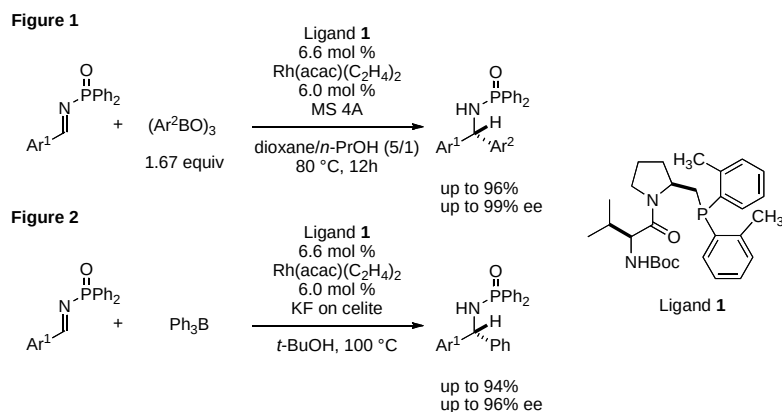


(論文内容の要旨)

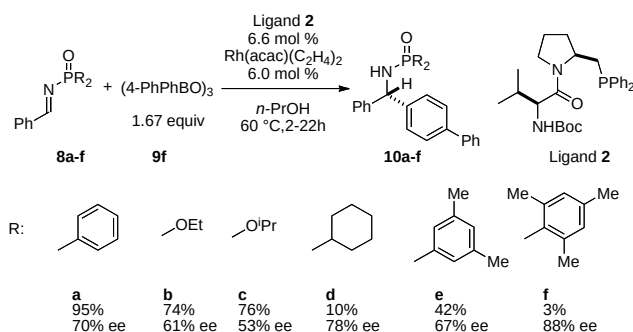
効率の高い不斉触媒の発見と開発は有機合成化学上最も基礎的かつ重要な研究課題のひとつである。本研究では、ジフェニルホスフィノ基を立体化学修飾した新しいキラルアミドモノホスファン **1** を設計、合成し、ロジウムと **1** からなる錯体がアリールボロキシンをを用いたホスフィノイルイミンへの不斉アリール化反応を効率高く触媒し、様々なアリール基を高収率、高立体選択的に導入できることを見いだした (Figure 1)。本基質の利点は、アリール化生成物からホスフィノイル基を容易に除去できるので、光学活性ビアリールメチルアミンへの誘導が極めて容易に行える点にある。さらに、ロジウムと **1** からなる錯体をこれまでに例のないトリフェニルボランをアリール化剤として用いたイミンへの不斉アリール化反応に適用し、高収率かつ高選択的に付加体を得ることに成功した (Figure 2)。また、X線構造解析を駆使してロジウム-リガンド錯体の構造研究を行い、リガンドリン原子上フェニル基オルト位のメチル置換基が立体制御因子として機能していることを明らかにした。



1. *N*-Boc-L-Valine 連結型キラルアミドモノホスファン-ロジウム (I) 触媒を用いたアリールボロキシンの *N*-ホスフィノイルイミンへの不斉付加反応

ジフェニルホスフィノイルベンズアルドイミン **8a** を基質として、*N*-トシルイミンの反応で最も良い結果を与えた条件下、反応を行なった。6 mol %ロジウム-**2** 触媒存在下、プロパノール中 60 °C で 3 時間反応させると、95% 収率、70% ee で付加体 **10a** が得られた (Table 1)。不斉収率の向上を目指し、イミンのリン原子上の置換基の検討を行なったところ、リン上の置換

Table 1. Screening of P-Substituents

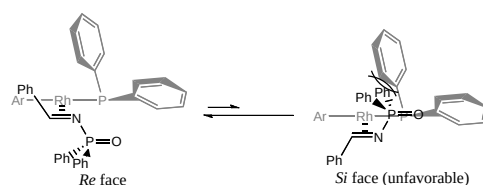


基が嵩高くなると選択性が向上するものの、収率が低下することが分かった。これらの中ではフェニル基を有するイミン **8a** が最もバランスの良い収率と選択性にて生成物を与えた。

2. キラルアミドモノホスファンリガンドの設計と合成

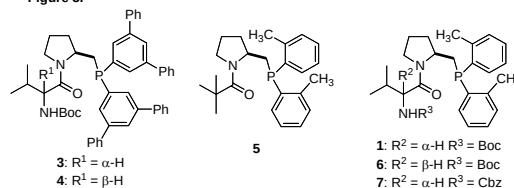
本反応の立体識別モデルを Scheme 1 に示す。イミンがリガンドリン原子上のフェニル基との立体反発を避けるように *Re* face からロジウムに接近する。この作業仮説に従えば、リガンドリン原子上のフェニル基を嵩高くすると、イミンのホスフィノイル基との立体反発が増大し、より高い不斉

Scheme 1.



