

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 11450 号
------	---------------

氏名 林 裕樹

論文題目

Development of High Turnover Hypoiodite Salt Catalysis for
Enantioselective Oxidative Cyclization Reactions
(高活性次亜ヨウ素酸塩触媒によるエナンチオ選択的酸化的環化
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	山本 芳彦
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫

論文審査の結果の要旨

林裕樹君提出の論文「Development of High Turnover Hypoiodite Salt Catalysis for Enantioselective Oxidative Cyclization Reactions（高活性次亜ヨウ素酸塩触媒によるエナンチオ選択的酸化的環化反応の開発）」は、次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的環化反応の開発、及び数多くの生物活性物質に含まれるクロマン及びテトラヒドロフラン骨格の新規不斉合成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章では序論を述べている。酸化的カップリング反応は有機合成化学において重要な結合形成反応の一つである。その特徴は、基質の活性化を必要とせず、副産物もクリーンである点で有用である。これまでに重金属酸化剤や遷移金属触媒を用いる酸化的カップリング反応が数多く開発してきた。しかし、環境問題や資源問題が深刻化する中、有害元素や希少元素の使用を回避することが望ましい。そこで近年、環境低負荷型の酸化剤としてヨウ素化合物が注目されている。ヨウ素は、ハロゲン元素の中で分極しやすく、電気陰性度が小さいため、原子価を容易に拡張して超原子価化合物を形成し、重金属酸化剤のような酸化・還元能力を示す。この性質を利用して、超原子価有機ヨウ素化合物を触媒に用いる様々な酸化的カップリング反応が研究してきた。これらの反応では、触媒量の有機ヨウ素化合物と、メタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) や過酢酸等の有機過酸から *in situ* で超原子価有機ヨウ素化合物が調製される。しかし、その多くでは比較的爆発性の高い酸化剤と酸触媒が必要とされており、これに伴う副反応が進行する等、様々な課題が残されていた。一方、当研究室では、無機ヨウ素化合物である次亜ヨウ素酸塩 ($M^+[IO]^-$) に着目し、これを触媒的に用いる酸化的カップリング反応の開発に成功した。次亜ヨウ素酸塩 ($M^+[IO]^-$) は、触媒量のヨウ化物 (M^+I^- , $M^+ = Na^+, K^+, R_4N^+, R_4P^+$ 等) と、より穏和で安価・安全な過酸化水素水又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) から *in situ* で調製される。本触媒システムの特徴は、遷移金属を全く使用せず、穏和な条件下で反応が進行し、副生成物は水又は酸化剤由来のアルコールのみであるため、従来の酸化的カップリング反応に比べて、より環境低負荷型酸化反応である。また本触媒システムは、触媒の対カチオンにキラルなアンモニウムを用いることで不斉酸化に拡張することに成功した。本博士論文では、キラルな次亜ヨウ素酸塩触媒を用いる高活性不斉酸化的環化反応の開発及び触媒機構の解明について論じている。

第2章では高活性次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるトコフェール類の不斉合成について述べている。光学活性クロマン誘導体は数多くの生物活性物質に含まれる重要な分子骨格である。例えば、抗酸化作用を有するトコフェロール (ビタミンEの主成分)、トコトリエノールやトロロックス、チロシナーゼ活性阻害剤であるジヒドロダエダリンA、抗癌作用を示すMerck社のC48等が挙げられる。特に、 α -トコフェロールは医薬品、食品、飼料等に広く含まれており、疾病の治療、栄養補給、酸化防止剤として幅広く利用されている。市販の α -トコフェロールの9割以上は合成品 (DL- α -トコフェロール) で、3つのキラル炭素原子がすべてラセミの8種類の異性体混合物である。一方、トコフェロールの生理活性はクロマン環の2位の立体化学によって大きく異なり、D- α -体 (天然型) が最も強い。そのため、大量供給が強く望まれている。D- α -トコフェロールを含むクロマン化合物の不斉合成法はこれまでに様々な報告してきたが、これらの不斉触媒の多くは金属錯体である。これらの触媒に含まれる金属種を最終生成物から完全に除くのは困難であるため、毒性の懸念や製造コスト等の課題が残されており、実用的ではなかった。

当研究室では、上記の触媒システムを用いる β -ヒドロキシフェニルケトンの不斉酸化的エーテル5員環化反応による、光学活性2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体を高い不斉収率で定量的に得ることに成功している。本研究では、メチレン鎖の一つ長い γ -ヒドロキシフェニルケトン用いる6員環化反応の開発を目的とした。しかし、実際には多くの課題が発生した。例えば、(i) 5員環化反応に比べ6員環化反応は極めて遅いことが分かった。(ii) 反応性の低い γ -ヒドロキシフェニルケトンを基質に用いると触媒活性種が失活する傾向があり、5員環化反応と同条件では、長時間攪拌しても反応がほとんど進行しなかった。(iii) たとえ反応が進行しても、エナンチオ選択性は中程度であった。(iv) ビタミンEの主成分である α -トコフェロールをターゲットにしたトリメチルヒドロキノン誘導体を基質に用いた場合、電子豊富なフェノール部位は非常に酸化されやすく、副反応が優先した。これらの課題解決には、触媒や基質のデザイン及び適切な反応剤 (共酸化剤、添加剤) の選択が重要であった。

