

氏名	ハヤシ マサ シ 林 真 志
学位の種類	博士 (工学)
学位記番号	博第 948 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当 課程博士
学位論文題目	シンコナルカロイド及びその類縁体を用いた光学活性有機リン化合物の合成開発研究 (Catalytic Asymmetric Syntheses of Organophosphorus Compounds Using Cinchona Alkaloids and their Derivatives)
論文審査委員	主 査 准教授 中 村 修 一 教 授 荒 木 修 喜 教 授 山 村 初 雄

論文内容の要旨

リン原子は、生体内では核酸やアデノシン三リン酸 (ATP) などに含まれ、また、窒素・カリウムと並んでリン酸は化学肥料の主要成分であり、農薬・殺虫剤などにも有機リン化合物が使用されている。さらに、有機合成化学の分野では、ホスフィン系配位子などとして用いられ、様々な有機リン化合物の合成法の開発は非常に重要な研究である。本論文は、リン求核剤を用いる不斉求核付加反応により光学活性な有機リン化合物の合成開発研究についてまとめたものである。各章は次のように要約される。

第 1 章ではこれまで報告例が全くなかったケチミン類へのヒドロホスホニル化反応の開発を行った。ケチミンの求電子性の低さ、*E,Z* 異性体の制御の困難さという問題提起から始まり、二重活性化型触媒シンコナルカロイドと塩基のコンビネーションを用いることで問題の解決を図った。その結果、シンコナルカロイド触媒にジヒドロキニン、塩基に炭酸ナトリウムを用いる二重活性化型の触媒系により、高収率・高エナンチオ選択性にて四置換不斉炭素を有する α -アミノホスホン酸誘導体が得られた。また、触媒にジヒドロキニジンを用いることで、逆の立体化学を有するエナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることも可能であり、さらに、本反応では触媒量を 0.5 mol%まで減少させてもエナンチオ選択性の低下は見られなかった。

第2章では第1章で開発した触媒系を用い、反応基質をケチミンから α -ケトエステルに変えて反応を行ったところ、興味深いことに、光学活性なリン酸エステルが得られた。詳細な検討の結果、本反応では亜リン酸エステルの付加反応による α -ヒドロキシホスホン酸エステルの生成、塩基性条件下での phospho-Brook 転位反応による α -ホスホニルオキシエノラートの発生と続く不斉プロトン化反応による立体選択性の発現であることが示された。さらに、キニン触媒とキニジン触媒を使い分けることで両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることが可能であり、触媒量を2 mol%まで減少させてもエナンチオ選択性の低下は見られなかった。さらに本反応で得られた生成物を水素添加することによって、光学純度を低下させることなくリン酸モノエステルへの誘導に成功した。

第3章では、新規な β -アミノホスホン酸の合成手法として亜リン酸エステルによる meso-アジリジンの触媒的不斉開環反応の開発を行った。アジリジンの保護基としてピコリノイル基を用いた時のみ反応する現象を見出し、プレンステッド塩基部位と金属結合部位を有するシンコナルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn というルイス酸・プレンステッド塩基複合型触媒の開発を行った。その結果、シンコナルカロイドの疑似エナンチオマーをそれぞれ用いることによって、(R,R)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で99% ee、(S,S)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で98% ee という非常に高い不斉収率にて生成物を得ることに成功した。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく β -アミノホスホン酸へと誘導を行った。さらに、副生成物の単離・同定、¹H NMR によるシンコナルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn 錯体の確認、質量分析解析によるアルカロイドピコリンアミド-Et₂Zn-アジリジン錯体の検出を行い、推定反応機構の解析を行った。

第4章では、第3章で開発したシンコナルカロイドピコリンアミドに対して金属塩を作用させてルイス酸・プレンステッド酸協奏触媒へと展開し、これまで報告例のない不活性型のケチミン類に対する不斉 vinylogous Mannich 反応の検討を行った。その結果、シンコニジン由来の4-クロロピコリンアミド触媒と酢酸銅、ヒドロキシトリメチルシランを用いることにより、単一のジアステレオマーにて高収率・高エナンチオ選択的に *Anti* 体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えることを見出した。さらに、シンコニン由来の4-クロロピコリンアミド触媒を用いることにより先の生成物の鏡像異性体の6-アミノ- γ -ブテノライドを与えた。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく5-アミノヘキサン-1,4-ジオール誘導体や5-ヒドロキシピペラジン-2-オン誘導体へと誘導を行った。さらに、これまで全く報告例のないケチミン類に対する直截的な触媒的不斉 vinylogous Mannich 反応の検討を行い、トリエチルアミン存在下、銅や亜鉛のトリフラート塩を用いることにより高立体選択的に生成物を得ることに成功した。

第5章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文はリン求核剤として亜リン酸エステルを用いる触媒的不斉求核付加反応の開発を行い、様々な光学活性な有機リン化合物の合成法の開発に成功した。さらに、今回開発した求電子剤・求核剤双方を活性化するルイス酸・プレンステッド塩基複合触媒は、これまで反応性の低さから用いることが困難であった求核剤及び求電子剤の様々な不斉反応への応用が期待できる。

