

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 13581 号
------	---------------

氏名　辻 泰隆

### 論文題目

Development of Iodofunctionalization of Alkenes Induced by Lewis Base-Halogen-Based Lewis Acid Cooperative Catalysts  
(Lewis塩基-ハロLewis酸協奏型触媒を用いたアルケンのヨード官能基化反応の開発)

### 論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦

## 論文審査の結果の要旨

辻泰隆君提出の論文「Development of Iodofunctionalization of Alkenes Induced by Lewis Base-Halogen-Based Lewis Acid Cooperative Catalysts (Lewis塩基-ハロLewis酸協奏型触媒を用いたアルケンのヨード官能基化反応の開発)」は、Lewis塩基-ハロゲンLewis酸協奏型触媒を用いたヨード官能基化反応の反応機構について明らかにし、不齊触媒によるヨードポリエン環化反応への展開について述べている。各章の概要は以下の通りである。

第1章は研究背景について述べている。求電子的ヨウ素化剤と求核剤を用いるアルケンのヨード官能基化は、変換容易なヨウ素原子と求核剤を一挙に導入することのできる重要な手法である。例えば、アルケンのヨードクロロ化反応やヨードラクトン化反応などは天然物や医薬品合成に多用される有用なヨード官能基化反応である。一方、対応する求電子的臭素化剤と比較して低い活性を持つ求電子的ヨウ素化剤は、反応の鍵となるヨードニウムカチオンの生成が時として困難である。また、高い反応性を有するヨードニウムカチオンが生成してしまった後は反応制御が困難で副反応が進行してしまう。こうした観点から、現状では基質アルケンの反応性をチューニングすることで反応開発が行われている。基質アルケンの反応性に依存しない自在なヨード官能基化反応の実現のためには、ヨードニウムカチオンの生成とその反応を制御する必要がある。ヨードニウムカチオンの生成および制御を行うために、辻君はLewis塩基-ハロゲンLewis酸協奏的触媒によるハロゲン分子の二重活性化に着目し研究を遂行し、ヨードクロロ化反応、ヨードラクトン化反応、エナンチオ選択的カスケード型ヨード環化反応を開発した。

第2章ではLewis塩基触媒によるアルケンのヨードクロロ化反応を開発しその詳細を述べている。アルケンのヨードクロロ化反応は、海洋性天然物合成の鍵中間体である1,2-ヨードクロロアルカンが得られる重要な反応である。一方、ヨードクロロ化剤である一塩化ヨウ素 (ICl) は高い反応性を有するため、副生成物が多数生成する制御困難な求電子的ハロゲン試薬とされる。辻君は、IClの高い反応性を制御するために、ヨウ素分子 ( $I_2$ ) とN-クロロ琥珀酸イミド (NCS) から調製されるIClを用いてヨードクロロ化反応に有効なLewis塩基触媒の検討を行なった。その結果、強固なC=S及び嵩高い置換基を有するチオウレアLewis塩基触媒が高い活性を示すことを見出した。本触媒システムは様々なアルケンから対応するヨードクロロ化体を高収率で与え、IClの反応性に由来する副生成物を抑制した。また、触媒活性種の単離及びX線結晶構造解析に成功し、IClの高い反応性を酸-塩基により制御していることを明らかにした。

第3章ではLewis塩基触媒を用いるヨードラクトン化反応における $I_2$ の添加効果について明らかにしている。求電子的ヨウ素化剤を用いたヨードラクトン化反応は、ヨウ素原子の導入とラクトンの構築を一挙に行う有用な反応である。中でも近年、ヨードラクトン化反応における $I_2$ の添加効果に注目が集まっている。N-ヨード琥珀酸イミド (NIS) とヨウ素分子 ( $I_2$ ) を組み合わせて用いることでエナンチオ選択的ヨードラクトン化反応のエナンチオ選択性および反応活性が劇的に向上することが報告されている。こうした反応では、NISと $I_2$ の間でのハロゲン結合形成による活性化が示唆されているものの、観測が難しい。不安定なハロゲン結合は錯体の単離や分析が困難であることが理由としてあげられる。したがって、詳細な活性化機構は明らかになっていない。辻君は嵩高い置換基を持つLewis塩基を用いれば、短寿命で不安定とされる $I_2$ とNIS間のハロゲン結合を安定化できるはずであると考え、Lewis塩基、 $I_2$ およびNISを用いたハロゲン結合の<sup>1</sup>H NMR分析 (NOE, DOSY) を行った。その結果、活性なヨウ素化剤は、 $I_3^+$ 錯体中の $I_2$ 解離により与えられる錯体であると考えられる。さらにLewis塩基を触媒とするヨードラクトン化反応における $I_2$ の添加効果の比較実験を行ない、 $I_2$ の添加によるハロゲン結合形成が反応性を向上させていることを明らかにした。

