

論文内容要旨

氏 名	鹿又 喬平	提出年	平成 26 年
学位論文の 題 目	イオン対形成による立体制御を基軸としたキラルリン酸触媒反応の開発と立体制御機構の理論的研究		

論文目次

第 1 章：序論

第 2 章：キラルリン酸触媒を用いた立体選択的なトリプトファン誘導体の合成と反応機構解析

第 3 章：キラルリン酸触媒による Petasis-Ferrier 型転位の立体制御機構の解明

第 4 章：結論

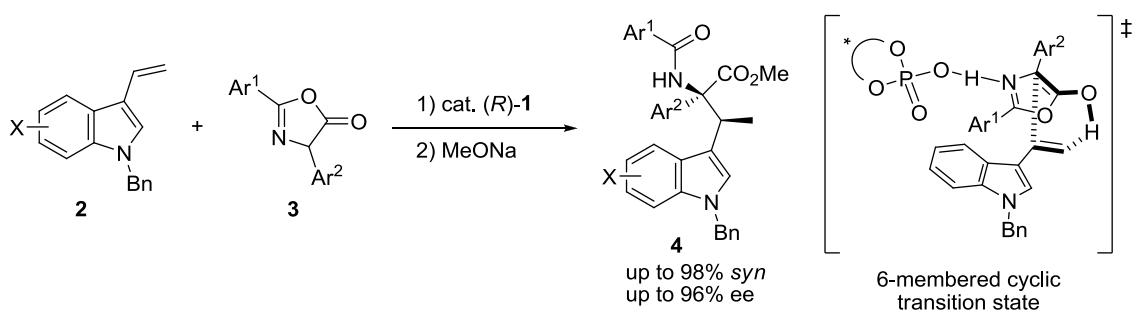
論文内容要旨

序論

化学産業において環境調和性を指向した分子変換プロセスへの転換が求められている中、有機分子触媒が生体触媒、金属触媒に次ぐ「第三の触媒」として脚光を浴びている。中でもキラルリン酸触媒は、現在最も精力的に研究が行われている有機分子触媒の一つである。キラルリン酸触媒を用いた反応ではこれまで、水素結合による立体制御を基軸として反応の開発が進められてきた。これに対し最近では、イオン対の形成による立体制御が注目を集めており、活発に研究されている。本章ではこれらの反応形式について、具体例を示しながら研究状況を概観した。その中で特に、イオン対を介した立体制御については立体制御機構が明らかになっておらず、今後の合理的な反応開発・触媒設計のためにその解明が必要不可欠な状況となっていることを述べた。

第 2 章

イオン対による立体制御に基づいたトリプトファン誘導体の合成法の開発を目的として、キラルリン酸触媒(*R*)-**1** を用いたビニルインドール **2** とアズラクトン **3** との反応を検討した。その結果、アズラクトン **3** の 2 位の置換基(Ar^1)が反応の立体選択性に大きく影響し、4-メトキシフェニル基の場合に良好なエナンチオ選択性で目的生成物 **4** が得られることを見いだした。また反応機構解析のための実験から、本反応が当初想定していたイオン対中間体を經由せずに進行していることが示唆された。計算化学による遷移状態の解析を行った結果、本反応はエン反応型の 6 員環遷移状態を経て進行していることを示唆する結果が得られた。

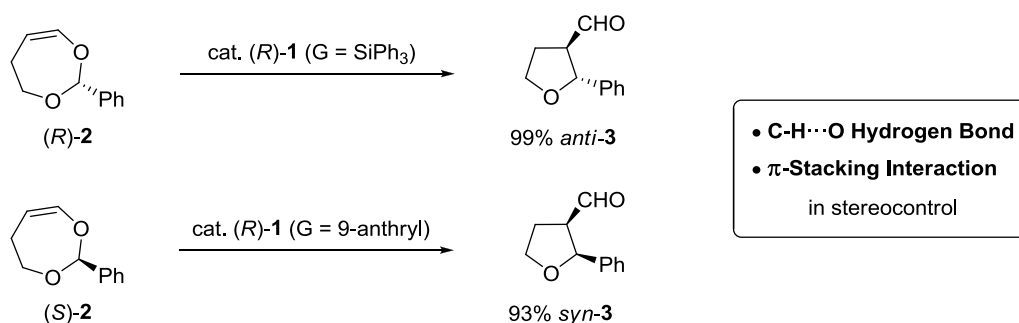


Scheme 1. Stereoselective synthesis of tryptophane derivatives catalyzed by chiral phosphoric acid.