詳細な研究の結果、ヒドロキノン誘導体 γ -ヒドロキシフェニルケトンの不斉酸化的エーテル6員環化反応に成功した。成功のポイントを以下に示す。(i) ヒドロキノンの片方の水酸基を電子求引性基で保護することで副反応を抑制できた。(ii) 触媒の対カチオンにペルフルオロアルキル基を導入し、これにより、深い鍵穴がカチオン中心近傍にできており、その配座柔軟性が有効に働いた。(iii) 酸化剤として工業的に有用 (安

論文審査の結果の要旨

価で安全) なクメンヒドロペルオキシド (CHP) を用いることで、生成物を高収率及び高選択的に得た。(iv) 触媒量を減らすと、反応は全く進行しなくなつたが、その理由を明らかにするために、本反応の触媒活性種と不活性種をラマン分光測定によって分析した。その結果、不安定な次亜ヨウ素酸塩 $[I_0]^-$ が活性種、安定なトリヨージド $[I_3]^-$ が不活性種であり、塩基によって不活性種から活性種を再生できることを発見した。その重要な知見を元に、詳細に検討した結果、炭酸カリウムのような安価な無機塩基を添加すると、触媒量を大幅に低減でき、さらに、本触媒機構はラマン分光を用いて調査した結果、活性種と不活性種の生成、更に塩基による活性種の再生を確認した。これがブレークスルーとなり、不斉有機酸化触媒では世界最高の触媒回転数 (TON = 2000) を達成し、天然型ビタミンEの全成分 (α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロール及びそれらのトコトリエノール体) の合成鍵中間体をそれぞれ高収率、高選択的に合成することに初めて成功した。更に、水溶性ビタミンEであるトロロックス、チロシナーゼ活性阻害剤であるダエダリンAや抗がん作用を示すMerck社のC48の合成鍵中間体も同様に不斉合成できた。これらの反応はスケールアップが可能であり、新薬の開発や医薬品製造プロセスに利用できると期待される。

第3章ではキラル次亜ヨウ素酸アンモニウム塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応による2-アシルテトラヒドロフランの不斉合成について述べている。テトラヒドロフランは様々な生物活性物質に含まれる重要な骨格である。その中でも、キラル2-アシルテトラヒドロフランは多くの医薬品に含まれている。例えば、前立腺肥大症の治療薬であるテラゾシンやアルフゾシン、カルシウム拮抗剤であるフルニジピン、骨吸収阻害剤、抗菌薬であるファロペネム等である。これらの医薬品は全て、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸から合成される。従って、2-アシルテトラヒドロフランの効率的不斉合成法の開発は強く望まれている。そこで、本研究では、キラルな次亜ヨウ素酸触媒による δ -ヒドロキシケトンのエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応の開発を目的とした。しかし、上述の β -ヒドロキシフェニルケトンの環化反応の最適条件（過酸化水素水存在下）では、目的の環化生成物は得られなかった。これは、 δ -ヒドロキシケトンの分子内環化の反応活性が上述の β -ヒドロキシフェニルケトンのそれよりも低いため、触媒活性種である $[I_0]^-$ の不活性化が優先的に進行してしまったと考えられる。特に本触媒システムにおいて、結合形成段階が遅い場合は、過酸化水素が次亜ヨウ素酸塩により酸素と水に分解される不活性化が優先的に進行したと考えられる。これを解決するためには様々な検討した結果、過酸化水素の代わりにアルコールの過酸化物を用いると反応が進行し、CHPを用いることでの環化生成物を高い化学及び不斉収率で得ることに成功した。また、炭酸カリウムを添加することで、触媒量を低減でき、スケールアップも可能である。本反応の生成物のイミダゾリル補助基は容易に変換できた。例えば、医薬品中間体であるテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を光学純度を保ったまま高収率で変換することに成功した。

以上のように、本論文では次亜ヨウ素酸塩触媒を用いるエナンチオ選択的酸化的環化反応の開発に成功し、数多くの生物活性物質に含まれるクロマン及びテトラヒドロフラン骨格の新規不斉合成を達成したことを述べている。これらの評価方法ならびに得られた結果は、不斉合成による医薬品製造・開発に重要であり、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林裕樹君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。