

## 論文内容要旨

(NO. 1)

氏名	太田 祐介	提出年	平成29年
学位論文の 題目	金属錯体の隣接基関与を利用したキラルブレンステッド酸触媒によるエナンチオ収束的不斉求核置換反応の開発		

### 論文目次

#### 第1章 序論

#### 第2章 キラルブレンステッド酸触媒による脂肪族ケチミンと2-メトキシフランとの不斉 Friedel-Crafts 反応

#### 第3章 キラルブレンステッド酸触媒によるラセミプロパルギルアルコールを用いた分子間不斉 Nicholas 反応の開発：プロパルギルチオエーテルのエナンチオ収束合成

#### 第4章 キラルブレンステッド酸触媒によるラセミジオールを用いた分子内不斉 Nicholas 反応の開発：炭素-酸素結合形成を経る七員環エーテルのエナンチオ収束合成

#### 第5章 結論

## 論文内容要旨

## 第1章 序論

有機分子触媒を用いた不斉反応は、環境負荷の小さい触媒反応系として近年注目されており、世界中で盛んに研究が行われている。その中で当研究室では、有機合成において汎用されるブレンステッド酸触媒に着目し、光学活性 BINOL から誘導したキラルリン酸触媒の開発に成功している。キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉反応は、開発当初からイミンやカルボニル化合物などの  $sp^2$ 炭素を有する求電子剤を用いた不斉求核付加反応を中心に研究開発が進められてきた。その多くは高度なエナンチオ制御が実現されており、キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉求核付加反応の開発研究は成熟期を迎えつつあると言える。これに対し、筆者は有機合成化学の代表的な反応である求核置換反応に着目し、キラルブレンステッド酸触媒によるラセミ求電子剤を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応の開発を試みた。また、本章では本博士研究において着目した不斉求核置換反応について概観し、現状と課題について述べ、本研究の意義を示した。

## 第2章 キラルブレンステッド酸触媒による脂肪族ケチミンと 2-メトキシフランとの不斉 Friedel-Crafts 反応

ケチミンを求電子剤として用いた不斉 Friedel-Crafts 反応は、第四級不斉中心を有するキラルアミン誘導体を合成する強力な方法論の一つである。その重要性からこれまでに、有機分子触媒などを用いた不斉触媒反応が多数報告されている。一方、イミン炭素上にアルキル基を有する脂肪族ケチミンを反応に適用するのは難しく、報告例が限られている。また、脂肪族ケチミンに限らずケチミンを求電子剤として用いた不斉 Friedel-Crafts 反応において適用できる求核剤は、インドールおよびピロールに限られており、その拡充が強く求められている。そこで筆者は、キラルリン酸触媒を用いた脂肪族ケチミンと 2-メトキシフランとの不斉 Friedel-Crafts 反応の開発を試みた。

検討の結果、SPINOL 由来のキラルリン酸触媒を用いることで、良好な収率および高いエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した。さらに、光学純度を損なうことなく、生成物の誘導化を行うことに成功した。また、理論計算を用いて遷移状態の解析を行い、ケチミンとリン酸触媒だけでなく 2-メトキシフランとリン酸の間の水素結合 ( $C-H\cdots O$ ) が、立体制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

### 第 3 章 キラルブレンステッド酸触媒によるラセミプロパルギルアルコールを用いた分子間不斉 Nicholas 反応の開発：プロパルギルチオエーテルのエナンチオ収束合成

ラセミ体の求電子剤を用いるエナンチオ収束的不斉求核置換反応を実現するには、反応基質の立体化学の情報を効果的に消失する、すなわちラセミ化のプロセスを組み込まない限り困難である。そこで、筆者は Nicholas 反応に着目した。

Nicholas 反応は、コバルトの隣接基関与によって安定化されたプロパルギルカチオンを利用した求核置換反応である。Nicholas 反応の鍵中間体であるプロパルギルカチオンは、二重結合に配位するコバルト原子の交換によるラセミ化が進行することが知られている。筆者は、このプロパルギルカチオンのラセミ化を利用することで、ラセミ体の求電子剤を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応を実現できると考えた。本研究では、キラルリン酸触媒によるチオールを用いたエナンチオ収束的不斉 Nicholas 反応の開発に取り組むことにした。

