

# 主論文の要約

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)

氏名        阪本 竜浩

## 論文内容の要約

### 第1章 序論

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る。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に基づいた新規合成手法の開発は強く望まれている。

そうした化合物を合成するために金属塩や酵素、均一系、不均一系触媒と同様に、“酸”触媒は広く利用されてきた。現在に至るまで、酸触媒は単純な機能を有する触媒から進化を繰り返してきた。例えば、Olah は複数の酸を複合して酸性度を高める原理を利用して超強酸を開発した。その後、山本はキラル複合型酸触媒システムへと発展させ、LBA(achiral Lewis acid-assisted chiral Brønsted acid)、及び LLA(achiral Lewis acid-assisted chiral Lewis acid)触媒システムを開発した(図 1)。本手法によって構築されるキラル複合型酸触媒は、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。

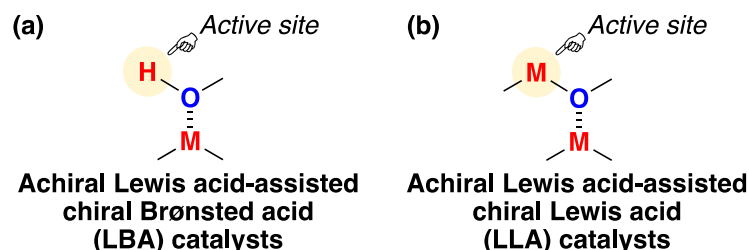


図 1. 山本の開発したキラル複合型酸触媒システム

従来のキラル LBA、LLA 触媒システムでは、アキラル Lewis 酸は中心酸を活性化する単純な役割しか果たさなかった。従来のキラル LBA、LLA 触媒システムから更に発展した触媒システムを開発するために、著者はアキラル Lewis 酸に中心酸の活性化剤としてだけではなく、更なる機能を持たせることを考えた。そこで、用いるアキラル Lewis 酸として単座配位を有し、多くの種類が市販されているホウ素 Lewis 酸に着目した。これらのホウ素 Lewis 酸をキラル LBA、LLA 触媒におけるアキラル Lewis 酸として用いることにより、従来のキラル LBA、LLA 触媒システムからの機能拡張を目指した。

更に、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の構築が必要である。従来のキラル LBA、LLA 触媒では、アキラル Lewis 酸は中心酸のすぐ隣のヘテロ原子に配位することで中心酸を活性化している(図 1)。それに対して、著者は共役結合を介して中心酸を活性する触媒システムを考えた(図 2)。本触媒システムに基づけば、従来のキラル LBA、LLA 触媒よりも容易に、多機能的な深いキラルキャビティを構築できることが期待される。また、従来のキラル LBA、LLA 触媒と同様に、共役結合を介して中心酸を活性化することができる。更に、本触媒を構成する各々の分子は、従来の分子技術で容易に合成、機能化が可能な単一分子であることから、本触媒のスクリーニングも容易である。従って、様々なサイズと形のキラルキャビティを効率的に構築可能である。著者は本超分子触媒システムに基づいて設計した触媒 1-3(図 3)を用いて、マルチ選択的反応の制御を目指した。

