

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 12755 号
------	---------------

氏 名 阪本 竜浩

### 論文題目

Development of Chiral Supramolecular Catalysts for  
Multiselective Cycloaddition Reactions  
(マルチ選択的付加環化反応に有効なキラル超分子触媒の開発)

### 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	山本 芳彦
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫

阪本竜浩君提出の論文「Development of Chiral Supramolecular Catalysts for Multiselective Cycloaddition Reactions (マルチ選択的付加環化反応に有効なキラル超分子触媒の開発)」は、キラル複合型酸触媒の概念を拡張し、標的とする基質や反応に対応するテーラーメイド型マルチ選択的触媒を設計・開発でき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、研究背景及び目的について述べている。マルチ選択性の制御は、望む立体化学や骨格を有する化合物を容易に合成可能にするため、有機合成化学における究極の目標の一つである。特に、分子触媒によるマルチ選択的反応の制御は重要である。しかし、従来型分子触媒の場合、三次元的な立体構造の識別を必要とするジアステレオ、レジオ、サイト、基質選択性等を同時に複数制御することは困難であった。従来の分子技術では合成できなかった化合物を得るために、マルチ選択性の制御が可能な分子触媒システムの確立が強く望まれている。キラル複合型酸触媒LBA(achiral Lewis acid-assisted chiral Brønsted acid)及びLLA(achiral Lewis acid-assisted chiral Lewis acid)は、結合性相互作用によってその反応活性が向上するとともに有効な不斉場の構築が可能のため、不斉触媒反応開発において広く利用されている。三次元的な立体構造の識別のためには、基質と生成物を十分に包み込むことのできる深いキラルキャビティーの構築が必要である。阪本君は共役結合を介して中心酸を活性化する触媒システムを考案し、従来のキラルLBA、LLA触媒よりも多機能的な深いキラルキャビティーを構築すると同時に中心酸を活性化できることを明らかにし、マルチ選択的反応の制御に成功した。

第2章では、三臭化ホウ素-キラルBINOLリン酸複合型触媒によ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。不斉[2+2]付加環化反応は、天然物やファインケミカルの鍵合成中間体として有用な光学活性シクロブタン骨格を一挙に構築できるため、非常に有用性の高い反応である。阪本君はLBA触媒システムによって活性化された高いBrønsted酸性度を有する $\text{BBr}_3$ -キラルBINOLリン酸触媒が本反応に有効であることを実証した。 $\text{BBr}_3$ の塩基性部位と基質の酸性部位との水素結合を利用することで、基質のエナンチオ面の認識と*s-trans*構造への誘導による[2+2]付加環化反応が促進することを明らかにした。反応条件を最適化した結果、 $\text{BBr}_3$ -キラルBINOLリン酸触媒によるアクロレイン誘導体とフェニルビニルスルフィドによるエナンチオ、ジアステレオ、反応選択的[2+2]付加環化反応の開発に成功し、スケールアップ合成も円滑に進行することを確認した。得られた生成物はアジア象のフェロモンである(+)-frontalinの鍵合成中間体へと誘導した。

第3章ではトリス(ペンタフルオロフェニル)ボラン-キラルBINOLリン酸複合型触媒によるエナンチオ、ジアステレオ選択的[4+2]付加環化反応の開発について述べている。逆電子要請型ヘテロDiels-Alder(IEDHDA)反応は、生理活性物質や天然物合成の鍵反応として用いられるため、汎用性の高い合成手法である。特に、不斉IEDHDA反応は高度に官能基化された光学活性な六員環化合物を効率的に合成することが可能である。従って、これまでに不斉IEDHDA反応の開発は盛んに行われ、多数の報告例がある。それらの多くは高い反応活性を有し、また触媒との二座配位によって高い立体選択性の制御が可能な電子求引性基を有する*s-cis*構造がより安定な $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質として用いている。一方、単純なアクロレインはIEDHDA反応において、触媒との二座配位が不可能であり、かつ*s-cis*構造が安定ではないため、低反応活性である。こうした理由から、アクロレインを基質とした不斉IEDHDA反応の開発例は僅かである。アクロレインの不斉IEDHDA反応を円滑に進行させるためには、*s-cis*構造を安定化できる基質設計が重要であり、また選択性の向上にはキラルキャビティーによる触媒制御が有効であると考えられる。阪本君は、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラルBINOLリン酸触媒が $\alpha, \beta$ -置換アクロレインとエチルビニルスルフィドの不斉[4+2]付加環化反応に最適であることを見出した。 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラルBINOLリン酸触媒は $\text{BBr}_3$ -キラルBINOLリン酸触媒と同等のアクロレインを十分に活性化できるBrønsted酸性度を有し、また嵩高い $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ の立体効果によるアクロレインのエナンチオ面の識別が可能であったと考えられる。本反応では、*syn*体生成物が主生成物として得られた。更に、得られた*syn*体生成物は $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ により、対応する*anti*体生成物へとエナンチオ選択性を損なうことなく異性化させることができた。