誘起が期待できる。そこで、3,5-ジフェニル(**3** and **4**)、および2-メチル置換アミドモノホスファン(**1**, **5**, **6** and **7**)を設計、合成した (Figure 3)。

Figure 3.



3. α-トルイル基を有するキラルアミドモノホスファン

スファン-ロジウム触媒によるアリールボロキシンの *N*-ホスフィノイルイミンへの高選択的不斉付加反応

反応条件を種々検討した結果、6 mol %のキラルアミドモノホスファン配位子 **1**-ロジウム触媒、モレキュラーシーブス 4A 存在下、ビフェニルボロキシン **9f** とホスフィノイルイミンを含む dioxane/*n*-PrOH 混合溶媒を 80°C に加熱すると反応はすみやかに進行し、最良の結果が得られることが分かった。

次に、アミドモノホスファン **1**-ロジウム錯体を用いて様々なホスフィノイルイミン **11** 及びアリールボロキシン **9** に対して反応を試みた。4-メチル、4-メトキシといった電子供与性基を持つアリールボロキシンでは、それぞれ 98% ee で付加体を与えた (Table 2, entries 1 and 2)。

電子求引性基を持つ 4-クロロフェニルボロキシンや嵩高いビフェニルボロキシンでも、それぞれ 98% ee と良好な結果を与えた (entries 4 and 5)。以上より本反応は、ボロキシンのアリール基上置換基による電子供与性、電子求引性、立体障害の影響を受けることなく、高立体選択的に進行することが分かった。また、イミンに対する一般性を検討した結果、様々な置換基を持つアリールイミン **11** に対して、良好な収率、不斉収率で進行することが分かった (entries 6-14)。しかしながら、4-メトキシフェニルイミン **11i** を用いる反応は低収率にとどまった (entry 15)。

4. キラルアミドモノホスファン-ロジウム触媒によるトリフェニルボランの *N*-ホスフィノイルイミンへの不斉フェニル化反応

市販のトリフェニルボランをロジウム触媒による *N*-ホスフィノイルイミンへの不斉付加反応に適用した。セライト担持フッ化カリウムを添加剤として用いると、様々な置換基を持つイミンに対して一般性高く、高収率かつ高選択的にフェニル付加が進行することを見いだした (Table 3)。特にアリールボロキシンを用いる反応では低収率にとどまった 4-メトキシフェニルイミン **11i** への付加でも 91% 収率、93% ee と、高収率かつ高選択的に付加体を与える点は特筆に値する (Table 3, entry 6)。

Table 2

Table 2		Ligand 1.6.6 mol % Rh(acac)(C ₂ H ₄) ₂ 6.0 mol % MS 4A dioxane/ <i>n</i> -PrOH (5/1) 80 °C, 12 h		
		1.67 equiv		
entry	Ar ¹	Ar ²	yield (%)	ee (%)
1	Ph(11a)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9b)	96(12ab)	98
2	Ph(11a)	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ (9c)	92(12ac)	98
3	Ph(11a)	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ (9d)	88(12ad)	95
4	Ph(11a)	4-ClC ₆ H ₄ (9e)	90(12ae)	98
5	Ph(11a)	4-PhC ₆ H ₄ (9f)	93(12af)	98
6	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (11b)	4-PhC ₆ H ₄ (9f)	93(12bf)	99
7	2-CH ₃ C ₆ H ₄ (11c)	Ph(9a)	86(12ca)	94
8	2-CH ₃ C ₆ H ₄ (11c)	4-PhC ₆ H ₄ (9f)	95(12cf)	95
9	4-ClC ₆ H ₄ (11d)	Ph(9a)	80(12da)	92
10	4-ClC ₆ H ₄ (11d)	4-PhC ₆ H ₄ (9f)	85(12df)	96
11	4-CF ₃ C ₆ H ₄ (11e)	4-PhC ₆ H ₄ (9f)	83(12ef)	90
12	1-Naph(11f)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9b)	76(12fb)	86
13	2-Naph(11g)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9b)	92(12gb)	97
14	1-furyl(11h)	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (9b)	84(12hb)	92
15	4-MeOC ₆ H ₄ (11i)	Ph(9a)	<10(12ia)	

Table 3.