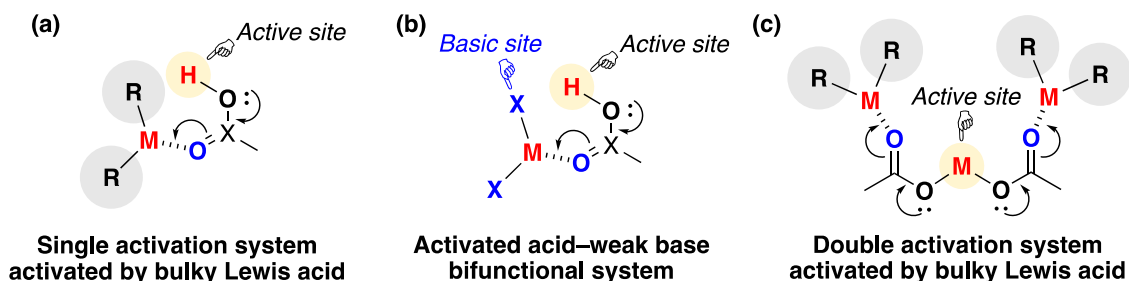


図 2. キラル超分子触媒システム

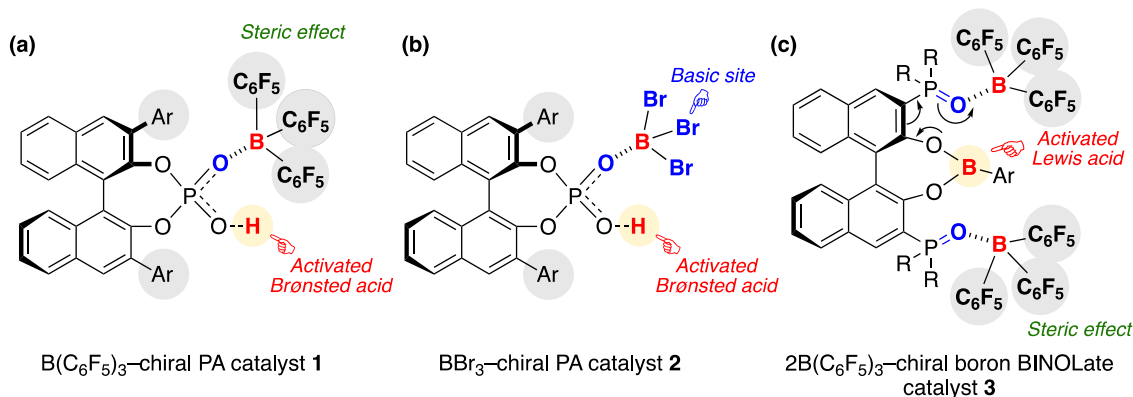


図 3. キラル超分子触媒システムに基づいた触媒設計

## 第 2 章 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]付加環化反応の開発

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。実際に、キラル Lewis 酸触媒やキラルアミン触媒を用いた不斉[2+2]付加環化反応はこれまでにいくつか報告されている。一方で、アキラルな触媒反応において、Brønsted 酸触媒であるトリフルオロメタンスルホンイミド( $Tf_2NH$ )は他の Lewis 酸触媒よりも[2+2]付加環化反応の触媒として効果的な触媒であることが報告されている。 $Tf_2NH$  は非常に高い酸性度を有する Brønsted 酸である。従って、 $Tf_2NH$  のような高い酸性度を有する高活性キラル Brønsted 酸触媒が不斉[2+2]付加環化反応に望ましいことが考えられる。キラル Brønsted 酸触媒は不斉[2+2]付加環化反応に効果的であると考えられるにも関わらず、本触媒を用いた不斉[2+2]付加環化反応はこれまで達成されていなかった。そこで、著者は 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  $BBr_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **2** が本反応に有効ではないかと考えた。特に、 $BBr_3$  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]付加環化反応の促進が期待できる。

反応条件を最適化した結果、 $BBr_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **2** によるアクロレイン誘導体 **5** とフェニルビニルスルフィド **4a** 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た(図 4)。更に、触媒量を低減した反応条件でのスケールアップ合成も円滑に進行した。また、得られた生成物 **6** はアジア象のフェロモンである (+)-frontalin の鍵合成中間体 **8** へと誘導した(図 5)。

