

学位論文題名

Chiral N,N-Dimethyl Bisphosphoramidites
(Me-BIPAM and N-Me-BIPAM) for Transition
Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions(二座ホスホロアミダイト配位子(Me-BIPAM, N-Me-BIPAM)を
用いる不斉触媒反応)

学位論文内容の要旨

キラル化合物は医薬品、農薬、香料などの製造に重要となる合成中間体である。合成法には、酵素法、天然由来の化合物を用いる方法、光学分割法、不斉触媒法がある。従来は安価な天然由来の化合物の利用が主流であったが、非天然型の需要が増すに従い、触媒的不斉合成法への期待が増加してきた。キラル触媒法の利点は微量の不斉源で立体化学を制御でき、エナンチオ選択的に光学純度の高いキラル化合物を製造できることである。しかしながら、キラル触媒は一般に基質依存性が高く一つの触媒ですべての反応を網羅することは難しい。従って、標的化合物に最も適合する触媒をチューニングする目的から、これまで多くのキラル触媒が開発されてきた。有機金属化学研究室ではアリアルボロン酸のロジウム触媒共役付加反応を開発し、BINAP や単座ホスホロアミダイト型触媒を用いる不斉共役付加反応に展開してきた。一連の研究の中で、Feringa らにより開発された単座ホスホロアミダイト配位子が高活性な触媒を与えることを見いだしたが、環状エノンにのみ有効で鎖状基質には実用的でなかった。

本研究はこの問題を解決するために、酸素もしくは窒素で架橋した Linked-BINOL を基本骨格に有する二座型ホスホロアミダイト配位子 (Me-BIPAM、N-Me-BIPAM) を新たに開発し、これらの配位子を用いるキラル触媒を駆使して、単座のホスホロアミダイト配位子で課題であった鎖状基質に対する不斉収率の向上、スルホニルアルジミン類の不斉アリアル化反応、オレフィン類の不斉水素化反応を達成したものである。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章では序論として本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章では、新たに開発した二座型ホスホロアミダイト配位子である Me-BIPAM および N-Me-BIPAM の合成について述べた。柴崎らにより報告された Linked-BINOL とヘキサホスホラストリアミドをトルエン中で反応することで Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を高収率で合成することに成功した。また、これらの配位子はロジウム錯体と反応させると 1:1 錯体を形成することを NMR および質量分析により確認した。

第 3 章では、二座ホスホロアミダイトである Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を用いるアリアルボロン酸のロジウム触媒不斉共役付加反応について述べた。トリエチルアミン存在下、カチオン性ロジウム-Me-BIPAM 錯体を用いると室温、短時間で反応は完結して、環状エノンのみならず鎖状エノンに対しても最高 94% ee で付加体を得ることに成功した。一方、ロジウム-N-Me-BIPAM

錯体は報告例が少ないオルト置換アリールボロン酸の付加反応に高い活性を示し、環状および鎖状基質に対して最高 99% ee を達成した。これらの結果は、単座ホスホロアミダイト配位子に比べて格段に優れており、ホスホロアミダイト配位子の高い触媒活性と二座型配位子の高いエナンチオ選択性の両者を一つの配位子で具現化できた。

第 4 章では N-Me-BIPAM 型ロジウム触媒を用いるスルホニルアルジミン類の不斉アリール化反応について述べた。Rh(acac)(C₂H₄) と N-Me-BIPAM から調製した触媒を用いると、アリールボロン酸の N-トシルおよびノシルイミンへの付加反応が円滑に進行して高エナンチオ選択的に N-スルホニルジアリールメチルアミドを与えることを見出した。さらにこの反応の実用性をみる目的から、生理活性物質である 3-アリールベンゾラクタム類や Cryptostyline II の不斉合成に適用して、高いエナンチオ選択性を達成した。また、DFT 計算により遷移状態における触媒活性種の構造解析を行い、エナンチオ選択性発現の機構を考察した。

第 5 章では Me-BIPAM を用いるロジウム触媒による α -デヒドロアミノ酸エステル、エナミドおよびイタコン酸ジメチルの不斉水素化反応について述べた。今回開発した二座型ホスホロアミダイト配位子は炭素-炭素結合形成反応である 1,4-付加反応、1,2-付加反応およびアリル位置換反応に高い触媒活性とエナンチオ選択性を示す。一方、不斉水素化反応は医薬品や香料などで、工業化されている最も実用的な光学活性化合物の製造法である。従って、Me-BIPAM を用いる不斉水素化反応を行った。カチオン性ロジウム-Me-BIPAM 錯体を用いることで、 α -デヒドロアミノ酸エステル、エナミドおよびイタコン酸ジメチルの不斉水素化反応は 25 °C、水素圧 0.3-0.8 MPa で円滑に進行し、90% ee を超えるエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した。特に 2-(アセトアミド) アクリル酸メチルエステルでは触媒量を 0.1 mol% に低下させてもエナンチオ選択性を損なうことなく 99% ee で生成物を得ることに成功した。

以上申請者は、新規二座ホスホロアミダイト配位子 Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を開発し、それらを用いた 1,4-付加反応、1,2-付加反応、水素化反応に対する配位子の効果について検討を行った。その結果、Me-BIPAM、N-Me-BIPAM が様々な不斉合成反応において高い分子認識能を有するキラル配位子であることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 原 正 治
副 査 教 授 大 熊 毅

