

学 位 論 文 題 名

Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids
to α , β -Unsaturated, Esters and Amides Catalyzed
by Rhodium-BINAP Complexes

(ロジウム-BINAP 錯体により触媒される α , β -不飽和エステル、
アミドに対するアリールボロン酸の不斉1,4-付加反応)

学位論文内容の要旨

医薬・農薬などに用いられる生理活性物質やその他の機能性物質・材料の合成において炭素-炭素結合形成反応と不斉炭素の立体制御技術は重要な研究課題である。不斉合成における初期の研究では基質自体に不斉源を持たせるか、反応剤の不斉によって生成物の立体を制御するものが主流であったが、これらは基質と当量の不斉源を必要とするため実用的ではなかった。近年、遷移金属錯体触媒と不斉配位子とを組み合わせることにより触媒量の不斉源で様々な反応が不斉反応へ展開できることが明らかになり、工業的にも利用可能な実用的不斉触媒反応が開発されつつある。

本研究はロジウム-BINAP 錯体触媒を用いるアリールボロン酸の α , β -不飽和エステル、アミドへの不斉 1,4-付加反応に関するものである。マイケル受容体として優れた α , β -不飽和ケトンへの不斉付加反応についてはこれまで多くの報告があるが、反応性の劣る α , β -不飽和エステル、アミド化合物に関しては収率および不斉収率の面で満足いく例は少ない。本研究ではこれらのエステル、アミド化合物への不斉 1,4-付加反応を高収率、高エナンチオ選択的に進行させることを目的として研究を行った。

序論では本研究の背景と目的について述べた。

第一章では、ロジウム-BINAP 錯体を触媒として用いるアリールボロン酸の α , β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応について述べた。 α , β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応は有機銅試薬を用いて行われることが一般的である。多くの場合基質と当量の不斉源が必要であり、また触媒反応においても無水溶媒中低温で行わなければならないなど工業的に利用することは一般に難しい。また、これらの反応は sp^3 炭素には有効であるが、 sp^2 炭素の導入には利用できないなどの問題点もある。従って、本研究ではロジウム触媒を用いるアリールボロン酸

の α, β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応について検討を行った。ロジウム前駆体並びに不斉配位子の検討により、エステルへの付加反応に高い活性を示す触媒系を見出すことに成功した。また、種々の α, β -不飽和エステルおよびアリールボロン酸誘導体についても検討を行い、反応の適用限界についても明らかにした。更に反応の触媒サイクルに関する調査を行った結果、トランスメタル化反応により生成したアリール-ロジウム種が反応の鍵中間体であることを見出し、生成物の絶対配置の決定をもとにして不斉発現の機構について考察を行った。

第二章では、ロジウム-BINAP 錯体を触媒とするアリールボロン酸の α, β -不飽和アミドへの不斉 1,4-付加反応について述べた。 α, β -不飽和アミドは共役付加反応に対する反応性が低いことから不斉反応に関する研究は極めて少ない。 α, β -不飽和エステルに用いた最適条件では、不斉 1,4-付加反応は高エナンチオ選択的に進行するものの、中程度の収率でしか対応する付加体は得られなかった。検討の結果、触媒量の酸の添加が著しく反応を阻害すること、逆に触媒量の無機塩基の添加により反応が加速されることを見出し、少量の塩基存在下反応を行うとにより不飽和アミドへの不斉付加反応を高収率、高エナンチオ選択的に行うことに成功した。また、これらの最適条件を用いて種々の α, β -不飽和アミドおよびアリールボロン酸の付加について検討を行い、反応の一般性と適用限界を明らかにした。

第三章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の α, β -不飽和エステル、アミドへの不斉 1,4-付加反応における不斉配位子の効果について述べた。一般に、配位子の電子状態や立体的要因が反応速度に影響を与えることから、効率的配位子開発が近年盛んに研究されている。本研究では種々の電子状態を持つ新規な BINAP 誘導体の合成を行い、BINAP 誘導体のリン原子上の電子状態が反応に与える影響について検討した。 α, β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応においてその効果が顕著であり、リン原子上の電子密度が低い配位子を用いたときに収率が向上することを見出した。これらの反応では C-C 二重結合が C-Rh 結合に挿入する段階が律速と考えられ、ロジウム原子上の電子密度が低いとき反応は速くなると考えられる。従って、電子非供与性 BINAP 配位子が有利であると結論した。事実、100 °C で行っていた不飽和エステルへの付加反応を 35 °C で 6 時間以内に完結させることに成功した。しかし、 α, β -不飽和アミドへの不斉 1,4-付加反応においては、リン原子上の電子密度と反応速度に明確な相関関係は認められなかった。これらの配位子効果について考察を行った。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 徳 田 昌 生