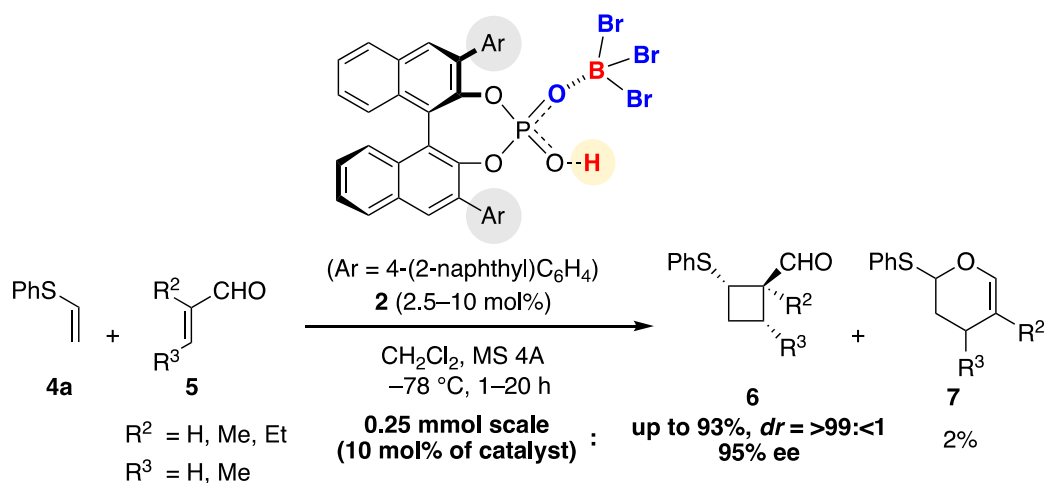


図 4. BBr<sub>3</sub>-キラル BINOL リン酸触媒 **2** によるエナンチオ選択的[2+2]付加環化反応

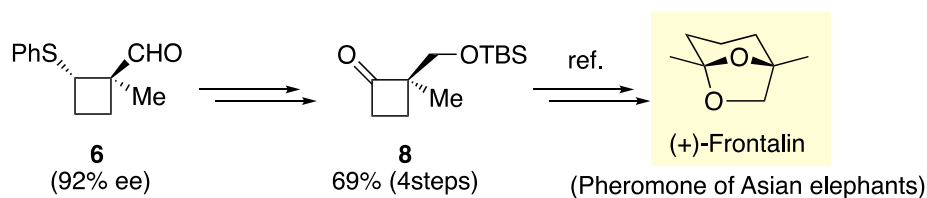


図 5. (+)-frontalin の鍵合成中間体 **8** への誘導

### 第 3 章 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

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 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物 **9–11** を基質として用いている(図 6)。更

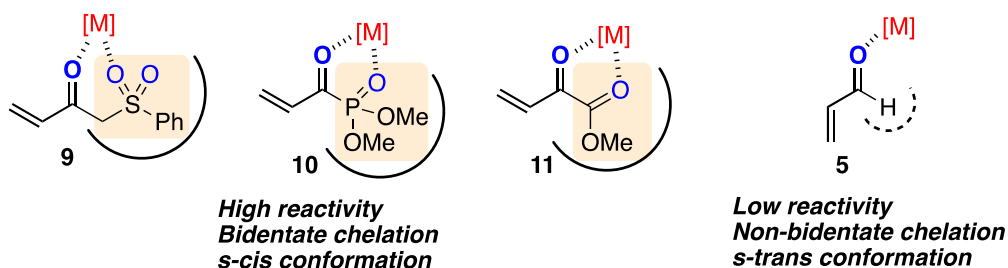


図 6. 電子求引性基を有する $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアクロレイン

に、本基質 **9–11** は *s-trans* 構造においては電子求引性基とオレフィン部位との間の立体障害があるため、*s-cis* 構造がより安定であることが考えられる。

一方、単純なアクロレイン **5** 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(図 6)。こうした理由から、アクロレイン **5** 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 **5** 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。アクロレイン **5** と触媒をスクリーニングした結果、 $B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **1** が  $\alpha,\beta$ -置換アクロレイン **5** とエチルビニルスルフィド **4b** の不斉[4+2]付加環化反応に最適であることを見出した(図 7)。一方、2章で有効であった  $BBr_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **2** は本反応には有効ではなかった。 $B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **1** は  $BBr_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **2** と同等のアクロレイン **5** を十分に活性化できる Brønsted 酸性度を有し、また嵩高い  $B(C_6F_5)_3$  の立体効果によるアクロレイン **5** 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 **7** として得られた。更に、得られた *syn* 体生成物 **7** は  $B(C_6F_5)_3$  により、対応する *anti* 体生成物 **7** 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(図 7)。

