

報告番号	甲 第 14038 号
------	-------------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Design of Chiral  $\pi$ -Cu(II) Catalysts for the Enantioselective  $\alpha$ -Halogenation Reaction**  
(エナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応に有効なキラル $\pi$ -銅(II)触媒の設計)

氏 名 西村 和揮

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 第 1 章 序論

医薬品や天然物にはハロゲン含有化合物が多く存在している。また、不斉中心炭素にはこれらのハロゲンを有する物

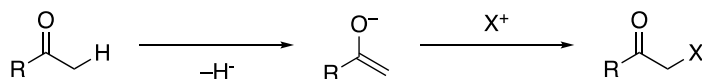


図1 カルボニル化合物に対する $\alpha$ -ハロゲン化反応

も存在する。これらのハロゲンを導入する方法の一つとして、カルボニル化合物に対する触媒的エナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応がある(図 1)。一概にカルボニル化合物と言っても様々あるが、これまでに報告されている触媒的エナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応は  $pK_a$  の低い 1,3-ジカルボニル化合物や、反応性に富むエナミン種を形成することが可能なアルデヒドやケトンに限られてきた。生成物の更なる誘導を考慮すると、カルボン酸等価体に対する反応開発が望ましい。しかし、これまでの報告例は非常に限られている。カルボン酸等価体は $\alpha$ 位の酸性度が低いことから触媒的にエノラート種を形成することが困難であることが原因だと思われる。

本博士論文では、カルボン酸等価体に対する触媒的エナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応に有効な、キラル $\pi$ -銅(II)触媒について論ずる。

#### 第 2 章 キラル $\pi$ -銅(II)触媒によるアシルピラゾール類に対するエナンチオ及び位置選択的 $\alpha$ -フッ素化反応

フッ素は医・農薬品の多くに含まれることから多くの研究者達は触媒的にフッ素原子

を導入する反応開発を多く行なってきた。カルボニル化合物に対するエナンチオ選択的 $\alpha$ -フッ素化反応もそのうちの一つである。これまでに 150 例以上もの触媒的エナンチオ選択的 $\alpha$ -フッ素化反応が報告されているが、その殆どは 1,3-ジカルボニル化合物やアルデヒドやケトンであった。2007 年に初めて袖岡らによる、 $\text{NiCl}_2/\text{BINAP}$  触媒による活性アミドに対するエナンチオ選択的 $\alpha$ -フッ素化反応が報告された(Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.)。以後、数例の報告例が開発されるものの基質適用範囲の狭さなどの問題が残されている。そこで、著者は Lewis 酸性度が高いと期待できるキラル $\pi$ -銅(II)触媒に着目し、適切な休電子的フッ素化剤である

Selectfluor<sup>®</sup>存在下、アシルピラゾール類に対するエナンチオ選択的 $\alpha$ -フッ素化反応を開発した(図 2)。本触媒システムはより $\alpha$ 位の酸性度が低いと想定される側鎖が脂肪族のものや、複雑な天然物誘導体に対するフッ素化にも適用可能となった。また、これまでに観測することが出来なかった鍵中間体の単離に成功し、X 線構造解析の結果からキラル $\pi$ -銅(II)触媒が何故高い Lewis 酸性を有するのかを明らかにした。

### 第 3 章 Thorpe-Ingold 効果によるキラル $\pi$ -銅(II)触媒の設計の検討

Thorpe-Ingold 効果はキラルキャビティを効率的に形成する有効な手段の一つである。例えば、1992 年に Corey らはトリプトファン誘導体-オキシアザボロリジン触媒による Diels-Alder 反応を開発している。特に、触媒の $\beta$ -メチル基の影響によって、より高いエナンチオ選択性が発現することを見出している(図 3、Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3611.)。

