

## 論文の内容の要旨

論文題目 水中での触媒的エステル化反応の開発と  
新規キラルホスフィン phenyl-P-proline の開発研究

氏 名 孫 相敏

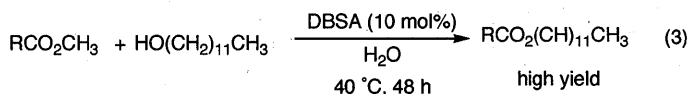
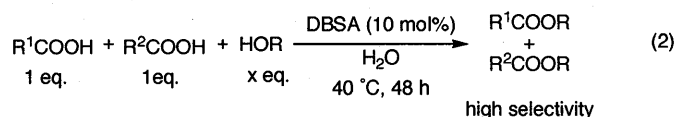
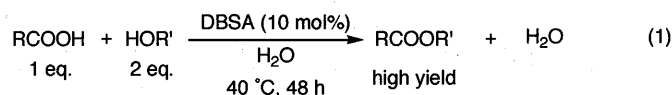
近年、有機溶媒に替わる「環境に優しい反応溶媒」の探索が活発に行われている。その中で最も魅力的なものとして水が挙げられる。水は、無毒・無害であるだけでなく、通常用いられる有機溶媒に比べ極めて安価であるという利点もある。また、水は有機溶媒と異なる性質を持つことから、ユニークな反応性や選択性の発現が期待される。一方、触媒的不斉合成反応の開発は、現代有機合成化学及び化学工業において最も重要な課題の一つである。その鍵となるのが触媒のデザインであり、立体因子と電子因子の両方を考慮した触媒のデザインが高い選択性の発現につながるものと考えられる。

本研究で筆者はまず、水中で有効に機能する触媒に関する検討を行い、界面活性剤型 Brønsted 酸触媒を用いることで、水中での脱水的エステル化反応を実現した。また、新しいキラル触媒の開発を目指し、新規キラルホスフィン phenyl-P-proline の開発研究を行い、その合成法を確立した。更に、これを用いる不斉合成反応を開発し、重要な反応機構の知見も得ることができたので、以下述べる。

### (1) 界面活性剤型 Brønsted 酸触媒下での水中での脱水的エステル化反応の開発<sup>1</sup>

水中での有機合成反応には界面活性剤型触媒が有効である。これは界面活性剤型触媒と反応基

質が水中でエマルション液滴を形成し、その粒子が疎水的反応場として機能するためと考えられる。筆者は、このような水中に存在する疎水的な反応場を活用すれば、これまで不可能と考えられてきた「水中での脱水反応」も実現可能であると考えた。すなわち、界面活性剤型 Brønsted 酸触媒存在下、カル



ボン酸にアルコールを作用させると、まず、疎水性基質と触媒が水中でエマルション液滴を形成する。そのエマルション液滴の表面にはプロトンが濃縮されて存在しているため、酸触媒存在下でのエステル化反応が速やかに進行し、エステルと水分子を生成する。この水分子は疎水的なエマルション液滴の中に存在しにくく、液滴の外に放出される。このように、界面活性剤型 Brønsted 酸触媒と反応基質によって疎水的な反応場を形成することができれば、これを活用することにより、脱水反応が水を溶媒としても実現できると考えた。

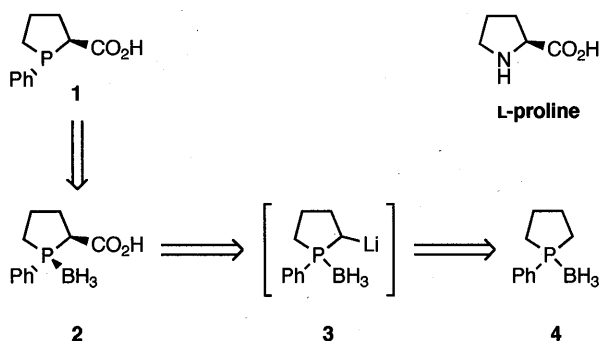
実際、界面活性剤型 Brønsted 酸触媒として *p*-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA)を用い、カルボン酸にアルコールを作用させるとエステル化反応が水中で円滑に進行することを見出した (Eq. 1)。また、基質であるカルボン酸の脂溶性の違いを利用した選択的エステル化反応 (Eq. 2) や、メタノールのような水溶性のアルコールがエマルション液滴の外部に放出されるトランスエステル化反応 (Eq. 3)も実現できることを明らかにした。