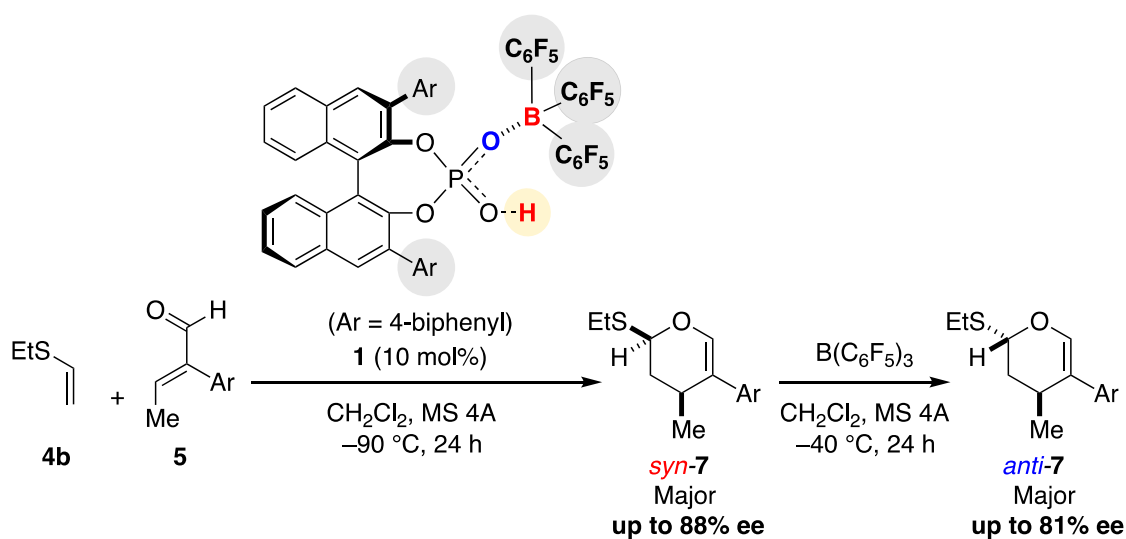


図 7.  $B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL リン酸触媒 **1** によるエナンチオ、ジアステレオ選択的[4+2]付加環化反応

#### 第 4 章 U 字型キラル超分子 Lewis 酸触媒によるマルチ選択的 Diels–Alder 反応

1998 年の山本らのアシロキシボラン触媒による不斉 Diels–Alder(DA)反応を先駆けとし、これまでに数多くの有機分子触媒による不斉 DA 反応が開発されてきた。しかし、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、アルキンに用いた不斉 DA 反応の開発例は限られている。何故なら、アルキンに用いた不斉 DA 反応はアルケンに用いた不斉 DA 反応に比べて立体制御が難しいためである。特に、 $\beta$ -無置換のプロパルギルアルデヒド **13** とシクロペンタジエン **12** 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、単一環化付加体 **14** から更にもう一当量のシクロペンタジエン **12** との過剰反応によって二重環化付加体 **15–17** が副生成することが挙げられる(図 8)。目的とする単一環化付加体 **14** 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。

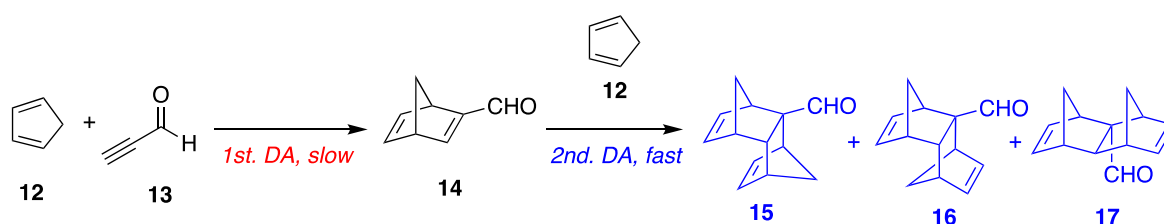


図 8. プロパルギルアルデヒド **13** とシクロペンタジエン **12** の DA 反応における問題点

それに対して、著者は  $2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3** の配座柔軟性が高く深いキラルキャビティーが、こうした問題を解決するために有効であると考えた(図 9)。本反応を狭く深いキャビティー内で行うことで、エナンチオ、エンド/エキソ選択性のみならず、基質選択性をも制御できることが期待できる。その結果、二重環化付加体 **15–17** の副生成を伴うことなく、単一環化付加体 **14** を選択的に得ることができると考えた。

