

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	12527	号
------	-----	---	-------	---

氏 名 岡本 遼

論文題目

Development of Chiral Bis(phosphoric Acid) and Chiral Pyrophosphoric Acid Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction

(エナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応に有効なキラルビスリン酸及びキラルピロリン酸触媒の開発)

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

岡本遼君提出の論文「Development of Chiral Bis(phosphoric Acid) and Chiral Pyrophosphoric Acid Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction (エナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応に有効なキラルビスリン酸及びキラルピロリン酸触媒の開発)」は、従来のキラルリン酸触媒では、活性化が不十分、あるいは立体及び位置制御が困難な反応に対して、基質や反応剤を認識する水素結合ネットワークを巧みに活用することにより、新たなリン酸触媒が設計可能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章では本研究の背景と概要を述べている。環境調和を指向した高効率な不斉合成反応を実現するために、キラル有機触媒の開発は益々重要になっている。なかでも、秋山ら、寺田らによって独立に開発されたキラルリン酸触媒1は、リン酸基のPOH部位(酸)とP=O部位(塩基)により、基質と反応剤を同時に活性化する酸・塩基複合型触媒であり、様々な不斉触媒反応に用いられている。特に、BINOLから誘導されるキラルリン酸触媒は主にアルミニウムの活性化に有効である。しかし、反応性の低いケトンなどのカルボニル化合物や、比較的強い塩基性のケチミンなどは、触媒の酸性度が不十分で活性化できない場合がある。また、酸性度だけでなく、反応剤の求核性を制御するためには、塩基性度も同時に調整する必要がある。こうした観点から、基質と反応剤に合わせた酸性度・塩基性度を保持した酸・塩基複合型のキラルBrønsted酸触媒の開発が行われてきた。特に、酸性度を向上させる手法のひとつに、山本・石原らが提唱したキラルBBA触媒システム(chiral Brønsted acid-assisted Brønsted acid system)がある。キラルBBA触媒の代表的な例としては、RawalらのキラルTADDOL触媒、SchausらのキラルBINOL触媒、丸岡らのキラルジカルボン酸触媒、石原らのキラルBINSAs触媒などが挙げられる。本手法では二塩基酸が分子内で水素結合し、自己活性化することで酸性度が向上する。さらに、水素結合はプロトンの配向性と分子構造の柔軟性を抑制し、高い立体選択性を制御する上で重要な役割を果たしている。また、キラルBBA触媒システムは、前述したキラルリン酸触媒系にも既に導入されている。Gongらは、従来のキラルリン酸触媒1を3位どうしで架橋したキラルビスリン酸触媒を開発済みである。その後、寺田・椴山らは、1つのビナフチル骨格に2つのリン酸ジエステルを導入したキラルビスリン酸触媒を開発した。これらの触媒の高いBrønsted酸性度を活用することで、従来のキラルリン酸触媒では反応促進が困難であった1,3-双極子付加環化反応やDiels-Alder反応に適用済みである。こうした背景のもと、キラルビスリン酸触媒2,3を用いた α -イミノエステルと2-メトキシフランのアザ-Friedel-Crafts反応(第2章)及びキラルピロリン酸触媒4を用いたフェノールの位置及びエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応(第3章)に関する研究を実施した。

第2章では、「キラルビスリン酸触媒を用いた α -イミノエステルと2-メトキシフランのアザ-Friedel-Crafts反応」の研究についての詳細が述べられている。

