

報告番号	甲 第 11883 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Development of Lewis Acid-Assisted Chiral Phosphoric Acid Catalysts for Enantioselective [4 + 2] and [2 + 2] Cycloadditions**
(エナンチオ選択的[4+2]及び[2+2]付加環化反応に有効なルイス酸で活性化されたキラルリン酸触媒の開発)

氏 名 後藤 優太

論文内容の要旨

第1章 序論

持続可能型社会を実現するために、環境に優しい不斉触媒反応を開発することは重要な課題である。特に、工業的な大量スケールでの合成には、貴金属または毒性元素を含まない高活性キラル触媒の開発が望まれている。この観点から、キラルピナフトール誘導体は、原料であるキラルピナフトールの両エナンチオマーが容易に入手でき、化学修飾も容易であるため、キラル有機触媒として広く使用されている。特にキラルピナフトール由来のリン酸 **1** (図 1 左) は酸・塩基機能型の優れた有機触媒であり、主にイミンを基質に用いる不斉触媒反応に有効である。

しかし、キラルリン酸 **1** の Brønsted 酸性度は、イミンと比較して弱い塩基性を示すアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物を活性化するには適していない (図 1 左)。この問題点を解決するために、より強い酸性度を示すキラル Brønsted 酸触媒がこれまでに多く開発されてきた。たとえばキラルホスホルアミド触媒 **2** はケトンなどのカルボニル化合物を基質に用いる不斉触媒反応に適用できる (図 1 右)。この例は、化学修飾で化合物自体を変えることによる Brønsted 酸性度の調整法である。

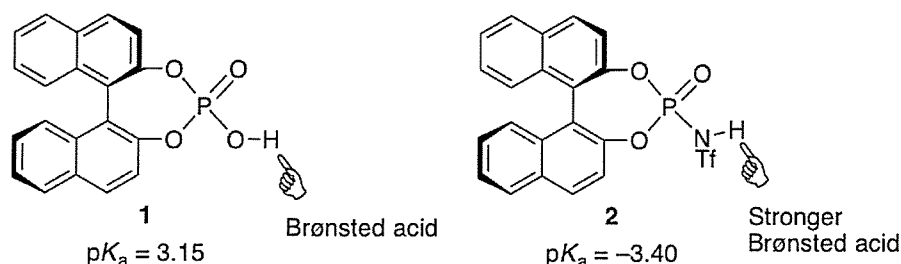


図1.キラルリン酸 **1** とキラルホスホルアミド **2** の pK_a (DMSO 中)

一方、石原・山本らが開発した LBA(Lewis acid-assisted Brønsted acid)触媒のシステムは化学修飾によらない画期的な Brønsted 酸性度の調整法である。本法は、アキラルな Lewis 酸をキラル Brønsted 酸に添加するだけという簡便な手法で、Brønsted 酸性度を強めることができるため、化学修飾による酸性度の調整法と比較して、触媒合成に必要なコストと時間を削減することができる。さらに、Lewis 酸が Brønsted 酸に配位することで、プロトンの配向性を制御できるため、高い立体選択性が期待できる。

そこで、著者は LBA 触媒のシステムをキラルリン酸触媒に適用し、Lewis 酸(LA)で活性化されたキラルリン酸触媒 **3**・2LA または **4**・LA を設計すれば、リン酸触媒単独では活性化が困難なカルボニル化合物を基質に用いる不斉触媒反応に適用できると考えた(図 2)。本触媒の設計には遠隔位での活性化法(図 2a)と直接的な活性化法(図 2b)が考えられる。どちらの場合も、アキラルな Lewis 酸がホスホリル基またはカルボニル基に配位することで、リン酸の酸性度は配位結合と共有結合を介する電子の移動を伴って強くなる。また、3,3'位の置換基および Lewis 酸自体の立体効果で、嵩高い不斉場を構築することができる。さらに、Lewis 酸の配位によるリン酸プロトンの配向性の制御は高い立体選択性が期待できる。

