

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 14038 号
------	---------------

氏 名 西村 和揮

論 文 題 目

Design of Chiral π -Cu(II) Catalysts for the Enantioselective α -Halogenation Reaction
(エナンチオ選択的 α -ハロゲン化反応に有効なキラル π -銅(II)触媒の設計)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	工学研究科	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	トランスフォーマティブ生命分子研究所	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	生命農学研究科	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	創薬科学研究科	教授	山本 芳彦
委員	名古屋大学	未来材料・システム研究所	准教授	熊谷 純

論文審査の結果の要旨

西村和揮君提出の論文「Design of Chiral π -Cu(II) Catalysts for the Enantioselective α -Halogenation Reaction (エナンチオ選択的 α -ハロゲン化反応に有効なキラル π -銅(II)触媒の設計)」は、カルボン酸等価体であるアシルピラゾール類に対する触媒的エナンチオ選択的 α -ハロゲン化反応の開発とその反応機構について明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第一章は序論であり、博士研究の背景を述べている。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 α -ハロゲン化反応がある。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 α -ハロゲン化反応はpKa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 α 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である。

第二章ではキラル π -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 α -フッ素化反応について述べている。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は触媒的にフッ素原子を導入する反応開発を多く行ってきた。カルボニル化合物に対するエナンチオ選択的 α -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 α -フッ素化反応が報告されているが、そのほとんどは反応性に富む1,3-ジカルボニル化合物やアルデヒドやケトンに限られていた。2007年に初めて袖岡らによる、NiCl₂/BINAP 触媒による活性アミドに対するエナンチオ選択的 α -フッ素化反応が報告された。以後、数例の報告例が開発されるものの、未だ基質適用範囲の狭さなどの問題が残されている。そこで、西村はLewis酸性度が高いと期待できるキラル π -銅(II)触媒に着目し、適切な求電子的フッ素化剤であるSelectfluor存在下、アシルピラゾール類に対するエナンチオ選択的 α -フッ素化反応を開発した。本触媒システムはより、 α 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 π -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。

第三章ではThorpe-Ingold 効果によるキラル π -銅(II)触媒の設計について述べている。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 β -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。そこで、西村はキラル π -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(第二章)。この結果を元に、西村が所属する研究室がこれまでに開発してきたキラル π -銅(II)触媒による不斉反応を検討した。その結果、 α 、 β -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。

第四章では高活性キラル π -銅(II)- π 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 α -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。光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SN₂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 α -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。そこで、西村はエナンチオ選択的 α -クロロ化及び臭素化に有効なキラル π -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 π -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。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。

以上、本論文で述べているように、キラル π -銅(II)触媒、 π -銅(II)- π 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 α -ハロゲン化反応を開発した。本手法はこれまでに報告された α -ハロゲン化反応を凌駕する触媒システムと言える。本触媒は非常に高いLewis酸性を有していることから、 α 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 π -銅(II)触媒の有用性についても示された。これらの成果は、新たな機能有機材料・医薬品などの開発への応用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西村和揮君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。