

学位論文題名

Design of New Acid and Base Catalysts
for Selective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions

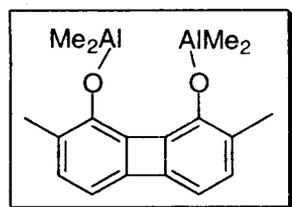
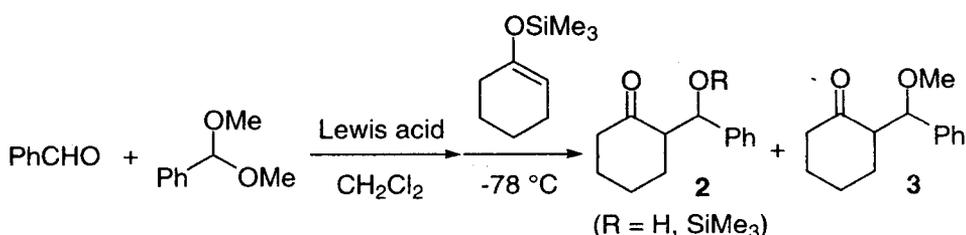
(選択的炭素-炭素結合形成反応を指向した
新規な酸及び塩基触媒のデザイン)

学位論文内容の要旨

1. 二点配位型ルイス酸によるカルボニル化合物の選択的活性化

二点配位型ルイス酸 **1** は二つのアルミニウム中心がスペーサーで同方向に固定され、その特徴としてカルボニル酸素への二点配位による高いカルボニル活性化能を有する。この知見を活かし、カルボニルとアセタールが共存する系において、従来の一点配位型ルイス酸では困難であったカルボニル基の官能基選択的活性化を実現した。

ベンズアルデヒドとベンズアルデヒドジメチルアセタールの当量混合物に二点配位型ルイス酸 **1** を作用させた後、1-トリメチルシリルオキシ-1-シクロヘキセンと反応させると、-78 °C、3時間で向山アルドール生成物である **2** および **3** が87%の収率で得られた。両者の生成比は 97:3 となりベンズアルデヒドが高選択的に活性化されていることが分かった。これに対しトリメチルシリルトリフラートをルイス酸として用いて同様の条件で反応を行うと、**2** と **3** の生成比は 9:91 となり、アセタールが選択的に反応する。他の四塩化チタン、四塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯体等のルイス酸を用いても、二点配位型ルイス酸 **1** のような高い選択性は見られない。



1

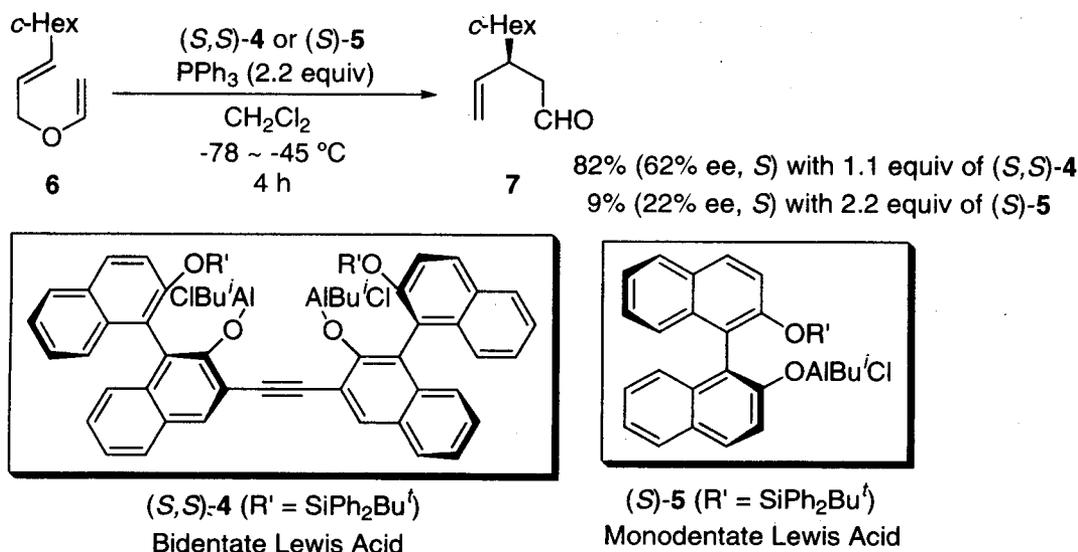
Lewis acid : Me ₃ SiOTf	: 86% (9 : 91)
TiCl ₄	: 77% (59 : 41)
SnCl ₄	: 92% (73 : 27)
BF ₃ ·OEt ₂	: 66% (74 : 26)
1	: 84% (97 : 3)

2. 新規光学活性二点配位型ルイス酸のデザインと不斉クライゼン転位反応への応用

アリルビニルエーテルのクライゼン転位反応はルイス酸によって促進されることが知られている。申請者は二点配位型ルイス酸がカルボニル基のみではなく、エーテル酸素をも効果的に活性化するという知見を活かし、従来の一点配位型ルイス酸では高い光学収率を得ることが困難な不斉クライゼン転位反応への応用を試みた。