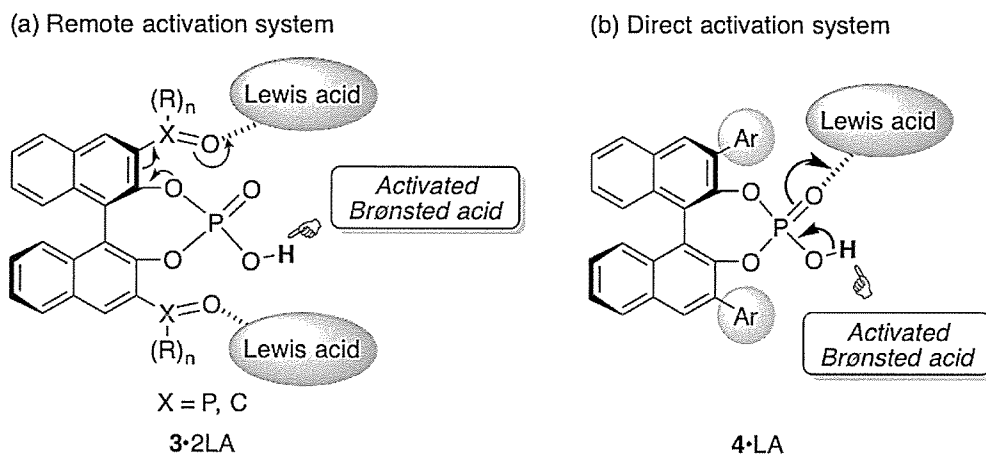


図 2. Lewis 酸で活性化されたキラルリン酸触媒の設計

このような作業仮説の下、著者は Lewis 酸で活性化されたキラルリン酸触媒によるアクロレイン誘導体を基質に用いるエナンチオ選択的[4+2]及び[2+2]付加環化反応の開発を行った。

第 2 章では $3 \cdot 2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ によるアクロレイン誘導体を基質に用いるエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応 ([4+2]付加環化反応)について、第 3 章では $4 \cdot \text{BBr}_3$ による光学活性アルカロイド合成を指向した 1,2-ジヒドロピリジンを経るエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応 ([4+2]付加環化反応)について、第 4 章では $4 \cdot \text{BBr}_3$ によるアクロレイン誘導体を基質に用いるエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応について記述している。

第2章 遠隔位のトリス（ペンタフルオロフェニル）ボランで活性化されたキラルリン酸触媒を用いるエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応

すでに、当研究室では異常 *endo/exo* 選択的不斉 Diels–Alder 反応に有効なキラル超分子 Lewis 酸 **5** 及び **6** を開発している(図 3)。これらの触媒は 3,3'位のホスホリル部位またはアミド部位に高い Lewis 酸であるトリス（ペンタフルオロフェニル）ボラン($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$)を配位させることで、触媒活性点の周辺に精巧なキラルキャビティを作ると同時に、配位結合と共有結合を介して活性中心のホウ素の Lewis 酸性度を向上させている。そこで、著者はこのような超分子触媒の精密な構造設計を活かしたまま、触媒設計の多様性の会得を目指して、活性中心のホウ素 Lewis 酸をリン酸に置き換えたキラル超分子 Brønsted 酸 **7** も触媒として有効であると考えた(図 4)。キラルリン酸の Brønsted 酸-Brønsted 塩基の複合機能により、アクロレイン誘導体は触媒 **7** と 2 点配位することができる。さらに、Lewis 酸を添加することで、Lewis 酸-Brønsted 塩基の共役機能をもたらすことができる。触媒設計の多様化は、アクロレイン誘導体の種類に応じて、多目的分子認識を実現するものと考えた。

