

学 位 論 文 題 名

スピロ型ジホスファイトの開発と
不斉触媒反応への応用に関する研究

学位論文内容の要旨

不斉配位子の設計・合成は、遷移金属触媒を用いる不斉反応開発の要である。近年、剛直な不斉スピロ化合物を配位子として用いた不斉触媒反応の開発が精力的に展開され、いくつかの反応系において極めて高い不斉収率が実現されている。一方、ホスファイトはリン配位子の中でも π 電子受容能が高いため、従来のリン配位子の代表であったホスフィンとは異なる性質を示すことがある。しかし、ホスファイトは配座の自由度が大きいため不斉配位子の設計は容易ではない。そこで筆者は、剛直なスピロ骨格をホスファイトに組み込むことでホスファイトの柔軟な配座を効果的に規定し、有効な不斉空間の構築ができるものと考えた。今回筆者は、当研究室で開発されたビス(α -ジアゾ- β -ケトエステル)の分子内不斉二重 C-H 挿入反応を鍵工程とする 1,1'-スピロビインダン-2,2'-ジオールの触媒的不斉合成を行った。また、このジオールから調製される C_2 対称ジホスファイトを用いる不斉触媒反応について検討した。

1. スピロジオールの触媒的不斉合成とジホスファイトの簡便合成法の開発

まず、スピロジオールの合成に着手した。Rh(II)錯体を用いたビス(α -ジアゾ- β -ケトエステル)の分子内二重 C-H 挿入反応を検討したところ、トルエン-ベンゾトリフロリド (1:1) の混合溶媒中で反応を行うと、0.5 mol % の $Rh_2(R-PTTL)_4$ 存在下、二重 C-H 挿入反応は円滑に進行し、続く脱メトキシカルボニル化反応により不斉収率 72% でスピロジケトンが得られた。本法は 30 g スケールでも問題なく取り扱うことが可能であり、かつ生成物は一度の再結晶により容易に光学純品にすることができた。ジケトンの還元、続く脱水の後、硫酸マンガン触媒を用いる立体選択的エポキシ化、還元的エポキシ開環を経てスピロジオールを得た。続いて、ジオールに対しホスホクロリダイトを用いるホスホリル化反応を行い、スピロジホスファイトを合成した。しかし、本法ではリン原子上のフェノキシ基に多様な置換基を組み込んだジホスファイトの合成は困難であった。種々検討した結果、フェノールから調製したホスホロアミダイトとスピロジオールの THF 溶液を塩化水素ガスで処理

することで、不安定なホスホクロロリダイトを別途調製する必要なく、様々な置換基をもつスピロジホスファイトが合成できることを見出した。

2. スピロジホスファイト-Rh(I)錯体触媒不斉 1,4-付加反応

スピロジホスファイトを配位子としてを用い 2-シクロヘキセノンへの有機ボロン酸の Rh(I)錯体触媒 1,4-付加反応を行った結果、トリエチルアミンを塩基として用いることで高収率かつ 99%の不斉収率で付加生成物が得られることを見出した。不斉反応に汎用される BINOL や TADDOL から調製したジホスファイトの収率、不斉収率が劣悪であることから、剛直な C_2 対称スピロビインダン骨格のベンゼン環によるフェノキシ基の配座規制が、不斉空間の構築のみならず触媒活性向上にも効果的であることを示唆するものである。さらに本配位子は、種々の環状および鎖状の α,β -不飽和ケトン、 α,β -不飽和エステル、 α,β -不飽和アルデヒドいずれを基質とした不斉 1,4-付加反応に適用可能であり、これらの場合にも高い不斉収率が得られた。また、ジホスファイトに電子求引基を組み込むことで触媒活性が向上することを見出した。特に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を組み込んだスピロジホスファイトを用いると、リン配位子を用いた成功例がない 3-アリールプロペナルへの 1,4-付加反応において最高 98%の不斉収率を実現できた。一方、アリールボロン酸と 3-アリールプロペナルの組み合わせを変えることによって、同一の配位子を用い 3,3'-ジアリールプロパナルの両鏡像異性体を得ることができた。これらの結果は、フェノール誘導体を組み込んだジホスファイト配位子を用いた不斉反応の初めての成功例である。

3. スピロジホスファイトを配位子とする不斉触媒反応

ごく最近、Rh(I)錯体を用いたイサチン誘導体へのアリールボロン酸の不斉付加反応が数例報告された。3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を組み込んだスピロジホスファイトを用い、無保護のイサチンへのフェニルボロン酸の不斉付加反応を行ったところ、収率 92%、不斉収率 35%で付加生成物が得られた。不斉収率の向上を目指してフェノキシ部のスクリーニングを行ったところ、3,3'-位に *tert*-ブチル基、5,5'-位にメトキシ基が置換したピフェノールから調製したジホスファイトを用いた場合に、収率を損なわずに不斉収率は 62%にまで向上することがわかった。ボロン酸上の置換様式に影響を受けるが、一部の組み合わせにおいては高い不斉収率を獲得できた。

スピロジホスファイトを配位子とした Pd 錯体を触媒とする炭素求核剤の不斉アリル位置換反応を行い、最高 99%の不斉収率を得た。さらに、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を特徴とするジホスファイト配位子を用いると、フェニル基を特徴とするジホスファイト配位子と比べて高い触媒活性を示し、不斉アリル位アミノ化反応においても高い不斉収率でアミノ化生成物が得られることを見出した。