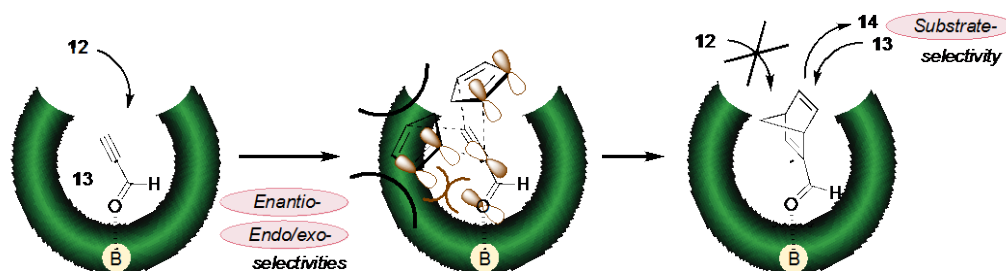


図 9. キラルキャビティー制御

こうした作業仮説の下、触媒構造を最適化した結果、 $2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3a** を用いたプロパルギルアルデヒド **13** とシクロペンタジエン **12** 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(図 10)。更に、プロパルギルアルデヒド **13** と様々な置換ジエン **18, 19, 21, 23, 25** やトリエン **27**、テトラエン **29** 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(図 10)。その結果、従来の分子触媒では得ることのできない異常 DA 生成物 **20**, **22**, **24**, **26**, **28**, **30** を高い収率で得ることができた。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 **14** 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 **31** や(+)-サルコマイシンの鍵中間体 **33**、林ジエン配位子 **34** へと短工程で合成することができた(図 11)。

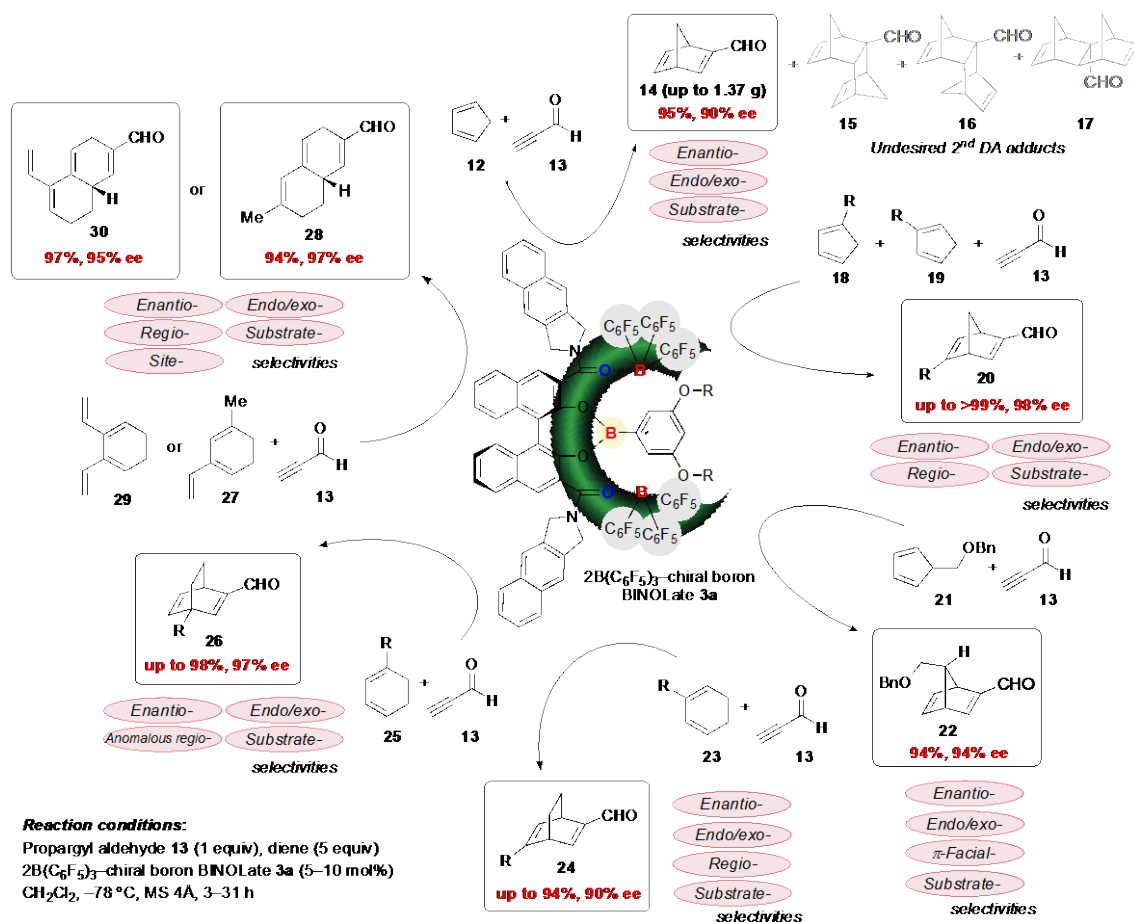


図 10.  $2B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3a** によるマルチ選択的 Diels–Alder 反応