検討の結果、良好な収率および高いエナンチオ選択性で光学活性プロパルギルチオエーテルを得られることを見出した。また、光学活性なプロパルギルアルコールを用いて反応を行うことで、本反応が確かにプロパルギルカチオン中間体のラセミ化を経由して進行していることを明らかにした。

### 第 4 章 キラルブレンステッド酸触媒によるラセミジオールを用いた分子内不斉 Nicholas 反応の開発：炭素-酸素結合形成を経る七員環エーテルのエナンチオ収束合成

環状エーテルは多くの天然物や生理活性物質などにみられる、有機合成上、重要なビルディングブロックである。炭素-酸素結合形成によるエーテル環合成は、環状エーテルの最も基本的な合成法の一つである。特に、炭素-酸素結合と炭素-炭素結合を同時に構築することができる付加環化反応が強力な方法論として知られている。一方、七員環エーテルはこうした付加環化反応での合成例が限られており、不斉触媒反応はこれまでに報告されていない。そこで、本章では、ラセミジオールを用いた分子内不斉 Nicholas 反応による七員環エーテルのエナンチオ収束合成法の開発を行うことにした。検討の結果、基質によって適切なキラルリン酸触媒を選択することで、良好な収率かつ高いエナンチオ選択性で光学活性七員環エーテルが得られることを見出した。さらに、光学純度を損なうことなく生成物の誘導化を行うことに成功した。

### 第 5 章 結論

「金属錯体の隣接基関与を利用したキラルブレンステッド酸触媒によるエナンチオ収束的不斉求核置換反応」と題した本博士研究では、キラルブレンステッド酸触媒の適用範囲拡充を目的とし、ラセミ求電子剤を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応の開発を行った。

種々検討の結果、金属の隣接基関与を利用したカチオン種のラセミ化を利用することで、報告例が限られていたエナンチオ収束的求核置換反応の開発に成功した。また、Nicholas 反応の不斉触媒化に初めて成功し、キラルリン酸触媒の不斉制御能の高さを示すことができた。今後、本研究で得られた知見が新たな指針となり、金属を用いないエナンチオ収束的不斉求核置換反応の実現や立体化学制御の機構解明に繋がると期待している。

論文審査の結果の要旨

有機分子触媒を用いた不斉反応は、環境負荷の小さい触媒反応系として近年注目されており、世界中で盛んに研究が行われている。「金属錯体の隣接基関与を利用したキラルブレンステッド酸触媒によるエナンチオ収束的不斉求核置換反応の開発」と題する太田祐介氏提出の博士論文では、これまで報告例が限られていた、キラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応の開拓に成功している。

第2章では、脂肪族ケチミンと2-メトキシフランとの不斉 Friedel-Crafts 反応の開発を行い、光学活性（チオ）ヒダントイン誘導体を高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。また、反応機構に関する考察から、高い立体選択性を実現には、ケチミンとキラルリン酸間の水素結合に加え、2-メトキシフランとキラルリン酸間の水素結合（C-H $\cdots$ O）が、立体制御に重要な役割を果たしていることを見出している。

第3章では、ラセミプロパルギルアルコールを用いた分子間不斉 Nicholas 反応の開発を行い、プロパルギルチオエーテルのエナンチオ収束的合成に成功した。従来の不斉求核付加反応では合成が困難な光学活性化合物の合成が可能になっている。また、本研究は、Nicholas 反応を不斉触媒化した初めての例であり、有機合成化学の分野において非常に価値のある研究成果である。さらに、反応機構に関する考察から、本反応が確かにプロパルギルカチオン中間体のラセミ化を経由して進行していることを明らかにしている。

第4章では、ラセミジオールを用いた分子内不斉 Nicholas 反応の開発を行い、高収率かつ高いエナンチオ選択性で光学活性七員環エーテルを得ることに成功した。さらに、光学純度を損なうことなく、生成物の誘導化を行うことに成功している。

本研究の成果は、これまで報告例が限られていたキラルブレンステッド酸触媒を用いたエナンチオ収束的不斉求核置換反応を実現したものである。本研究で得られた知見から、今後、求核置換反応の特徴的な反応性を活かした新たな反応開拓や、不斉求核置換反応における立体化学制御の機構解明に大いに貢献するものと期待される。

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、太田祐介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。