学 位 論 文 題 名

Chiral N,N-Dimethyl Bisphosphoramidites (Me-BIPAM and N-Me-BIPAM) for Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions

(二座ホスホロアミダイト配位子 (Me-BIPAM, N-Me-BIPAM) を
用いる不斉触媒反応)

キラル化合物は医薬品、農薬、香料などの製造に重要となる合成中間体である。合成法には、酵素法、天然由来の化合物を用いる方法、光学分割法、不斉触媒法がある。従来は安価な天然由来の化合物の利用が主流であったが、非天然型の需要が増すに従い、触媒的不斉合成法への期待が増加してきた。キラル触媒法の利点は微量の不斉源で立体化学を制御でき、エナンチオ選択的に光学純度の高いキラル化合物を製造できることである。しかしながら、キラル触媒は一般に基質依存性が高く一つの触媒ですべての反応を網羅することは難しい。従って、標的化合物に最も適合する触媒をチューニングする目的から、これまで多くのキラル触媒が開発されてきた。有機金属化学研究室ではアリールボロン酸のロジウム触媒共役付加反応を開発し、BINAP や単座ホスホロアミダイト型触媒を用いる不斉共役付加反応に展開してきた。一連の研究の中で、Feringa らにより開発された単座ホスホロアミダイト配位子が高活性な触媒を与えることを見いだしたが、環状エノンにのみ有効で鎖状基質には実用的でなかった。本研究はこの問題を解決するために、酸素もしくは窒素で架橋した Linked-BINOL を基本骨格に有する二座型ホスホロアミダイト配位子 (Me-BIPAM、N-Me-BIPAM) を新たに開発したものである。申請者はこれらの配位子を用いるキラル触媒を駆使して、単座のホスホロアミダイト配位子で課題であった鎖状基質に対する不斉収率の向上、スルホニルアルジミン類の不斉アリール化反応、オレフィン類の不斉水素化反応を達成している。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章では序論として本研究の背景と目的について述べている。

第 2 章では、申請者が新たに開発した二座型ホスホロアミダイト配位子である Me-BIPAM および N-Me-BIPAM の合成について述べている。柴崎らにより報告された Linked-BINOL とヘキサホスホラストリアミドをトルエン中で反応することで Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を高収率で合成することに成功している。また、これらの配位子はロジウム錯体と反応させると 1:1 錯体を形成することを NMR および質量分析により確認している。

第3章では、二座ホスホロアミダイトである Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を用いるアリールボロン酸のロジウム触媒不斉共役付加反応について述べている。トリエチルアミン存在下、カチオン性ロジウム-Me-BIPAM 錯体を用いると室温、短時間で反応は完結して、環状エノンのみならず鎖状エノンに対しても最高 94% ee で付加体を得ることに成功している。一方、ロジウム-N-Me-BIPAM 錯体は報告例が少ないオルト置換アリールボロン酸の付加反応に高い活性を示し、環状および鎖状基質に対して最高 99% ee を達成した。これらの結果は、単座ホスホロアミダイト配位子に比べて格段に優れており、ホスホロアミダイト配位子の高い触媒活性と二座型配位子の高いエナンチオ選択性の両者を一つの配位子で具現化したものとして評価できる。

第4章では N-Me-BIPAM 型ロジウム触媒を用いるスルホニルアルジミン類の不斉アリール化反応について述べている。Rh(acac)(C₂H₄) と N-Me-BIPAM から調製した触媒を用いると、アリールボロン酸の N-トシルおよびノシルイミンへの付加反応が円滑に進行して高エナンチオ選択的に N-スルホニルジアリールメチルアミドを与えることを見出している。さらにこの反応の実用性をみる目的から、生理活性物質である 3-アリールベンゾラクタム類や Cryptostyline II の不斉合成に適用して、高いエナンチオ選択性を達成している。また、DFT 計算により遷移状態における触媒活性種の構造解析を行い、エナンチオ選択性発現の機構を考察している。

第5章では Me-BIPAM を用いるロジウム触媒による α -デヒドロアミノ酸エステル、エナミドおよびイタコン酸ジメチルの不斉水素化反応について述べている。今回開発した二座型ホスホロアミダイト配位子は炭素-炭素結合形成反応である 1,4-付加反応、1,2-付加反応およびアリル位置換反応に高い触媒活性とエナンチオ選択性を示す。一方、不斉水素化反応は医薬品や香料などで、工業化されている最も実用的な光学活性化合物の製造法である。従って、Me-BIPAM を用いる不斉水素化反応を行った。カチオン性ロジウム-Me-BIPAM 錯体を用いることで、 α -デヒドロアミノ酸エステル、エナミドおよびイタコン酸ジメチルの不斉水素化反応は 25 °C、水素圧 0.3-0.8 MPa で円滑に進行し、90% ee を超えるエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功している。特に 2-(アセトアミド) アクリル酸メチルエステルでは触媒量を 0.1 mol% に低下させてもエナンチオ選択性を損なうことなく 99% ee で生成物を得ることに成功している。

以上申請者は、新規二座ホスホロアミダイト配位子 Me-BIPAM および N-Me-BIPAM を開発し、それらを用いた 1,4-付加反応、1,2-付加反応、水素化反応に対する配位子の効果について検討を行った。その結果、Me-BIPAM、N-Me-BIPAM が様々な不斉合成反応において高い分子認識能を有するキラル配位子であることを明らかにしたものであり、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。