

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 13121 号
------	---------------

氏 名 望月、拓哉

論 文 題 目

Development of Chiral Alkali Metal Binaphthyldisulfonate Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction and Strecker-type Reaction of Imines
(キラルビナフチルジスルホン酸アルカリ金属塩触媒を用いるイミンの不斉アザ-Friedel-Crafts反応および不斉Strecker型反応の開発)

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

望月拓哉君提出の論文「Development of Chiral Alkali Metal Binaphthyldisulfonate Catalysts for Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction and Strecker-type Reaction of Imines (キラルビナフチルジスルホン酸アルカリ金属塩触媒を用いるイミンの不斉アザ-Friedel-Crafts反応および不斉Strecker型反応の開発)」はキラルビナフチルジスルホン酸モノカリウム塩触媒を用いるケチミンとインドールの不斉アザ-Friedel-Crafts反応およびキラルビナフチルジスルホン酸ジリチウム塩触媒を用いる高活性Liシリカートをを用いたイミンの不斉Strecker型反応を開発している。各章の概要は以下の通りである。

第1章では序論を述べている。持続可能型社会を実現するために、環境に優しく高効率な不斉触媒反応の開発は益々重要になっている。その中で、酸性プロトンを持つ光学活性ビナフチル化合物はキラル有機分子触媒や金属触媒のキラル配位子として多くの不斉触媒反応で用いられてきた。これらのBronsted酸性の強さは触媒活性を特徴づける大きな要因となる。こうした観点から、当研究室は、従来のキラルBronsted酸よりも酸性度が高く、それゆえ高い触媒活性が期待できるキラル1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸(キラルBINSAs)を開発済みである。望月は安全安価で実用的なアルカリ金属イオンを用いる触媒設計に着目し、アルカリ金属イオンと高活性キラルBINSAs触媒を組み合わせたキラル3,3'-Ar₂-BINSAsアルカリ金属塩触媒を開発した。アルカリ金属イオンは高周期金属ほどvan der Waals半径が大きくなると同時に配位数も増大する。一方で、van der Waals半径の増大に伴って電気陰性度が低下するため、Lewis酸性度は低下する。したがって、用いる金属イオンの種類によってキラル3,3'-Ar₂-BINSAsアルカリ金属塩触媒の酸性度の調節ができる。キラルBINSAsが二塩基酸であるため、キラルBINSAsに対し1当量のアルカリ金属イオンを用いれば、Lewis酸複合型キラルBronsted酸触媒(キラルLBA触媒)あるいはBronsted酸複合型キラルLewis酸触媒(キラルBLA触媒)が設計できる。また、2当量のアルカリ金属イオンを用いればLewis酸複合型キラルLewis酸触媒(キラルLLA触媒)が設計できる。どちらの触媒設計においても、本触媒はキラルBINSAsの配位状態が異なる様々な構造が存在し得る。各構造で触媒活性が異なるため、アルカリ金属イオンのイオン半径や配位数の違いを利用して、望む構造が選択的に単一で形成するように適切な触媒設計を行う必要がある。以上のことを踏まえて、望月はキラルBINSAsモノカリウム塩触媒とキラルBINSAsジリチウム塩触媒を開発した。

第2章ではキラルビナフチルジスルホン酸カリウム塩触媒を用いる単純ケチミンの不斉アザ-Friedel-Crafts反応を開発している。キラル3,3'-Ar₂-BINSAs触媒の強酸性を活かした反応の着手にあたり、キラルリン酸触媒を用いる反応に着目した。その結果、特にイミンへのインドールの不斉アザ-Friedel-Crafts反応(アザFC反応)を選んだ。生成物の光学活性3-インドリルメタンアミン骨格が多くの生物活性物質に含まれる有機合成上有用なインドールアルカロイドであるため、アルジミンや、 α -ケチミノエステル及びイサチン誘導体のような活性化されたケチミンなど様々なイミンとインドールのアザFC反応が報告されている。しかし、単純ケチミンは求電子性が非常に低く、キラルリン酸触媒の酸性度では十分に活性化できないため、未だ達成されていない。それに対し、強酸性のキラル3,3'-Ar₂-BINSAs触媒を用いれば単純ケチミンを効率的に活性化できると考えた。一方で、強すぎる酸触媒を用いると生成物の3-インドリルメタンアミンがアミノ基部分の脱離を伴って過剰付加反応が生じてしまうことが知られている。従って、キラル3,3'-Ar₂-BINSAsを用いて触媒のBronsted酸性度を根本的に高めつつも、キラル3,3'-Ar₂-BINSAsをモノアルカリ金属塩とすることでBronsted酸性度を精密に調整し、基質の低い反応性と生成物の副反応の問題を同時に解決できると考えた。こうした背景から、第2章ではキラル3,3'-Ar₂-BINSAsモノカリウム塩触媒を開発し、単純ケチミンとインドールの不斉アザFC反応を開発した。触媒量の酢酸の添加は反応を促進し、スケールアップや触媒量の大幅な低減に効果的だった。アルジミンでも驚異的な触媒活性を示し、わずか0.3 mol%の触媒量で10グラムスケール合成を達成した。

第3章ではキラルビナフチルジスルホン酸ジリチウム塩触媒を用いるイミンのエナンチオ及び化学選択的Strecker型反応を開発している。カルボニル化合物の不斉シアノ化反応は、医薬品や生物活性物質のキラルビルディングブロックとして有用なため、合成上重要で重要な反応である。最近、当研究室はケトンや α,β -不飽和アシルピラゾールの1,2-及び1,4-付加不斉シアノ化反応に有効な新規Lewis酸-Lewis塩基複合型キラルリチウムホスホリルフェノキシド触媒の開発に成功している。しかし、本触媒はケトンや α,β -不飽和アシルピラゾールよりも塩基性が強いアルジミンには適用できなかった。こうした背景から、第3章ではキラル3,3'-Ar₂-BINSAsジリチウム塩触媒と高活性リチウムシリカートを組み合わせた新しい触媒システムを開発し、アルジミン及びケチミンの不斉Strecker型反応に成功した。これまでに例が少ない単純ケチミンを含めた幅広い単純イミン基質に対して高収率、高エナンチオ選択的に対応する生成物を得ることができた。強いLewis塩基-弱いLewis酸触媒である以前の触媒がケトンや α,β -不飽和アシルピラゾールに有効であったのに対して、強いLewis酸-弱いLewis塩基触媒である本触媒は相対的に塩基性の高いイミンに有効であり、両触媒の使い分けにより、ケトンとイミンの化学選択的なシアノ化反応を達成した。

以上のように本論文ではキラルビナフチルジスルホン酸モノカリウム塩触媒を用いるケチミンとインドールの不斉アザ-Friedel-Crafts反応及びキラルビナフチルジスルホン酸ジリチウム塩触媒を用いる高活性Liシリカートをを用いたイミンの不斉Strecker型反応を開発している。これらの研究開発並びに得られた結果は、医薬品や機能性有機材料の開発及び効率的製造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。

論文審査の結果の要旨

よって、本論文の提出者である望月拓哉君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。