本章で得られた知見は、水中での触媒的有機合成反応の更なる可能性を示したばかりでなく、様々な環境調和型脱水反応の開発に重要な指針を与えたものと考えられる。

## (2) 新規キラルホスフィン phenyl-P-proline の開発<sup>2</sup>

プロリンは、不斉金属触媒反応におけるキラルアミン配位子の原料として広く用いられている一方、ごく最近、それ自身が優れた有機分子触媒であることが明らかにされている。筆者は、プロリンの立体因子を保持しながら、新たな電子因子の期待できるプロリンのホスフィンアナログ、phenyl P-proline (1-phenylphospholane-2-carboxylic acid, **1**) をデザインした。この分子は、それ自身がキラル配

Scheme 1. Design and Retrosynthesis of 1



位子として働くだけでなく、様々な誘導体への変換が可能であり、極めて有用な不斉源になると期待される。この化合物は、対応するカルボン酸ボラン錯体(2)の脱ボラン化で得られ、また、**2**は鍵中間体である $\alpha$ -phospholanyl lithium ボラン錯体(3)を経由する、phenylphospholane ボラン錯体(4)

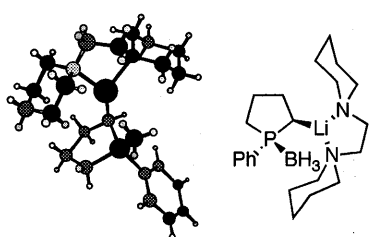
の脱プロトン化-カルボキシル化反応で合成できるものと考えた(Scheme 1)。

様々なアミン存在下で **4** の脱プロトン化-カルボキシル化反応を検討した結果、アミンとして 1,2-dipiperidinoethane を用いると高収率で **2** が得られるが、アミンのジアステレオ選択性に及ぼす影響がほとんどないことが明らかになった (Eq. 4)。その原因を解明すべく、2-trimethylstannylphospholane ボラン錯体、*trans*-**5** と *cis*-**5** を合成し (Eq. 5)、様々なアミン存在下で *n*-BuLi によるスズからリチウムへのトランスメタル化後、速やかに CO<sub>2</sub> で生成した中間体 **3** をトラップする実験を行った。その結果、いずれのジアステレオマーを用いても反応は立体特異的には進行せず、ほぼ同じ選択性で **2**

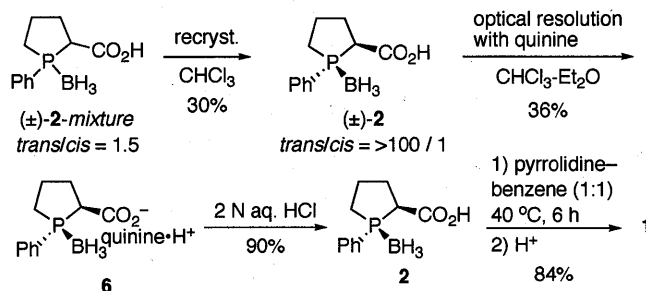
が得られることが分かった (Eq. 6)。これは、中間体 **3** の二つのジアステレオマーが -100°C においても異性化してしまうことを示唆する結果である。その構造に関するさらなる情報は、*trans*-**3** の X 線結晶構造解析から得ることができた (Figure 1)。

(±)-**2-mixture** は再結晶化により単一のジアステレオマーの (±)-**2** へ導き、quinine による光学分割後、光学的に純粋な **2** を良好な収率で得ることができた。引き続き pyrrolidine で処理すると脱ボラン化が円滑に進行し、目的とする **1** を良好な収率で与えた (Scheme 2)。