第3章

イオン対形成による立体制御機構の解明を目指し、キラルリン酸触媒(*R*)-**1**を用いた1,3-ジオキセピン**2**のPetasis-Ferrier型転位をモデル反応として検討を行った。実験条件の検討により、(*R*)-**2**に対し触媒(*R*)-**1a** (G = SiPh₃)を作用させるとアンチ選択的に生成物**3**が得られる一方で、(*S*)-**2**に対し触媒(*R*)-**1b** (G = 9-anthryl)を作用させるとシン選択的に生成物**3**が得られることが明らかとなった。

DFT計算による遷移状態の解析から、高度な立体化学の制御にはイオン対において触媒と基質との間に働くC-H \cdots O水素結合が重要な役割を果たしていることが見出された。また触媒(*R*)-**1b**を用いた場合には π -スタッキング相互作用が立体選択性の制御に重要であることを示す結果が得られた。



Scheme 2. Petasis-Ferrier-type rearrangement of 1,3-dioxepine catalyzed by chiral phosphoric acid.

結論

本博士研究では、イオン対の形成を想定したトリプトファン誘導体の立体選択的な合成法の開発と、モデル反応を用いたイオン対による立体制御機構の解明を行った。本研究は、生理活性に強い興味を持たれているにも関わらず合成が困難であったトリプトファン誘導体を、光学活性体として提供することを可能にする。またモデル反応を用いた立体制御機構に関する詳細な解析により見出された立体制御機構についての知見は、今後さまざまな反応開発・触媒開発を行ううえで新たな設計指針になるものと期待される。

論文審査の結果の要旨

環境調和型プロセスに対する社会的要求から、有機分子触媒を用いた分子変換が脚光を浴びている。こうした状況の中、研究は活発に行われているものの、触媒分子の設計や反応条件の最適化は多大な労力を要する試行錯誤の中で進められているのが現状である。反応機構や立体制御機構の解明による反応の本質的な理解は、触媒反応の開発を迅速化するための指針を提供する、極めて重要な課題となっている。「イオン対形成による立体制御を機軸としたキラルリン酸触媒反応の開発と立体制御機構の理論的研究」と題する鹿又喬平氏提出の博士論文では、イオン対の形成を想定したトリプトファン誘導体の立体選択的な合成法の開発と、モデル反応を用いたイオン対による立体制御機構の解明に成功している。

第二章ではイオン対中間体の形成を作業仮説とした反応の設計により、ビニルインドールとアズラクトンとの反応によるトリプトファン誘導体の立体選択的な合成に成功している。トリプトファン誘導体は創薬や生物学研究において、その生理活性にたいへん興味を持たれているにもかかわらず、高立体選択的に合成することは極めて困難であった。本研究は、隣接する四置換および三置換不斉炭素を有するトリプトファン誘導体を高エナンチオ選択的に合成する手法を提供するものである。

第三章ではイオン対形成による立体制御機構の解明を目的として、1,3-ジオキセピンの **Petasis-Ferrier** 型転位をモデル反応とした検討を行い、キラルリン酸触媒反応の立体制御に関わる本質的な要因を明らかにしている。反応が高立体選択的に進行する実験条件を見出し、その立体制御機構を明らかにするため詳細な計算化学的解析を行った。その結果として、反応基質と触媒との間に見られる C-H \cdots O 水素結合や π -スタッキング相互作用が重要な立体制御因子となっていることを見出している。

本研究の成果は、イオン対を想定した反応設計が、優れた不斉反応の開発に極めて有効であることを示している。またイオン対を介した反応の立体制御機構について大変意義のある知見を得ており、これは今後の触媒開発にとって重要な視座を与えるものである。

これらの研究成果は、著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって、鹿又喬平氏提出の博士論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。