

学位論文題名

Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Imines

(α , β -不飽和カルボニル化合物およびイミンに対する
アリールボロン酸のロジウム触媒付加反応)

学位論文内容の要旨

共役付加反応による炭素-炭素結合形成およびこれにより新たに生じる不斉炭素の立体制御は有機合成化学に幅広く応用可能な研究課題である。これまで、銅触媒を用いる有機リチウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム試薬の共役付加反応が研究されてきたが、これらの手法により sp^2 炭素をエナンチオ選択的に導入することは一般に困難である。近年開発されたロジウム触媒を用いるアリールボロン酸やアルケニルボロン酸の共役付加反応は sp^2 炭素の導入法として有効であり、また高エナンチオ選択的に進行することから数多くの研究が精力的に行われている。

本研究は、ロジウム触媒を用いる有機ホウ素化合物の α,β -不飽和カルボニル化合物やイミン類への付加反応をまとめたものである。これらの反応はこれまで 80~100 °C の比較的高温下で行われてきたため、しばしば炭素源であるホウ素化合物の加水分解による収率の低下が問題となることが多かった。本研究は、穏和な条件下での実用的付加反応を実現するために新たな触媒系の開発を目指して行われた。

第一章では、本研究に至る背景と周辺反応について解説した。

第二章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の α,β -不飽和カルボニル化合物への水中付加反応について述べた。近年、安全性や価格、反応後における生成物や触媒の分離の容易性から水中反応が注目を集めている。ボロン酸は水に対する耐性に優れていることから水中反応への移行が容易であり、すでに触媒的ピアリール合成などが達成されている。反応を精査した結果、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ を用いると従来の 30 分の 1 の触媒量 (0.1 mol%) で反応が進行することを見い出した。また、触媒を水溶性の β -シクロデキストリン (β -CD) に包摂させた $2\beta\text{-CD-}[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ が水中反応を最も効率的に触媒することも明らかにした。

第三章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の 1,4-付加反応における配位子と塩基の効果について述べた。本反応は不斉反応への展開が速やかに行われたために、反応条件の詳細な検討がなされてこなかった。今回、新規触媒系の開発をにらんで配位子や添加物の影響を検討したところ、ヒドロキシルと 1,5-シクロオクタジエン配位子を有する $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ がホスフィン錯体より高い触媒活性を示すことを見い出した。無機塩基を添加することで、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ から $\text{Rh}(\text{OH})$ 錯体を系中で発生させることもできる。塩基の添加には大きな加速効果があり、水酸化カリウムの存在下反応を行うと 0 °C で定量的な収率が得られた。

第四章では、カチオン性の不斉触媒 $[\text{Rh}((R)\text{-binap})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ を用いるアリールボロン酸の α,β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応について述べた。従来用いられてきた $\text{Rh}(\text{acac})/\text{BINAP}$ 錯体は触媒活性が低いために長時間高温で過熱する必要があった。このため競合するボロン酸の加水分解により収率が低下することが多く、2~5 当量のボロン酸が用いられている。条件検討の結果、トリエチルアミンを塩基としてカチオン性錯体 $[\text{Rh}((R)\text{-binap})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ を用いると、室温から 50 °C で反応が進行し、高収率、高エナンチオ選択性が達成できることを見い出した。また低温で反応が進行するために、比較的加水分解に敏感なボロン酸に対しても 1.5 当量の添加で定量的な収率が得られた。

第五章では、BINOL と第 2 級アミンから合成されるホスホロアミダイトを配位子として用いる不斉共役付加反応について述べた。第四章では BINAP とその誘導体が効果的な不斉環境を形成することを述べたが、BINAP 誘導体の合成は多段階を要する。一方、ホスホロアミダイトは合成が簡便であり、反応基質に対する触媒の不斉環境を調和させることが容易である。種々の誘導体を合成し検討した結果、ジエチルアミン部位を有するホスホロアロダイトが環状エノンに対して高いエナンチオ選択性を示すことを明かにした。

第六章では、カチオン性のロジウム触媒を用いるイミン類へのアリールボロン酸の付加反応について述べた。カチオン性のロジウム錯体とトリエチルアミンを用いる触媒系により室温から 50 °C 程度で効率的に付加反応が進行することを見い出した。ロジウム触媒を用いるイミン類への触媒的不斉付加反応はスズ試薬を用いて以前行われているが、本研究ではボロン酸を用いる不斉付加反応について調査した。BINAP 錯体はイミン類に有効ではなく、光学収率は中程度であった。第五章で述べたホスホロアミダイトを用いることで、最高 95% ee を達成した。ホスホロアミダイトにより形成される不斉環境は BINAP よりも広いため、比較的立体障害の大きなイミン類で高いエナンチオ選択性が得られる。