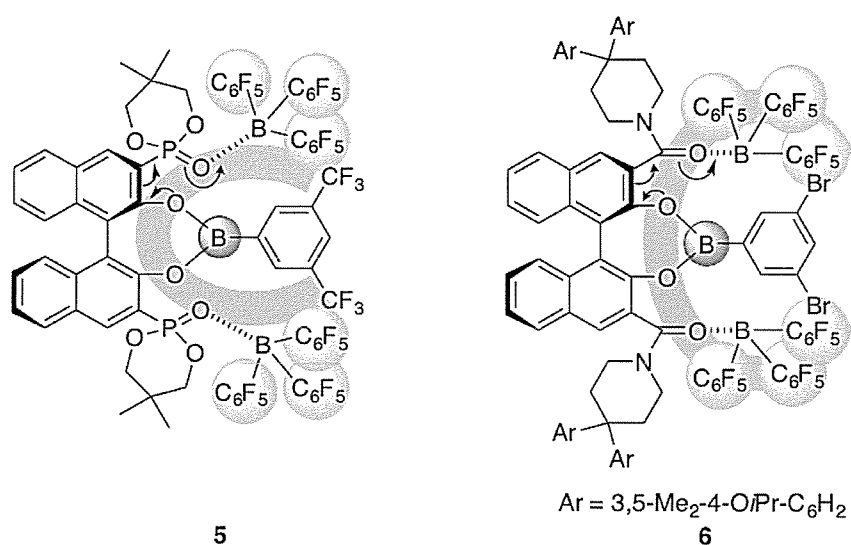


図 3. 精巧なキャビティを有するキラル超分子 Lewis 酸 **5** 及び **6**

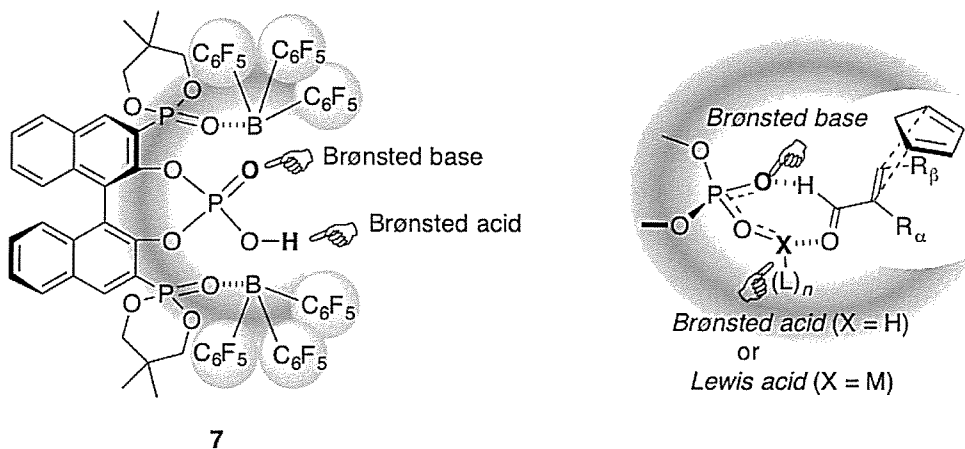


図4. 精巧なキャビティーと酸・塩基複合機能を持つキラル超分子 Brønsted 酸 7

モデル反応として、アクロレイン誘導体と環状ジエンのエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応を選び、反応条件の検討を行った。その結果、遠隔位の $B(C_6F_5)_3$ で活性化されたキラルリン酸触媒 **8** 用いたときに、メタクロレイン **9** ($R = Me$) とシクロペンタジエン **10** のエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応において、目的の生成物が高いエナンチオ選択性(90% ee)で得られた(図5)。さらに、超分子触媒 **8** は、カテコールボランを活性中心の Lewis 酸として添加することで、Lewis 酸-Brønsted 塩基共役触媒としても働くことがわかった。