配位子の構造を容易に微調整できるという性質は、スピロジホスファイトが不斉触媒において広く適用できる可能性を示すものである。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	高橋保
副査	助教授	小笠原正道
副査	助教授	中村精一

学位論文題名

スピロ型ジホスファイトの開発と 不斉触媒反応への応用に関する研究

本論文はスピロ型ジホスファイトの開発と不斉触媒反応への応用に関するものである。不斉配位子の設計・合成は、遷移金属触媒を用いる不斉反応開発の要である。近年、剛直な不斉スピロ化合物を配位子として用いた不斉触媒反応の開発が精力的に展開され、いくつかの反応系において極めて高い不斉収率が実現されている。一方、ホスファイトはリン配位子の中でも π 電子受容能が高いため、従来のリン配位子の代表であったホスフィンとは異なる性質を示すことがある。しかし、ホスファイトは配座の自由度が大きいため不斉配位子の設計は容易ではない。そこで著者は、剛直なスピロ骨格をホスファイトに組み込むことでホスファイトの柔軟な配座を効果的に規定し、有効な不斉空間の構築ができるものと考えた。今回著者は、当研究室で開発されたビス(α -ジアゾ- β -ケトエステル)の分子内不斉二重 C-H 挿入反応を鍵工程とする 1,1'-スピロピインダン-2,2'-ジオールの触媒的不斉合成を行った。また、ジオールから調製されるジホスファイトを用いる不斉触媒反応について検討した。

まず、著者はスピロジオールの合成に着手した。Rh(II)錯体を用いたビス(α -ジアゾ- β -ケトエステル)の分子内二重 C-H 挿入反応を検討したところ、トルエン-ベンゾトリフロリド (1:1) の混合溶媒中で反応を行うと、0.5 mol % の $\text{Rh}_2(\text{R-PTTL})_4$ 存在下、二重 C-H 挿入反応は円滑に進行し、続く脱メトキシカルボニル化反応により不斉収率 72% でスピロジケトンが得られた。本法は 30 g スケールでも問題なく取り扱うことが可能であり、かつ生成物は一度の再結晶により容易に光学純品にすることができる。ジケトンの還元、続く脱水の後、硫酸マンガン触媒を用いる立体選択的エポキシ化、還元的エポキシ開環を経てスピロジオールを得た。スピロジオールのホスホリル化を検討した結果、フェノールから調製したホスホロアミダイトとスピロジオールの THF 溶液を塩化水素ガスで処理することで、不安定なホスホクロリダイトを別途調

製する必要なく、様々な置換基をもつスピロジホスファイトが合成できることを見出した。

スピロジホスファイトを配位子として用い 2-シクロヘキセノンへの有機ボロン酸の Rh(I) 錯体触媒 1,4-付加反応を行った結果、トリエチルアミンを塩基として用いることで高収率かつ 99% の不斉収率で付加生成物が得られることを見出した。不斉反応に汎用される BINOL や TADDOL から調製したジホスファイトの収率、不斉収率が劣悪であることから、剛直な C_2 対称スピロビインダン骨格のベンゼン環によるフェノキシ基の配座規制が、不斉空間の構築のみならず触媒活性向上にも効果的であることを示唆するものである。さらに本配位子は、種々の環状および鎖状の α,β -不飽和ケトン、 α,β -不飽和エステル、 α,β -不飽和アルデヒドいずれを基質とした不斉 1,4-付加反応に適用可能であり、これらの場合にも高い不斉収率が得られた。また、ジホスファイトに電子求引基を組み込むことで触媒活性の向上が実現する。特に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を組み込んだスピロジホスファイトを用いると、リン配位子を用いた成功例がない 3-アリールプロペナールへの 1,4-付加反応において最高 98% の不斉収率を実現した。一方、アリールボロン酸と 3-アリールプロペナールの組み合わせを変えることによって、同一の配位子を用い 3,3-ジアリールプロパナールの両鏡像異性体を得ることができた。これらの結果は、フェノール誘導体を組み込んだジホスファイト配位子を用いた不斉反応の初めての成功例である。

Rh(I) 錯体を用いたイサチン誘導体へのアリールボロン酸の不斉付加反応については数例報告されているのみである。そこで、著者は 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を組み込んだスピロジホスファイトを用い、無保護のイサチンへのフェニルボロン酸の不斉付加反応を行ったところ、収率 92%、不斉収率 35% で付加生成物を得ることができた。不斉収率の向上を目指しフェノキシ部のスクリーニングを行ったところ、かさ高いピフェノールから調製したジホスファイトを用いた場合に、収率を損なわずに不斉収率は 91% にまで向上した。本反応で得られる不斉収率はボロン酸上の置換様式に影響を受けるが、一部の組み合わせにおいては高い不斉収率を実現した。

3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基を組み込んだスピロジホスファイトは、Pd 錯体を触媒とする炭素求核剤および窒素求核剤の不斉アリル位置換反応においても有用である。例えば、酢酸 1,3-ジフェニルプロペニルに対するトシルアミドの不斉アリル位アミノ化反応では、0.5 mol % の触媒で反応は完結し 98% の不斉収率で目的物が得られた。他の求核剤を用いた場合も 90% 以上の不斉収率を示した。

以上、著者は 1,1'-スピロビインダン骨格を基盤とするジホスファイトを設計・合成し、それらを用いた不斉触媒反応の開発を行った。本研究の結果は、スピロジホスファイトが不斉触媒反応において広く適用できる可能性を示すものである。

従って、審査委員会は阿部匠氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値すると認めた。