あらかじめ調製した光学活性二点配位型ルイス酸 (*S,S*)-**4** とトリフェニルホスフィンのジクロ

ロメタン溶液に、-78 °Cでアリルビニルエーテル **6** を加え、-45 °Cで4時間反応させると、相当する転位生成物であるアルデヒド **7** が収率82%、62% eeで得られた。一方、(S,S)-**4** に対応する一点配位型ルイス酸 (S)-**5** を用いた場合には、収率はわずか 9%、光学収率も22% eeとなり、光学活性二点配位型ルイス酸がエーテル酸素を強く活性化するとともに、適切な不斉場を提供し得ることを明らかにした。

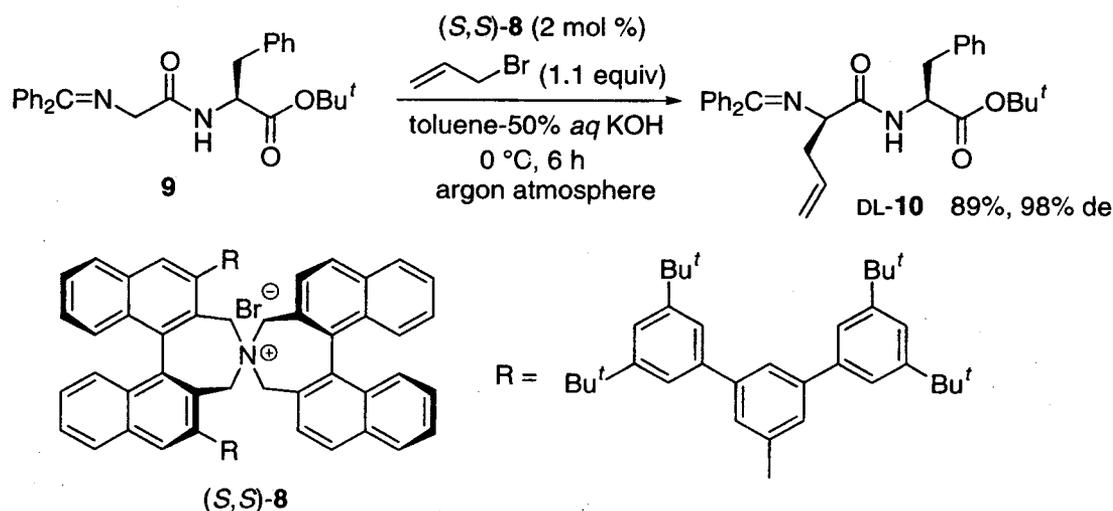


3. 光学活性相間移動触媒を用いたペプチドの立体選択的末端官能基化

有機合成化学におけるペプチドの合成は、数多くの効果的な手法や反応試薬が開発され、すでに成熟した分野であると考えられがちである。しかし、非天然型アミノ酸を構成単位とするペプチドの立体選択的合成を考えた場合、その重要性にもかかわらず一般性と実用性を備えた手法は未だ見出されていない。申請者は非天然型アミノ酸の合成に非常に有効である光学活性相間移動触媒を更に分子修飾することで、各種の非天然型ペプチドの極めて効率的な不斉合成法の開発に成功した。

たとえば、末端にグリシン残基を含むジペプチド誘導体 **9** を2 mol%の光学活性相間移動触媒 (S,S)-**8** 存在下、トルエン-50%水酸化カリウム水溶液の液体-液体二相系中、1.1当量のアリルプロミドと反応させると、グリシン残基がアリル化された非天然型ジペプチド誘導体 DL-**10** がL-フェニルアラニン部位のラセミ化反応を起こすことなく極めて高い収率、及び選択性で得られた。

本手法は様々な基質、及びアルキル化剤についても極めて高い一般性を備えており、各種非天然型ジペプチド誘導体の実用的不斉合成法となることを示した。



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 辻 康 之

副 査 教 授 丸 岡 啓 二 (京都大学大学院理学研究科)

副 査 助 教 授 大 井 貴 史 (京都大学大学院理学研究科)

学 位 論 文 題 名

Design of New Acid and Base Catalysts for Selective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions

(選択的炭素-炭素結合形成反応を指向した
新規な酸及び塩基触媒のデザイン)

本論文は、申請者が炭素-炭素結合形成反応を効率よくかつ高選択的に行うための新たな方法論の確立を目的に行った研究をまとめたものであり、望みの反応に応じて酸及び塩基触媒を新規にデザインすることで高い反応性及び選択性の獲得に成功している。

二点配位型ルイス酸がアセタール化合物の共存下においても高選択的にカルボニル化合物を活性化し得ることを見出し、カルボニルの二重活性化という概念の合成化学的価値を明確に示すと共に、ルイス酸の化学に新たな方向性を与えた。

新規な光学活性二点配位型ルイス酸触媒をデザインし、不斉クライゼン転位反応への適用を試みた。その結果、立体選択的なアリルビニルエーテルの活性化を実現し、各種の光学活性アルデヒドを得ることに成功した。更に分光学的手法を用い、触媒が反応にどのように関与するかについての知見も得、これまで成功例が少ない反応において、新たな視点でのアプローチと更なる発展の可能性を示した。

光学活性相間移動触媒によるジペプチド末端の立体選択的アルキル化反応の実現により、望みの置換基を有する各種ペプチドの実用的合成法を案出した。様々な反応剤及び置換基に対して高い一般性を有し、これまで合成すら困難だったペプチドも容易にかつ安価に得られることから、本手法は創薬を含めた広い分野への応用が期待でき、その波及効果は大きい。

よって本論文は北海道大学博士(理学)の学位申請論文として審査に値するものと認める。