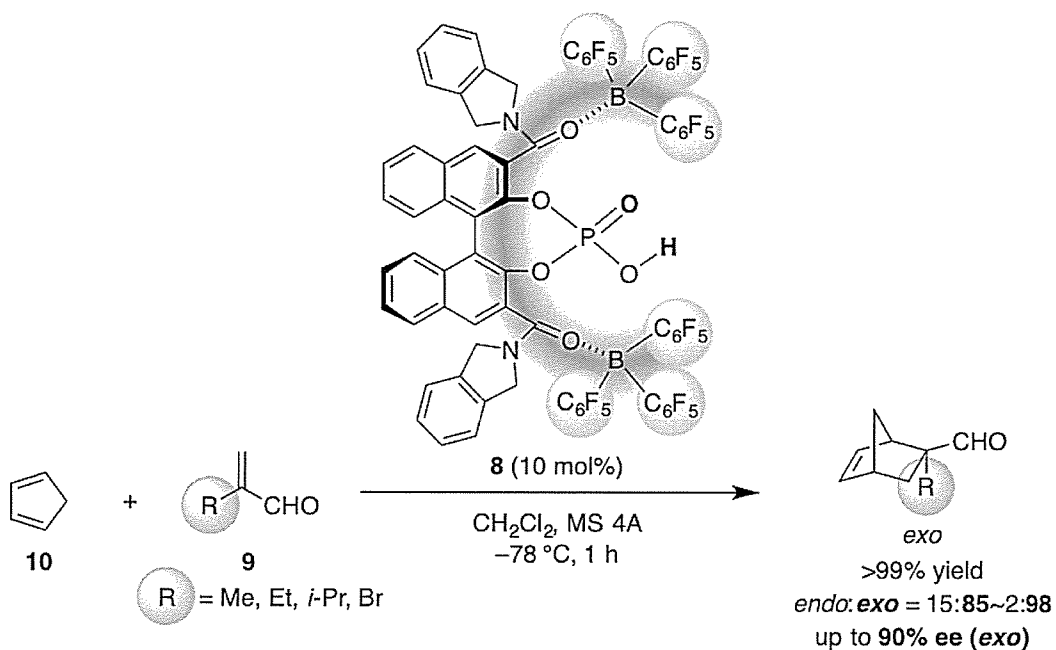


図5. 遠隔位の $B(C_6F_5)_3$ で活性化されたキラルリン酸触媒による Diels–Alder 反応

第3章 三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒を用いる 1,2-ジヒドロピリジンの エンanto選択的 Diels-Alder 反応

イソキノクリジンは、生物活性を有するアルカロイドの一種であり、様々な有用な天然物の合成中間体となる(図 6)。したがって、光学活性イソキノクリジンの効率的な合成法の開発が強く望まれている。1,2-ジヒドロピリジンを基質に用いる不斉触媒的 Diels-Alder 反応 ([4+2]付加環化反応)は光学活性イソキノクリジンを得るための最も効率的な手法であるため、これまでにいくつかの報告例が存在する。たとえば、MacMillan 触媒 **11** を用いて、アクロレイン **12** と 1,2-ジヒドロピリジン誘導体との Diels-Alder 反応を行えば、対応するイソキノクリジンが高エンanto選択的に得られる。しかし、この第 2 級アミン触媒 **11** は、メタクロレイン **13** のような α -置換型アクロレインとの反応に適用できない。なぜなら、立体障害によってイミニウム中間体が形成できないからである(図 7)。したがって、第 4 級不斉炭素を有する光学活性イソキノクリジンを得ることは原理的にできない。そこで、著者は Lewis 酸で直接的に活性化されたキラルリン酸触媒を開発し、この問題点を解決するために、 α -置換型アクロレインと 1,2-ジヒドロピリジン誘導体を基質に用いるエンanto選択的 Diels-Alder 反応を試みた。