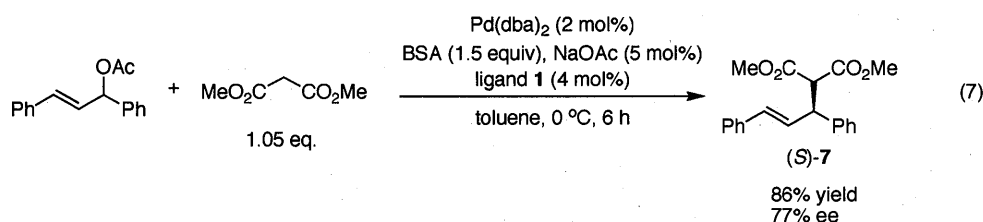
Figure 1. X-ray Crystal Structure of DPE Coordinated *trans*-**3**



Scheme 2. Synthesis of Optically Pure **1**

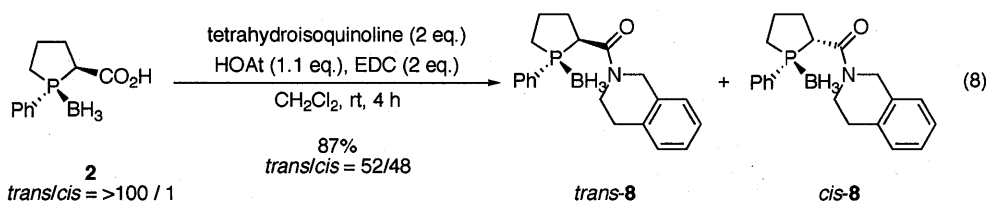


さて、パラジウム触媒下での不斉アリル化反応は有機合成化学において極めて有用な反応であり、配位子として様々なキラルホスフィン、またはキラル P,N 型配位子が用いられている。筆者



はまず、**1** を本反応の不斉配位子として使い、種々の条件検討を行ったところ、モデル反応において良好なエナンチオ選択性をもって目的のアリル化体が見出された (Eq. 7)。

次に、より高い選択性を実現するため、**1** の誘導体を合成し反応に用いることにした。アミン部分に tetrahydroisoquinoline 骨格が導入されたアミド *cis*-**8** と *trans*-**8** を合成した (Eq. 8)。



1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt)を添加しないと、(±)-**2** のアミド化反応が立体特異的に進行することから、**8** の相対立体配置を決定した。また、アミド *cis*-**8** と *trans*-**8** のボラン還元を行うことで (Eq. 9, 10)、新規光学的純粋な P,N 型配位子 (**9**) を合成することができた。

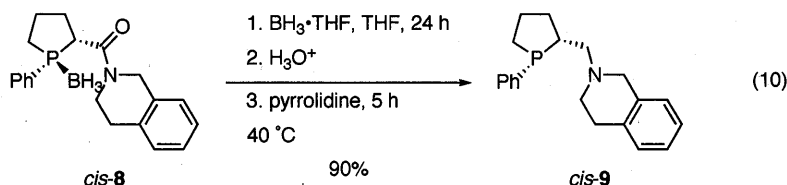
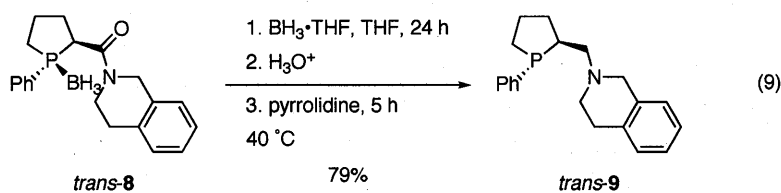