第4章では、U字型キラル超分子Lewis酸触媒によるプロパルギルアルデヒドのマルチ選択的Diels-Alder反応について述べている。これまでに数多くの触媒による不斉DA反応が開発されてきたが、それらの多くはジエノフィルとしてアルケンを基質に用いるものであり、立体化学制御の難易度が高いアルキンに用いた不斉DA反応の開発例は限られている。特に、 $\beta$ -無置換のプロパルギルアルデヒドとシクロペンタジエンの不斉DA反応を完璧に制御できた例はこれまでにない。本反応の問題点として、単一付加環化体から更にもう一当量のシクロペンタジエンとの過剰反応によって二重付加環化体が副生成することが挙げられる。目的とする単一付加環化体を選択的に得るためには、エナンチオ、ジアステレオ、基質選択性といった様々な選択性を制御する必要がある。それに対して、阪本君は $2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラルBINOLボロン酸エステル触媒の配座柔軟性が高く深いキラルキャビティーが、エナンチオ、エンド/エキソ選択性のみならず、基質選択性の制御に有効であると期待し検討した。その結果、 $2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラルBINOLボロン酸エステル触媒を用いたプロパルギルアルデヒドとシクロペンタジエンによるエナンチオ、エンド/エキソ、基質選択的DA反応の開発に成功した。更に、プロパルギルアルデヒドと様々な置換ジエンやトリエン、テトラエンを用いたエナンチオ、エンド/エキソ、 $\pi$ 面、レジオ、サイト、基質選択的DA反応の開発にも成功した。更に、スケールアップ合成が可能であり、5 mol%の触媒量で1.37gの生成物を一挙に合成することにも成功した。また、本反応によって得られた生成物からCoreyジエン配位子や(+)-サルコマイシンの鍵中間

## 論文審査の結果の要旨

体、林ジエン配位子へと短工程で合成することができた。

第5章では、CN…BとPO…Bの配位結合に基づいたキラル超分子Lewis酸触媒によるエナンチオ選択的Diels-Alder反応について述べている。2-4章において、リン酸(P=O)やアミド基が超分子触媒の設計におけるLewis塩基として最適であった。次に、阪本君は高い塩基性を有するシアノ基に着目した。シアノ基はリン酸やアミド基とは異なる配位様式で、Lewis酸と配位することができる。有効なキラルキャビティを構築できる超分子触媒デザインとして、阪本君はシアノ基をアリルボロン酸のオルト位に導入し、また従来のホスホリル基のようなLewis塩基をBINOL部位に導入したキラルボロン酸エステルを考えた。2-4章でのC<sub>2</sub>対称BINOL誘導体とは異なり、嵩高いB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>間の過剰な相互作用を避けるため、今回の超分子触媒デザインにおいてはC1対称BINOL誘導体を用いることとした。こうした考えに基づいて設計された2B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-キラルBINOLボロン酸エステル触媒は、二つのB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>による立体効果が期待できる。更に、中心ホウ素Lewis酸はホスホリル基とシアノ基に配位したB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>による共役結合を介した活性化によって、Lewis酸性度が向上することが考えられる。阪本君は2B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-キラルBINOLボロン酸エステル触媒を用いて、様々なアクロレインとジエンを用いたエナンチオ、エンド/エキソ選択的Diels-Alder反応の開発に成功した。その結果、シアノ基がキラル超分子触媒におけるLewis塩基部位として十分に機能することが分かった。

以上のように本論文ではマルチ選択的付加環化反応に有効なキラル超分子触媒を幾つか開発している。これらの評価方法並びに得られた成果は医薬品や有機材料の精密不斉合成、並びに新規有用物質の探索研究のために重要であり、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阪本竜浩君の博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。