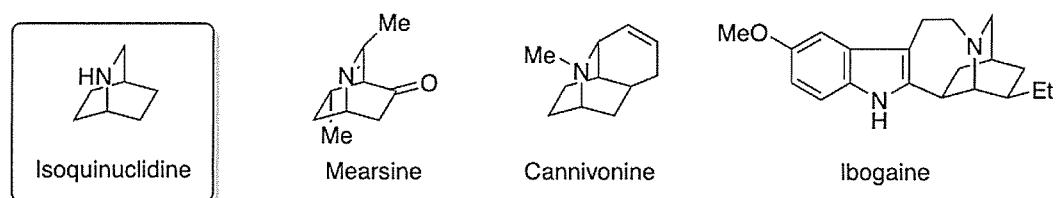


図 6. イソキノクリジンとアルカロイド

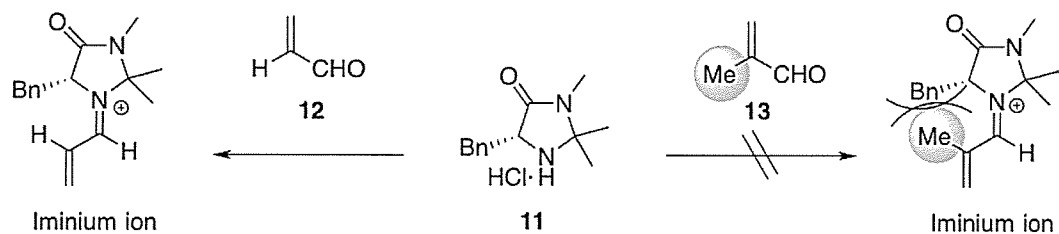


図 7. 第 2 級アミン触媒 **11** と **12** または **13** とのイミニウム中間体の生成

反応条件の検討の結果、三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒 **14** は、 α -置換型アクロレインと環状ジエンとの Diels-Alder 反応に効果的であることがわかった。特に、 α -置換型アクロレイン **15** と 1,2-ジヒドロピリジン誘導体 **16** を基質に用いるエンanto選択的 Diels-Alder 反応では、対応する光学活性イソキノクリジン **17** が高いエンanto選択性(最高 98% ee)で得られた(図 8)。

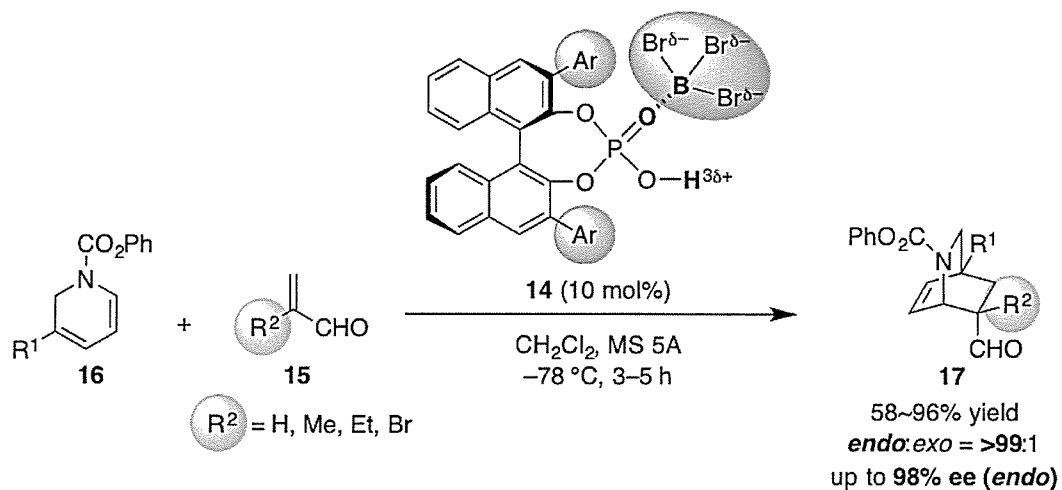


図 8. 三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒による Diels–Alder 反応

第4章 三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒を用いるエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応

シクロブタン骨格は、自身の高い環ひずみエネルギーによって、他の有用な化合物へ容易に変換することができるため、合成価値の高い構造である。例えば、キラルシクロブタン **18** は多くの天然物に変換することができる(図 9)。そのため、光学活性シクロブタンを効率よく得ることができるエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応の開発は強く望まれている。しかし、開発例はそれほど多くはなく、キラル Lewis 酸触媒によって直接的に基質を活性化して進行するエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応の報告は数例あるが、キラル Brønsted 酸