【キラルC2対称ビスリン酸触媒の開発】：ケチミンに対するエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応は、多くの天然物や医薬品に見られる第四級不斉炭素を有する光学活性含窒素化合物を与えるため有用である。特に、求核性の高いヘテロ環を反応剤とするアザ-Friedel-Crafts反応では、得られた生成物から合成上重要な様々な光学活性化合物へと変換できる。しかし、これまでの実施例の多くはピロールやインドールなどの求核性の高い含窒素ヘテロ環を用いたものであり、フランを用いた反応例は数例に限られている。こうした背景のもと、従来のキラルリン酸触媒1と比較して酸性度の高いキラルC2対称ビスリン酸触媒2であれば、これまでフランとの反応に適用されてこなかった鎖状のイミノエステルを十分活性化することができると考えた。実際、従来のキラルリン酸触媒1では、 β, γ -アルキニル α -イミノエステルを基質に用いて、2-メトキシフランとのエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応を試したが、反応性が低く、エナンチオ選択性も中程度しか発現しなかった。一方、キラルC2対称ビスリン酸触媒2を用いた場合では反応は円滑に進行し、目的の生成物が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られた。グラム・スケールアップも可能であった。また、得られた生成物は、第四級不斉炭素を有する様々な光学活性N-およびO-ヘテロ環へと変換することができた。

【キラルC1対称ビスリン酸触媒の開発】：次に、上述の基質以外の反応の適用を目指して、アリール α -イミノエステルを選定した。しかし、キラルC2対称ビスリン酸触媒2はこの基質に対して触媒活性が低く、エナンチオ選択性も十分発現しなかった。それでも開発当初は、キラルC2対称ビスリン酸触媒2の3,3'位により嵩高い置換基を導入することがエナンチオ選択性の向上のために有効であると考えた。しかし、実際にそうした置換基の場合では、2つのリン酸基の導入自体が困難だった。そこで、3位のみで嵩高い置換基を導入して立体障害を軽減すれば、2つのリン酸基を導入できると考えた。また、立体障害の低減は、触媒活性の向上にも寄与すると期待した。その一方で、こうして合成されるキラルC1対称ビスリン酸触媒は識別可能な2つの活性点が生じることから、エナンチオ選択性の制御が困難である。以上の経緯から、最終的に一方のリン酸を選択的に保護し、嵩高い3位の置換基に近接したリン酸のプロトンを唯一の触媒活性点とするキラルC1対称ビスリン酸触媒3を創製した。検討の結果、アリール α -イミノエステルと2-メトキシフランのエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応において、キラルC1対称ビスリン酸触媒3を用いると幅広い基質に対して高収率かつ高いエナンチオ選択的に対応する生成物が得られた。触媒量の低減(0.2 mol%)やグラム・スケールアップも可能であった。さらに、得られた生成物は合成上有用な光学活性 α -アリールセリンへ変換できた。

第3章では「キラルピロリン酸触媒を用いたフェノールの位置及びエナンチオ選択的アザ-Friedel-Crafts反応」の研究についての詳細が述べられている。オルト-パラ配向性を有するフェノールを求核剤とするアザ-Friedel-

論文審査の結果の要旨

Crafts反応では、フェノールの位置選択性とアルジミンのエナンチオ面選択性を同時に制御する必要がある。従来型のキラルリン酸触媒1を用いると、高エナンチオ選択的にオルト体が優先して得られることが報告されている。それに対して本研究ではキラルピロリン酸4を用いて、一方のP(=O)OHのBrønsted酸でアルジミンを、もう一方のP(=O)OHのBrønsted塩基でフェノールを同時に活性化することで、フェノールの活性中心から最も遠いパラ位選択的な反応制御に着目した。実際に、アルジミンとフェノールのアザ-Friedel-Crafts反応においてキラルピロリン酸触媒を用いると、パラ位選択に反応した生成物のみがエナンチオ選択的に得られた。また、得られた生成物のひとつは、抗真菌剤である(R)-ビホナゾールの鍵中間体へと変換した。本反応では従来のリン酸触媒では実現が困難な遠隔不斉制御が必要であり、今回開発した初めてのキラルピロリン酸触媒4ならではの反応開発として特筆される。

以上のように、本論文では従来のキラルリン酸触媒では、活性化が不十分、あるいは立体及び位置制御が困難な反応に対して、基質や反応剤を認識する水素結合ネットワークを巧みに活用することにより、新たなリン酸触媒が設計可能であることを明らかにしている。これらの評価方法並びに得られた結果は、有機合成化学の発展並びに新薬やファインケミカルの開発・製造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岡本遼君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。