そこで、著者はキラル $\pi$ -銅(II)触媒にメチル基を導入した触媒を設計することでフッ素化生成物の不斉収率を向上させた(第

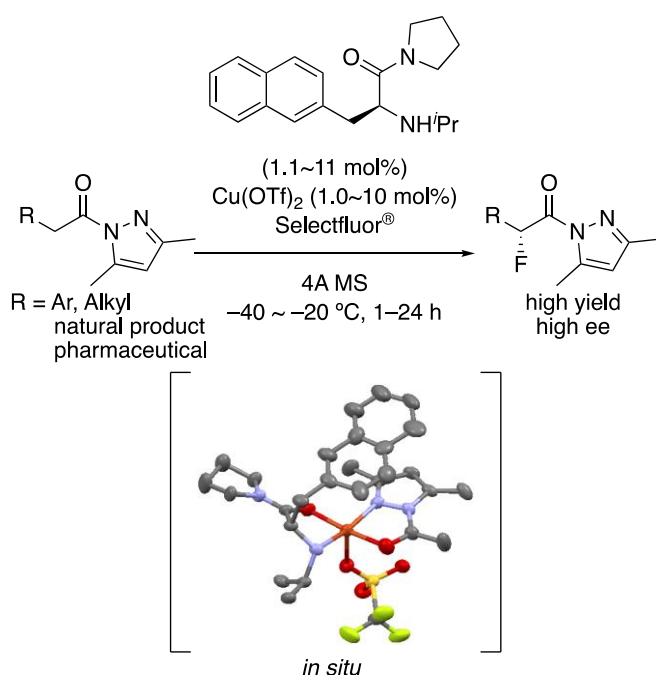


図2 キラル $\pi$ -銅(II)触媒によるエナンチオ選択的 $\alpha$ -フッ素化反応

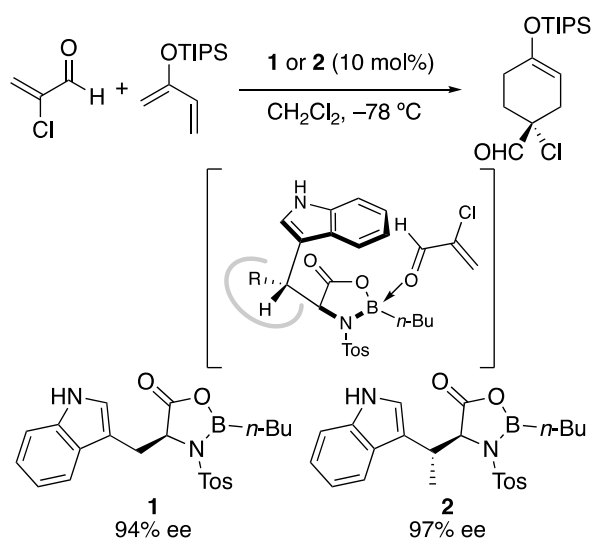


図3 Thorpe-Ingold効果を取り入れた触媒設計

2章)。この結果を元に、我々がこれまでに開発してきたキラル $\pi$ -銅(II)触媒による不斉反応を検討した。その結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルピラゾールに対する向山アルドール反応、Diels-Alder 反応、1,3-双極子環化反応に対する不斉収率の向上に成功した(図4)。