第4章では2-ゲラニルフェノール類のエナンチオ選択的カスケード型ヨード環化反応への展開について述べている。ポリプレノイドの求電子的カスケード型環化反応は複数の結合と不齊点を一挙に構築できるため、多環式天然物合成において重要な反応である。1999年に山本-石原らによって初めてプロトンを求電子剤としたポリプレノイドの触媒的エナンチオ選択的環化反応が開発されてから、様々な求電子剤を用いた不齊環化反応が報告してきた。一方で、求電子的ヨウ素化剤を用いたポリプレノイドのエナンチオ選択的ヨード環化反応はソフトなヨードニウムカチオンの立体制御が難しく未だ未発達の領域である。これまでの報告例は2007年に当研究室によって報告された1例のみであり、本報告においても当モル量のキラルプロモーターを必要とし、触媒化は達成されていない。近年、当研究室ではキラルアミドフォスフェイト触媒を用いたフェノール類のエナンチオ選択的ハロ環化反応を報告している。本報告では、2-ゲラニルフェノールを基質として用いたときに、フェノール部位に最も近い炭素-炭素二重結合を選択的にヨード官能基化し、対応する生成物を高収率・高エナンチオ選択的に得ることができた。私は適切なキラルLewis塩基触媒を設計することで2-ゲラニルフェノールのエナンチオ選択的カスケードヨード環化を開発できると考えた。すなわち、嵩高い置換基を有するLewis塩基触媒をデザインすることで、立体障害の少ない末端アルケンを選択的にヨウ素化できるのではないかと考えた。以上の仮説をもとに触媒の設計を行なった。その結果、3-3'位に嵩高いトリアリルシリル基を有するHg-BINOL由来のキラルLewis塩基触媒が本反応に有効であることがわかった。触媒量のキラルリン酸アミドエステル存在下、 $I_2$ とハロLewis酸であるN-ヨードスクシンイミドを用いたところ、目的のヨード環化生成物を高エナンチオ選択的に与えた。

最後に本研究の結論を与えている。第2章ではチオウレアLewis塩基触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応の開発をおこなった。本反応では、市販されている $I_2$ とN-クロロイミドから低温条件下、反応系中でIClを調製

## 論文審査の結果の要旨

できる。さらに本反応の触媒活性種の単離・構造決定に成功した。本活性種ではIClをヨウ素Lewis酸-チオウレアLewis塩基によって挟み込みIClに由来する副生成物を抑制し、目的生成物のみを与えた。第3章ではLewis塩基触媒、ハロLewis酸であるNISおよびI<sub>2</sub>から調製される触媒活性種の同定及び生成メカニズムを明らかにした。さらに、本活性化システムを用いて中員環ラクトンを構築できるヨードラクトン化反応の開発を行った。第4章では2-ゲラニルフェノールのエナンチオ選択的カスケードヨード環化反応の開発を行った。嵩高い置換基を有する触媒を設計することで末端炭素炭素二重結合を優先的にヨウ素化でき、目的環化生成物を高エナンチオ選択的に与えた。これらの反応ではLewis塩基-ハロゲンLewis酸協奏型触媒を用いる事で、高度な反応活性や選択性の制御を実現した。

以上のように本論文では、Lewis塩基-ハロゲンLewis酸協奏型触媒を用いたヨード官能基化反応の反応機構について明らかにし、不斉触媒によるヨードポリエン環化反応へと展開している。これらの研究手法並びに得られた成果は、バイオミメティックポリエン環化反応を鍵とする生物活性多環状テルペノイド類の高効率精密合成を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である辻泰隆君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。