論文審査結果の要旨

リン原子は、生体内では核酸やアデノシン三リン酸 (ATP) などに含まれ、また、窒素・カリウムと並んでリン酸は化学肥料の主要成分であり、農薬・殺虫剤などにも有機リン化合物が使用されている。さらに、有機合成化学の分野では、ホスフィン系配位子などとして用いられ、様々な有機リン化合物の合成法の開発は非常に重要な研究である。本論文は、リン求核剤を用いる不斉求核付加反応により光学活性な有機リン化合物の合成開発研究についてまとめたものである。各章は次のように要約される。

第1章ではこれまで報告例が全くなかったケチミン類へのヒドロホスホニル化反応の開発を行った。ケチミンの求電子性の低さ、*E,Z* 異性体の制御の困難さという問題提起から始まり、二重活性化型触媒シンコナルカロイドと塩基のコンビネーションを用いることで問題の解決を図った。その結果、シンコナルカロイド触媒にジヒドロキニン、塩基に炭酸ナトリウムを用いる二重活性化型の触媒系により、高収率・高エナンチオ選択性にて四置換不斉炭素を有する α -アミノホスホン酸誘導体が得られた。また、触媒にジヒドロキニンを用いることで、逆の立体化学を有するエナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることも可能であった。

第2章では第1章で開発した触媒系を用い、反応基質をケチミンから α -ケトエステルに変えて反応を行ったところ、興味深いことに、光学活性なリン酸エステルが得られた。詳細な検討の結果、本反応では亜リン酸エステルの付加反応による α -ヒドロキシホスホン酸エステルの生成、塩基性条件下での *phospha-Brook* 転位反応による α -ホスホニルオキシエノラートの発生と続く不斉プロトン化反応による立体選択性の発現であることが示された。さらに、キニン触媒とキニジン触媒を使い分けることで両エナンチオマーを高エナンチオ選択的に作り分けることが可能であり、さらに本反応で得られた生成物を水素添加することによって、光学純度を低下させることなくリン酸モノエステルへの誘導に成功した。

第3章では、新規な β -アミノホスホン酸の合成手法として亜リン酸エステルによる *meso*-アジリジンの触媒的不斉開環反応の開発を行った。アジリジンの保護基としてピコリノイル基を用いた時のみ反応する現象を見出し、ブレンステッド塩基部位と金属結合部位を有するシンコナルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn というルイス酸・ブレンステッド塩基複合型触媒の開発を行った。その結果、シンコナルカロイドの疑似エナンチオマーをそれぞれ用いることによって、(*R,R*)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で 99% ee、(*S,S*)体の β -アミノホスホン酸エステルを最高で 98% ee という非常に高い不斉収率にて生成物を得ることに成功した。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく β -アミノホスホン酸へと誘導を行った。さらに、副生成物の単離・同定、 $^1\text{H NMR}$ によるシンコナルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn 錯体の確認、質量分析解析によるアルカロイドピコリンアミド- Et_2Zn -アジリジン錯体の検出を行い、推定反応機構の解析を行った。

第4章では、第3章で開発したシンコナルカロイドピコリンアミドに対して金属塩を作用させてルイス酸・ブレンステッド酸協奏触媒へと展開し、これまで報告例のない不活性型のケチミン類に対する不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の検討を行った。その結果、シンコニジン由来の 4-クロロピコリンアミド触媒と酢酸銅、ヒドロキシトリメチルシランを用いることにより、単一のジアステレオマーにて高収率・高エナンチオ選択的に *Anti* 体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えることを見出した。さらに、シンコニン由来の 4-クロロピコリンアミド触媒を用いることにより先の生成物の鏡像異性体の δ -アミノ- γ -ブテノライドを与えた。また、本反応生成物は光学純度を低下させることなく 5-アミノヘキサ-1,4-ジオール誘導体や 5-ヒドロキシピペラジン-2-オン誘導体へと誘導を行った。さらに、これまで全く報告例のないケチミン類に対する直截的な触媒的不斉 *vinyllogous Mannich* 反応の検討を行い、トリエチルアミン存在下、銅や亜鉛のトリフラート塩を用いることにより高立体選択的に生成物を得ることに成功した。

第5章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上のように、本論文はリン求核剤として亜リン酸エステルを用いる触媒的不斉求核付加反応の開発を行い、様々な光学活性な有機リン化合物の合成法の開発に成功した。さらに、今回開発した求電子剤・求核剤双方を活性化するルイス酸・ブレンステッド塩基複合触媒は、これまで反応性の低さから用いることが困難であった求核剤及び求電子剤の様々な不斉反応への応用が期待できる。以上の結果は、*Journal of the American Chemical Society* 誌および *Angewandte Chemie International Edition* 誌の4編の有審査論文 (うち、第1著者3編) としてまとめられている。よって、本論文は、博士 (工学) の学位論文として十分価値あるものと認められる。