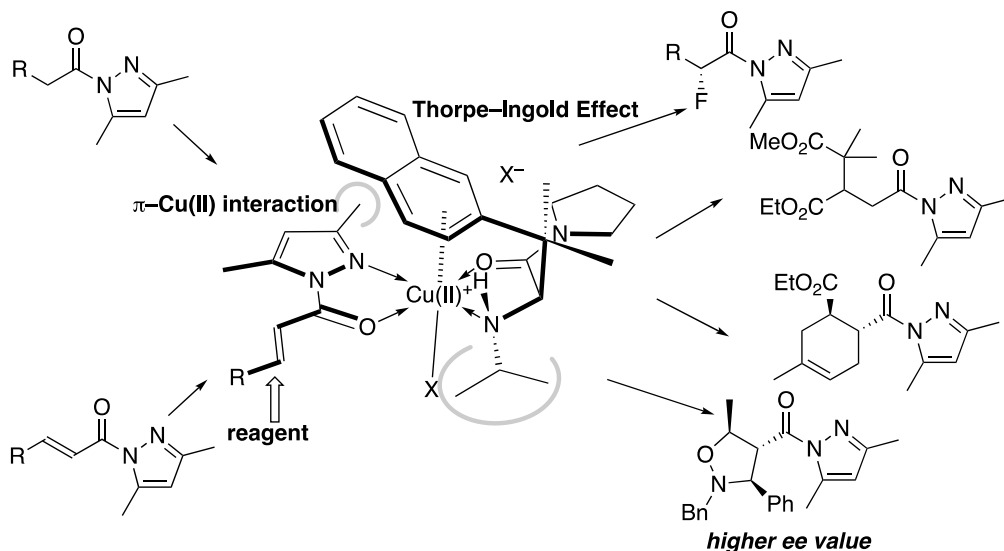


図4 Thorpe-Ingold効果を取り入れたキラル $\pi$ -銅(II)触媒による不斉反応

### 第3章 高活性キラル $\pi$ -銅(II)- $\pi$ 触媒によるアシルピラゾール類に対するエナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応

光学活性ハロゲン含有化合物(Cl, Br, I)は高い脱離能を有することから、最も有用な合成中間体の一つである。工学活性なハロゲンを有する不斉中心炭素に対しては、多くの場合は不斉収率を損なうことなく  $S_N2$  反応によって異なる官能基を導入可能である。フッ素化と同様に、これまでに多くの研究者達は反応性に富む 1,3-カルボニル化合物、アルデヒド、ケトンに対する触媒的エナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応を開発してきた。しかし、カルボン酸等価体に対する報告例は非常に限られている。特に、カルボン酸等価体に対するクロロ化反応においては、腐食性の高いスルホニルクロリド/塩基が必要であった。また、カルボン酸等価体に対する臭素化反応は、Lectka による酸クロリドを用いた手法に限られる(Dogo-Isonagie, C.; Bekele, T.; France, S.; Wolfer, J.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Paull, D. H.; Dudding, T.; Lectka, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1091.)。

そこで、著者はエナンチオ選択的 $\alpha$ -クロロ化及び臭素化に有効なキラル $\pi$ -銅(II)触媒が開発出来ないかと考えた。しかし、従来型のキラル $\pi$ -銅(II)触媒では目的生成物を低収率かつ低不斉収率で与えた。また、フッ素化反応とは異なり、塩基存在化では反応活性が劇的に低下してしまう事が分かった。そこで、更に高い Lewis 酸性を有する触媒システムを設計できれば、塩基を加えずに目的生成物を高収率・高不斉収率で生成物を与えるのではないかと考えた。その結果、アミンの置換基として嵩高い二重結合を有する配位子を用いることで、反応活性の大幅の改善が見られ、目的生成物を高収率・高不斉収率で与えた(図5)。また、X線構造解析によって鍵中間体を同定できたことにより、

銅のカウターアニオンが遊離していることを見出した。

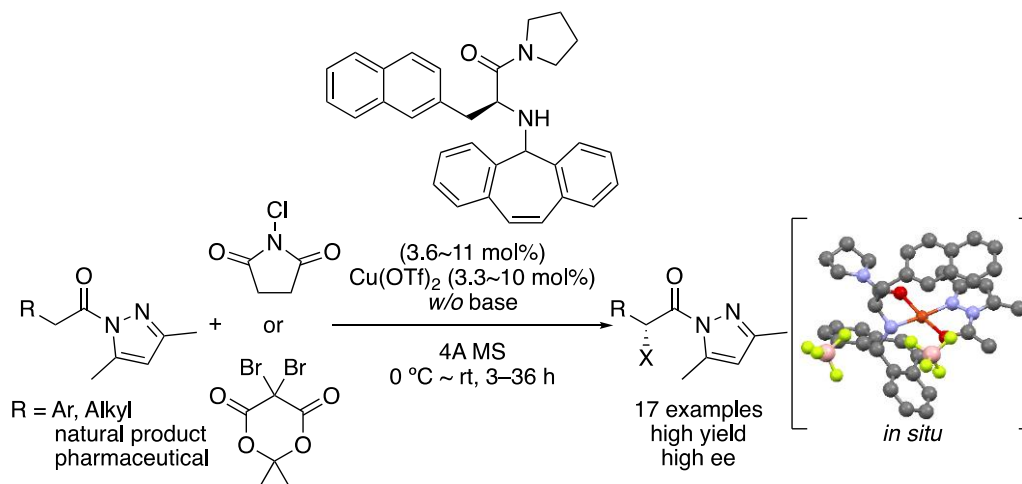


図4 キラル $\pi$ -銅(II)- $\pi$ 触媒によるエナンチオ選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応

## 結論

本博士論文では、キラル $\pi$ -銅(II)触媒、 $\pi$ -銅(II)- $\pi$ 触媒によるアシルピラゾール類のエナンチオ及び、位置選択的 $\alpha$ -ハロゲン化反応の開発について述べられている。本手法により、これまでに報告されている多くの $\alpha$ -ハロゲン化反応を凌駕する触媒システムとなった。本触媒は非常に高い Lewis 酸性を有していることから、 $\alpha$ 位の酸性度が低いとされるカルボン酸等価体の脱プロトン化を効率的に促すものである。また、Thorpe-Ingold 効果によるキラル $\pi$ -銅(II)触媒の有用性についても示された。