副 査 教 授 原 正 治

学 位 論 文 題 名

Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α , β -Unsaturated, Esters and Amides Catalyzed by Rhodium-BINAP Complexes

(ロジウム-BINAP 錯体により触媒される α , β -不飽和エステル、
アミドに対するアリールボロン酸の不斉1,4-付加反応)

医薬・農薬などに用いられる生理活性物質やその他の機能性物質・材料の合成において炭素-炭素結合形成反応と不斉炭素の立体制御技術は重要な研究課題である。不斉合成における初期の研究では基質自体に不斉源を持たせるか、反応剤の不斉によって生成物の立体を制御する方法が主流であったが、これらは基質と当量の不斉源を必要とするため実用的でない。近年、遷移金属錯体触媒と不斉配位子とを組み合わせることにより触媒量の不斉源で様々な反応が不斉反応へ展開できることが明らかになり、工業的にも利用可能な実用的不斉触媒反応が開発されつつある。本論文において著者は、ロジウム-BINAP 錯体触媒を用いるアリールボロン酸の α , β -不飽和エステル、アミドへの不斉 1,4-付加反応について調査を行っている。マイケル受容体として優れた α , β -不飽和ケトンへの不斉付加反応についてはこれまで多くの報告があるが、反応性の劣る α , β -不飽和エステル、アミド化合物に関しては収率および不斉収率の面で満足いく例は少ない。著者は触媒系の精査により、これらのエステル、アミド化合物への不斉 1,4-付加反応を高収率、高エナンチオ選択的に進行させることに成功している。

α , β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応は従来有機銅試薬を用いて行われてきた。多くの場合基質と当量の不斉源が必要であり、また触媒反応においても無水溶媒中低温で行わなければならないなど工業的に利用することは一般に難しい。また、これらの反応は sp^3 炭素には有効であるが、 sp^2 炭素の導入には利用できない。著者はこれらの問題の克服と工業的にも実施可能な触媒反応の開発を目的として、ロジウム-キラルホスフィン錯体を用いるアリールボロン

酸の α,β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応について検討を行っている。ロジウム前駆体並びに不斉配位子の検討により、エステルへの付加反応に高い活性を示す触媒系を見出すことに成功した。また、種々の α,β -不飽和エステルおよびアリールボロン酸誘導体についても検討を行い、反応の適用限界についても明らかにしている。さらに反応の触媒サイクルに関する調査を行った結果、トランスメタル化反応により生成したアリール-ロジウム種が反応の鍵中間体であることを見出し、生成物の絶対配置の決定をもとにして不斉発現の機構を提案している。

α,β -不飽和アミドは共役付加反応に対する反応性が低いことから不斉反応に関する研究は極めて少ない。事実、 α,β -不飽和エステルに用いた最適条件はエナンチオ選択的であるが、反応収率は中程度であり実用的ではない。触媒系をさらに検討した結果、触媒量の酸の添加が著しく反応を阻害すること、逆に触媒量の無機塩基の添加により反応が加速されることを見出し、少量の塩基存在下反応を行うとにより不飽和アミドへの不斉付加反応を高収率、高エナンチオ選択的に行うことに成功した。また、これらの最適条件を用いて種々の α,β -不飽和アミドおよびアリールボロン酸の付加について検討を行い、反応の一般性と適用限界を明らかにしている。

近年キラルホスフィンを含む配位子開発が盛んに行われており、配位子の電子状態や立体的要因が反応速度や選択性に大きく影響することが明らかにされている。著者はこれらの触媒系の展開を目的として、種々の電子状態を持つ新規な BINAP 誘導体の合成と BINAP 誘導体のリン原子上の電子状態が反応に与える影響について調査を行っている。 α,β -不飽和エステルへの不斉 1,4-付加反応においてその効果が顕著であり、リン原子上の電子密度が低い配位子を用いたときに収率が向上することを見出した。これらの反応では C-C 二重結合が C-Rh 結合に挿入する段階が律速と考えられ、ロジウム原子上の電子密度が低いとき反応は速くなると考えられる。従って、電子非供与性 BINAP 配位子が有利であると結論した。事実、100 °C で行っていた不飽和エステルへの付加反応を 35 °C で 6 時間以内に完結させることに成功した。

これを要するに著者は、医薬、農薬合成で重要なキラル分子のエナンチオ選択的合成を遷移金属触媒反応を用いて達成したものであり、有機合成化学、有機金属化学、触媒化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。