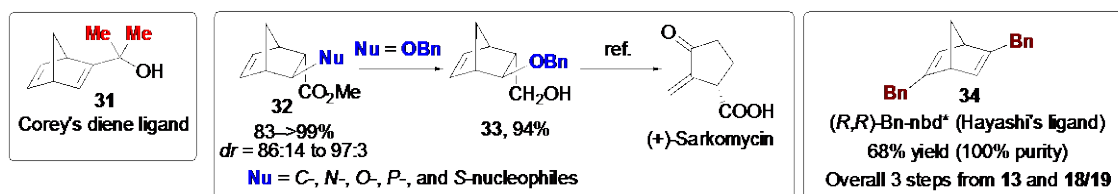


図 11. 有用化合物への誘導

## 第5章 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

2–4 章において、リン酸(P=O)やアミド基が超分子触媒デザインにおける Lewis 塩基として最適であった。次に、著者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。従って、著者はシアノ基を Lewis 塩基部位として超分子触媒の設計に用いることで、新しいタイプのキラル超分子触媒が構築できることを期待した。

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、著者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  $C_2$  対称 BINOL 誘導體とは異なり、嵩高い  $B(C_6F_5)_3$  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  $C_1$  対称 BINOL 誘導體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  $2B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3b** は、二つの  $B(C_6F_5)_3$  による立体効果が期待できる(図 12)。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  $B(C_6F_5)_3$  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。

著者は  $2B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3b** を用いて、様々なアクロレイン **5** 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(図 12)。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。

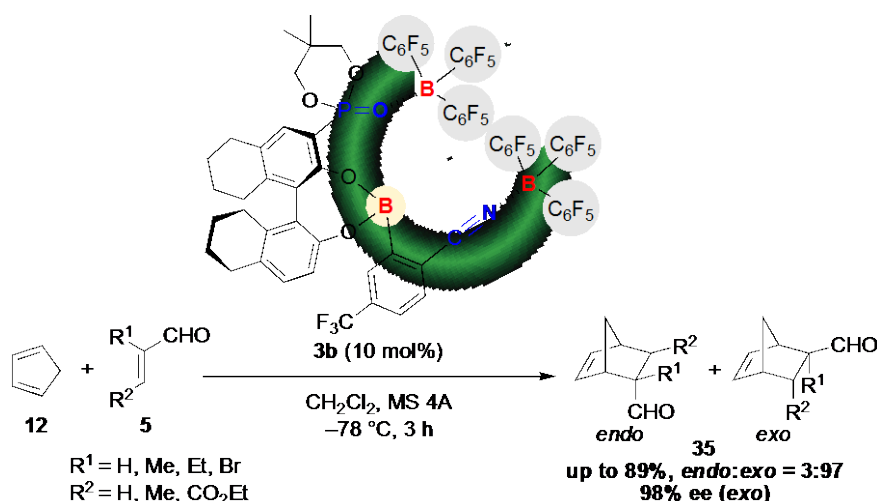


図 12. シアノ基を Lewis 塩基部位とした  $2B(C_6F_5)_3$ -キラル BINOL ボロン酸エステル触媒 **3b** によるエナンチオ、エンド/エキソ選択的 Diels–Alder 反応



## 結論

マルチ選択性の制御を達成するために、従来のキラル LBA、LLA 触媒から更に発展したキラル超分子触媒を開発した。本触媒はユニークな性質を有するアキラルホウ素 Lewis 酸と Lewis 塩基部位を有するキラル Brønsted/Lewis 酸から系中で容易に調製可能である。アキラルホウ素 Lewis 酸がキラル Brønsted/Lewis 酸の Lewis 塩基部位に配位することで、共役結合を介して中心 Brønsted/Lewis 酸が活性化されるとともに、配座柔軟性を有し、深く、多機能的なキラルキャビティーが構築される。まず、著者は  $\text{BBr}_3/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -キラル BINOL リン酸触媒を用いた、アクロレインとビニルスルフィドを基質としたエナンチオ、ジアステレオ、反応選択的[2+2]/[4+2]付加環化反応を開発した。更に、著者は  $2\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -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。また、超分子触媒設計において、アキラル Lewis 酸と配位できる新しい Lewis 塩基部位として、シアノ基が有効であることを見出した。本キラル超分子触媒の開発によって、マルチ選択性の制御が可能な新しい機能を有する、謂わば“人工酵素触媒”の開発への貢献が期待できる。