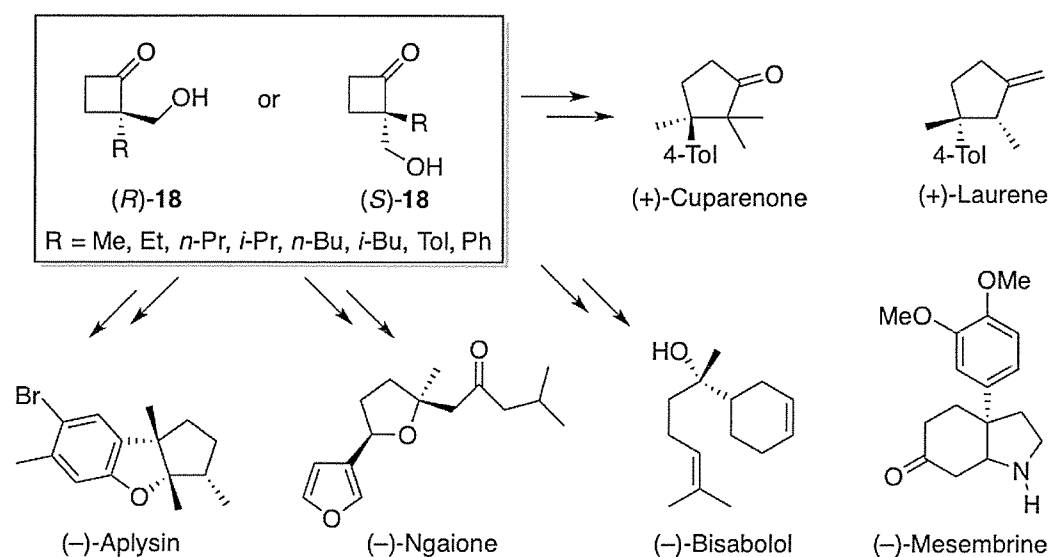


図 9. キラルシクロブタン **18** の天然物への誘導例

触媒によって直接的に基質を活性化して進行するものは皆無である。アキラルな Brønsted 酸に関しては報告例があり、その報告によると Brønsted 酸を触媒として用いた場合は、Lewis 酸を触媒として用いたときと比較して、良い結果を与えることがわかっている。そこで、著者は第 3 章で開発したアクロレイン誘導体を基質に用いる Diels–Alder 反応に有効であった Lewis 酸で直接的に活性化されたキラルリン酸触媒を用いて、エナンチオ選択的[2+2]付加環化反応を試みた。

反応条件の検討を行った結果、三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒 **19** が、フェニルビニルスルフィド **20** とメタクロレイン **21** を基質に用いる [2+2] 付加環化反応に有効であることがわかった。本反応を用いればキラルシクロブタン **22** を高いジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で高収率に得ることができる。さらに、本触媒反応の有用性を示すために、得られたシクロブタン **22** を出発原料に用いて天然物の合成中間体への誘導の初期検討を行った。

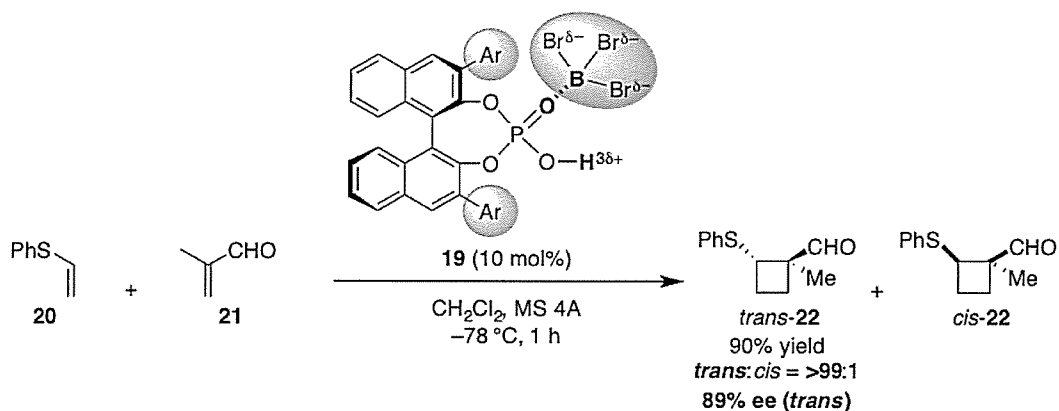


図 10. 三臭化ホウ素で活性化されたキラルリン酸触媒による [2+2] 付加環化反応

結論

以上のように、著者は Lewis 酸で活性化されたキラルリン酸触媒によるアクロレイン誘導体を基質に用いるエナンチオ選択的 [4+2] 及び [2+2] 付加環化反応を開発した。本触媒は、キラルリン酸とアキラルな Lewis 酸を用いて容易に調製でき、従来のキラルリン酸よりも高い反応性および選択性を示す。本触媒を用いて不斉付加環化反応を行えば、合成的に有用なノルボルネン、イソキヌクリジンおよびシクロブタン骨格を高い光学純度で得ることができる。