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

Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Imines

(α , β -不飽和カルボニル化合物およびイミンに対する
アリールボロン酸のロジウム触媒付加反応)

共役付加反応による炭素-炭素結合形成およびこれにより新たに生じる不斉炭素の立体制御は有機合成化学に幅広く応用可能な研究課題である。これまで、銅触媒を用いる有機リチウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム試薬の共役付加反応が広範に研究されてきたが、これらの手法により sp^2 炭素をエナンチオ選択的に導入ことは一般に困難である。近年開発されたロジウム触媒を用いるアリールボロン酸やアルケニルボロン酸の共役付加反応は sp^2 炭素の導入法として極めて有効であり、また高エナンチオ選択的に進行することから数多くの研究が精力的に行われている。本論文は、これらロジウム触媒を用いる有機ホウ素化合物の α,β -不飽和カルボニル化合物やイミン類への付加反応をまとめたものである。反応はこれまで 80~100 度の比較的高温で行われてきたため、しばしば炭素源であるホウ素化合物の加水分解や触媒の分解による収率の低下が問題となることが多く、工業的利用の障害となっていた。本研究は、穏和な条件下での実用的付加反応を実現することを目的として新たな触媒系の開発を目指して行われた。

第一章は、本研究に至る背景と周辺反応について解説している。

第二章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の α,β -不飽和カルボニル化合物への水中付加反応について述べている。近年、安全性や価格、反応後における生成物や触媒の分離の容易性から水中反応が注目されている。ボロン酸は水に対する耐性に優れていることから水中反応への移行が容易であり、すでに触媒的ピアリアル合成などで実用化されている。触媒系を精査した結果、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ を用いると従来の 30 分の 1 の触媒量 (0.1 mol%) で反応が進行すること、また触媒を水溶性の β -シクロデキストリン (β -CD) に包摂させた $2\beta\text{-CD-}[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ が水中反応を最も効率的に触媒することを見だし、安価かつ安全性の高い水のみを溶媒とする触媒的付加反応を達成している。

第三章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の1,4-付加反応における配位子と塩基の効果について述べている。ヒドロキシルと1,5-シクロオクタジエン配位子を有する $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]$ が従来のホスフィン錯体より高い触媒活性を示すこと、また無機塩基の添加で大きな加速効果があることを見だし、 KOH 存在下 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で定量的な収率を達成した。これにより従来問題となっていたボロン酸 B-C 結合の加水分解や触媒の分解などの問題が解決され、工業的にも実施可能な触媒効率を確立することに成功している。

第四章では、カチオン性不斉触媒 $[\text{Rh}((R)\text{-binap})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ を用いる不斉共役付加反応を検討している。従来用いられてきた $\text{Rh}(\text{acac})/\text{BINAP}$ 錯体は触媒活性が低いために2～5当量のボロン酸を用い長時間高温で過熱する必要があった。第三章の結果をふまえて反応条件を再検討した結果、トリエチルアミンを塩基としてカチオン性不斉錯体である $[\text{Rh}((R)\text{-binap})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ を用いると、室温から $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応が進行し、高収率、高エナンチオ選択に反応が進行することを見出ししている。これにより、医薬品、農薬合成中間体として利用価値の高い光学活性化合物の実用的合成法の開発に成功している。

第五章では、BINOL と第2級アミンから合成されるホスホロアミダイトを配位子を用いる不斉共役反応について述べている。第四章では BINAP とその誘導体が効果的な不斉環境を形成することを調査しているが、BINAP 誘導体の合成は多段階を要し目的とする反応に適合するキラル配位子を得ることは一般に難しい。一方、ホスホロアミダイトは合成が簡便であり、反応基質に対する触媒の不斉環境を調和させることが容易である。種々の誘導体を合成・検討した結果、ジエチルアミンから構成されるホスホロアロダイトが環状エノンに対して高いエナンチオ選択性を示すことを明かにしている。

第六章では、イミン類へのアリールボロン酸の触媒的付加反応について述べている。カチオン性のロジウム錯体とトリエチルアミンを用いる触媒系を見出し、不斉付加反応に展開している。第五章で述べたホスホロアミダイトを用いることで、最高 $95\%\text{ee}$ を達成している。

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。