Table 1. Proper Ratio of Palladium to Ligand **8**

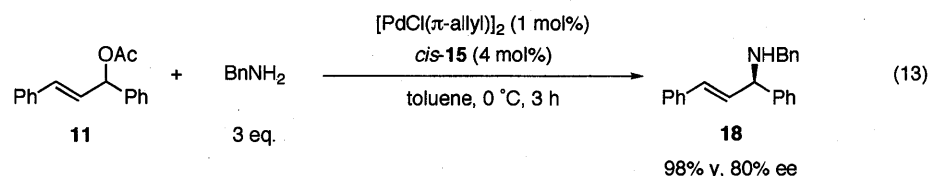
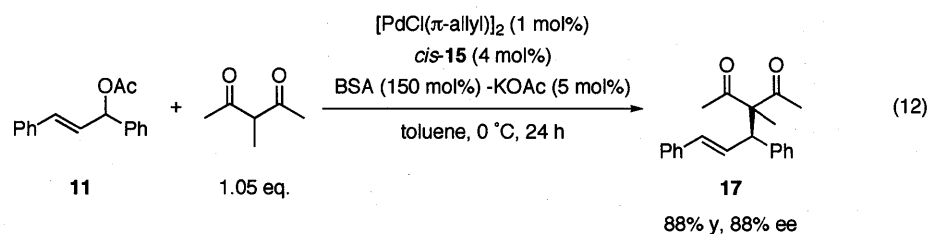
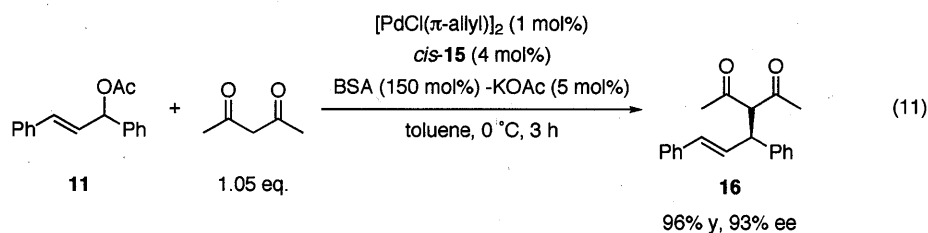
Entry	X (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	1	0	—
2 <sup>a</sup>	1.5	0	—
3 <sup>a</sup>	1.8	0	—
4 <sup>a</sup>	2	0	—
5	2.5	3	93
6	3	12	94
7	4	42 (97) <sup>a</sup>	94 (94) <sup>a</sup>
8	5	42	94
9	6	32	94

<sup>a</sup> Reaction time was 6 h.

得られた P,N 型配位子をアリル化反応に用いたところ、*cis*-**9** が有効に機能し、高いエナンチオ

選択性をもって目的とするアリル化体が得られることを明らかとした(Table 1)。更に、配位子とパラジウムとのモル比を変えてみたところ、その比が 1:1 以下のときには反応が全く進行しないのに対し、1:1 より大きいときには同じエナンチオ選択性をもって目的のアリル化体を与えるだけではなく、比が 2:1 まで上がるにつれ収率の向上が見られた。これらの結果から、本 P,N-型配位子は P,N-キレート型配位子として機能するのではなく、ホスフィン単座型配位子として機能するものと推定している。

Pd に対し、2 当量の *cis*-**9** を用い、基質一般性を検討したところ、求核剤としてベンジルアミンやジケトンを用いても、高収率かつ高エナンチオ選択性をもって反応が進行することが明らかになった (eq. 11, 12, 13)。



このように、本章で、筆者は、新規キラルホスフィン phenyl-P-proline (**1**) の開発研究を行い、その効率的ルートを確率しただけでなく、重要な機構的知見も得ることができた。本章で得られた知見は、キラルホスフィン化合物の合成に重要な指針を与えているものと考えられる。また、phenyl-P-proline (**1**) を不斉源として用いる、高エナンチオ選択的不斉合成反応の開発にも繋がるものと考えられる。

[参考文献]

- (1) (a) Manabe, K.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10101. (b) Manabe, K.; Iimura, S.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11971.
- (2) (a) Kobayashi, S.; Shiraiishi, N.; Lam, W. W.-L.; Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7303. (b) Sun, S.-M.; Manabe, K.; Lam, W. W.-L.; Shiraiishi, N.; Kobayashi, J.; Shiro, M.; Utsumi, H.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 361.