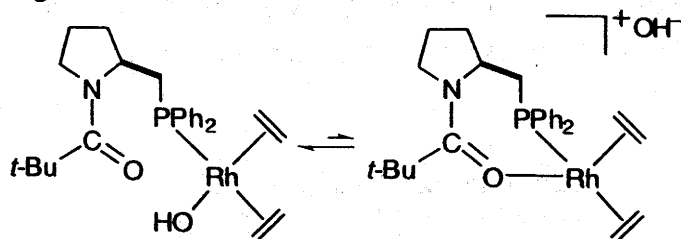
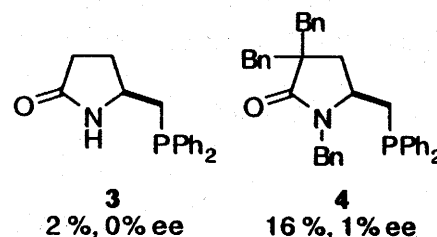
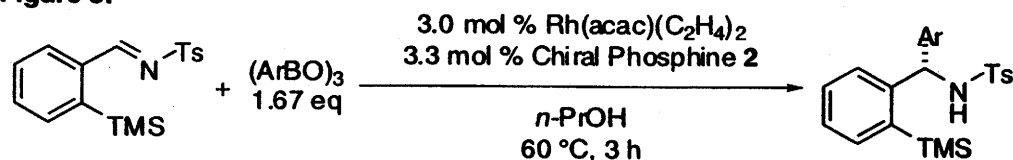


Figure 7.



イミンの不斉アリール化反応：ロジウム-2錯体を用い、オルト位にTMS基をもつトシルイミンへのフェニルポロキシンの不斉付加反応を試みたところ付加体を95%収率、80%eeで得た。置換基を持つアリールポロキシシンを用いて付加反応を行ったところ4-ビフェニルポロキシンのように4位に置換基を持つ場合、不斉収率が大きく向上し90%eeで付加体を与えた。また、3-メトキシフェニルポロキシシンといった3位に電子供与性基を持つアリールポロキシシンでも付加体が87%収率、90%eeで得られた。3位に電子求引性基を持つ3-クロロフェニルポロキシシンでも反応は速やかに進行し、99%収率、94%eeと良好な結果を与えた。以上の結果から、置換基を持つアリールポロキシシンが不斉収率を向上させること、電子供与性基、電子求引性基の影響を受けることなく、反応が高収率かつ高立体選択的に進行することが明らかとなった(図8)。

Figure 8.



Entry	Ar	yield/%	ee/%
1	4-PhPh	98	90
2	3-MeOPh	87	90
3	3-ClPh	99	94
4	Ph	95	80

以上、本研究ではロジウム-1錯体がアリールポロキシシンを用いた共役付加型不斉アリール化反応を効率高く触媒することを見出した。また、ロジウム-1錯体の構造研究を行い、1の準安定二座配位子としての機能を明らかとした。さらに、ロジウム-2錯体がアリールポロキシシンを用いたイミンの不斉アリール化反応において優れた不斉触媒として機能することを見出した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文題目は「キラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体を触媒とする不斉アリール化反応」であり、キラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体触媒を用いる環状エノンの不斉アリール化反応の開拓、その触媒系の機能解析、および、アミノ酸連結型アミドモノホスフィン-ロジウム錯体を触媒とするイミンの不斉アリール化反応の開発の経緯が纏められたものである。

触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発は、光学活性体の合成における必須の課題である。とりわけ、遷移金属触媒による有機金属試薬を用いた不斉反応の発見および開発は重要である。本研究ではアミドモノホスフィンが、ロジウム触媒によるエノンの共役付加型不斉アリール化反応において優れた不斉配位子として機能し、高い反応促進能および不斉誘起能を持つことを発見した。これを端緒として触媒系の機能解析を行い反応促進と不斉誘起の要因を明らかとし、得られた知見を基に新規アミノ酸連結型アミドモノホスフィンを設計および合成して不斉アリール化反応の開発にも成功した。

#### 1. アミドモノホスフィン-ロジウム触媒による共役付加型不斉アリール化反応

ロジウム触媒による不斉アリール化反応における優れた不斉配位子はビスホスフィンリガンドであるBINAPのみが報告

されていたが、著者はモノホフィンであるアミドモノホスフィンがこの反応系において有用な不斉配位子であることを発見した。過去にはキラルモノホスフィンが反応を触媒することがなく不斉誘起も見られないことが報告されており、この発見は大変興味深い。このキラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体触媒を用いると環状エノン一般に対して様々な置換基をもつアリール基を高収率、高立体選択的に導入することが可能であり、例えばシクロヘキセノンを基質としフェニルボロン酸を用いると、99%収率、97%eeで付加体を与えた。このときキラルアミドモノホスフィンのリン原子とアミドカルボニル酸素原子が同じ方向を向いていることが反応促進および不斉誘起に必須であることも見出され、この発見は触媒系の機能解析研究のきっかけおよび手がかりとなった。

## 2. アミドモノホスフィン-ロジウム錯体の構造研究

アミドモノホスフィン-ロジウム錯体の組成が1対1の時、ロジウム1分子に対してアミドモノホスフィンが1分子配位した錯体が単一で存在し、その錯体が最も優れた不斉触媒として機能することを<sup>31</sup>P-NMRを駆使して明らかとした。さらにこの情報を基盤として、1対1アミドモノホスフィン-ロジウム錯体におけるアミドモノホスフィンの機能解析を様々なロジウム種を用いて系統的に行った。まず最初にカチオン錯体を用いるアミドカルボニルの明瞭な挙動評価を可能にし、X線結晶構造解析もあわせて活用してカチオン錯体においてはアミドモノホスフィンが二座配位型 Hemilabile Ligand として機能していることを明らかとした。また、実際の反応系である中性錯体での機能評価も行い、リン原子とアミドカルボニル酸素原子がロジウムに配位して初めて反応促進および不斉誘起が発現することを示した。さらに、これらの錯体の構造研究から得られた情報を基に、不斉誘起のメカニズムの理解を可能とした。

## 3. アミドモノホスフィン-ロジウム触媒によるイミンの不斉アリール化反応

錯体の構造研究による知見をもとにして新規アミノ酸連結型アミドモノホスフィンを設計および合成し、ロジウム触媒による有機ホウ素試薬を用いたイミンの不斉アリール化反応の開発に成功した。特にオルト位に嵩高い置換基を持つトシルイミンに対して置換基を持つアリールボロキシシンを用いると、付加体を最高で99%収率、94%eeで与えた。これまでに取り扱いが容易で、しかも有害な副生成物を生じることがない有機ホウ素試薬を用いたイミンの不斉アリール化反応は報告されておらず、新規性の高い優れた反応開発に成功した。

以上本研究では、キラルアミドモノホスフィン-ロジウム錯体が、共役付加型不斉アリール化反応の優れた不斉触媒として機能することを見出した。またその触媒系の機能解析を詳細に行い、キラルアミドモノホスフィンが準安定二座配位子、即ち Hemilabile Ligand として機能していることを明らかとした。さらに、この知見を基にアミノ酸連結型アミドモノホスフィンを設計および合成し、アミノ酸連結型アミドモノホスフィン-ロジウム錯体を触媒とするイミンの不斉アリール化反応の開発に成功した。

よって、本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な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16年2月25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。