		Ligand 1 6.6 mol % Rh(acac)(C ₂ H ₄) ₂ 6.0 mol % KF on celite	
11	13	1.67 equiv	14
entry	Ar ¹	yield (%)	ee (%)
1	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (11b)	92	93
2	3-CH ₃ C ₆ H ₄ (11j)	92	96
3	2-CH ₃ C ₆ H ₄ (11c)	86	90
4	4-ClC ₆ H ₄ (11d)	91	92
5	2-ClC ₆ H ₄ (11k)	84	93
6	4-MeOC ₆ H ₄ (11i)	91	93
7	2-Naph(11g)	94	90
8	1-furyl(11h)	86	91

以上、本研究では新規キラルアミドモノホスファン **1** を設計、合成し、ロジウムと **1** からなる錯体がアリールボロキシンを用いたホスフィノイルイミンへの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、これまでに例のないトリフェニルボランをアリール化剤として用いるイミンへの不斉アリール化反応に適用し、高収率かつ高選択的に付加体を得ることに成功した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文題目は「amidomonophosphane-rhodium(I) complex catalyzed asymmetric arylation of *N*-phosphinoylimine」であり、キラルアミドモノホスファン-ロジウム錯体触媒を用いるホスフィノイルイミンへ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、ジフェニルホスフィノ基のフェニル基にオルトメチルを導入して立体化学修飾した新しいキラルアミドモノホスファンを設計、合成し、そのロジウム錯体がアリールボロキシンをを用いたホスフィノイルイミンへの不斉アリール化反応を効率高く触媒し、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。本基質の利点は、アリール化生成物からホスフィノイル基を容易に除去できるので、光学活性ビアリールメチルアミンへの誘導が極めて容易に行える点にある。本反応の成功には、系中に存在する水を徹底的に排除することが必須であることも見つけた。水の発生のないアリール基源としてトリフェニルボランをアリール化剤として用いた不斉アリール化反応に展開した。ロジウム錯体触媒によるイミンのアリール化反応は、これまでに開発例がない。高収率かつ高選択的に付加体を得られた。また、X線構造解析を駆使してロジウム-リガンド錯体の構造研究を行い、リガンドリン原子上フェニル基オルト位のメチル置換基が立体制御因子として機能していることを明らかにした。

1. オルトメチル基を有するキラルアミドモノホスファン-ロジウム触媒によるアリールボロキシンの *N*-ホスフィノイルイミンへの高選択的不斉付加反応

アミドモノホスフィン-ロジウム錯体のX線結晶構造解析による知見をもとにして、反応遷移状態モデルの提案を行い、ジフェニルホスフィノ基を立体化学修飾した新しいキラルアミドモノホスファンリガンドを設計、合成した。反応条件を種々検討した結果、6 mol %のキラルアミドモノホスファン配位子-ロジウム触媒、モレキュラーシーブス 4A 存在下、アリールボロキシンのホスフィノイルイミンを含む dioxane/*n*-PrOH 混合溶媒を 80°C に加熱すると反応はすみやかに進行し、最良の結果が得られることが分かった。また、様々な置換基を持つアリールイミンに対して、良好な収率、不斉収率で進行することが分かった、付加体を最高で 96% 収率、99% ee で与えた。

2. キラルアミドモノホスファン-ロジウム触媒によるトリフェニルボランの *N*-ホスフィノイルイミンへの不斉フェニル化反応

市販のトリフェニルボランをロジウム触媒による *N*-ホスフィノイルイミンへの不斉付加反応に適用した。セライト担持フッ化カリウムを添加剤として用いると、様々な置換基を持つイミンに対して一般性高く、高収率かつ高選択的にフェニル付加が進行することを見いだした。特にアリールボロキシンをを用いる反応では低収率にとどまった 4-メトキシフェニルイミンへの付加でも 91% 収率、93% ee と、高収率かつ高選択的に付加体を与えた。

以上、本研究では新規キラルアミドモノホスファンを設計、合成し、そのロジウム錯体がアリールボロキシンをを用いたホスフィノイルイミンへの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。反応系中の水の排除が反応を進行させる秘訣である。従って、水の発

生しないアリール化剤として、これまでに例のないトリフェニルボランを用いるイミンへの不斉アリール化反応に適用し、高収率かつ高選択的に付加体を得ることに成功した。

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、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21年2月23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。