

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 11883 号
------	---------------

氏 名 後藤 優太

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)

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

後藤優太君提出の「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)」はルイス酸・ブレンステッド複合型キラル酸触媒が不斉合成に極めて有効であることを明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第1章は序論である。キラルピナフトール誘導体は、原料の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、キラルリン酸の酸性度は、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。この問題点を解決するために、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ブレンステッド酸性度の調整法である。本法は、アキラルなルイス酸をキラルブレンステッド酸に添加するだけでブレンステッド酸性度を強められるため、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できる。さらに、ルイス酸がブレンステッド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、後藤君はLBA触媒のシステムをキラルリン酸触媒に適用し、ルイス酸(LA)で活性化されたキラルリン酸触媒・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。本触媒の設計には遠隔位での活性化法と直接的な活性化法が考えられる。どちらの場合も、アキラルなルイス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'位の置換基およびルイス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、ルイス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。このような作業仮説の下、著者はルイス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、遠隔位のトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン(B(C6F5)₃)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ディールス・アルダー反応について述べている。すでに、当研究室では異常endo/exo選択的不斉ディールス・アルダー反応に有効なキラル超分子ルイス酸を開発している。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嵩高いルイス酸であるB(C6F5)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ーを作ると同時に、配位結合と共有結合を介して活性中心のホウ素のルイス酸性度を向上させている。そこで、後藤君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、活性中心のホウ素ルイス酸をリン酸に置き換えたキラル超分子ブレンステッド酸も触媒として有効であると考えた。キラルリン酸のブレンステッド酸-ブレンステッド塩基の複合機能により、アクロレイン誘導体は触媒と2点配位することができる。さらに、ルイス酸を添加することで、ルイス酸-ブレンステッド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。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ディールス・アルダー反応を選び、反応条件の検討を行った。その結果、遠隔位のB(C6F5)₃で活性化されたキラルリン酸触媒を用いたときに、メタクロレインとシクロペンタジエンのエナンチオ選択的ディールス・アルダー反応から目的の生成物を90% eeで得た。さらに、超分子触媒は、カテコールボランを活性中心のルイス酸として添加することで、ルイス酸-ブレンステッド塩基共役触媒としても働くことがわかった。

第3章では、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ナンチオ選択的ディールス・アルダー反応について述べている。イソキヌクリジンは、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。したがって、光学活性イソキヌ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ディールス・アルダー反応([4+2]付加環化反応)は光学活性イソキヌクリジンを得るための最も効率的な手法である。たとえば、マクミラン触媒を用いて、アクロレインと1,2-ジヒドロピリジン誘導体とのディールス・アルダー反応を行えば、対応するイソキヌクリジンが高エナンチオ選択的に得られる。しかし、この第2級アミン触媒は、メタクロレインのような α -置換型アクロレインとの反応に適用できない。そこで、後藤君はルイス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ナンチオ選択的ディールス・アルダー反応を試みた。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は、 α -置換型アクロレインと環状ジエンとのディールス・アルダー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と1,2-ジヒドロピリジン誘導体を基質に用いるエナ

論文審査の結果の要旨

ンチオ選択的ディールス・アルダー反応では、対応する光学活性イソキヌクリジンを最高98% eeで得た。

第4章では、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]付加環化反応について述べている。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は多くの天然物に変換することができる。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、キラルルイス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、キラルプレンステッド酸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。アキラルなプレンステッド酸に関しては報告例があり、その報告によるとプレンステッド酸を触媒として用いた場合は、ルイス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ディールス・アルダー反応に有効であったルイス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が、フェニルビニルスルフィドとメタクロレインを基質に用いる[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。

最終章では本研究の結論を与えている。

以上のように本論文ではルイス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ている。これらの評価方法並びに得られた結果は、複雑な天然物や医薬品の不斉合成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後藤優太君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。