

| | |
|-------------|--|
| 氏 名 | あだち しんや 足立 慎弥 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (工 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 甲 第 5 4 5 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 22 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研 究 科 ・ 専 攻 | 工芸科学研究科 生命物質科学専攻 |
| 学 位 論 文 題 目 | Development of Oxazaborolidinone-Catalyzed Highly Enantioselective Reactions of Ketones (オキサザボロリジノン触媒によるケトンに対する高エナンチオ選択的反応の開発) |
| 審 査 委 員 | (主査)教授 原田俊郎 教授 石原 孝 教授 三木定雄 |

論文内容の要旨

触媒的不斉合成反応は、光学活性体の医薬品やその中間体を製造するうえで最も効率的かつ実用的な手段であり、近年、活発な開発研究が進められている。中でも、キラルなルイス酸触媒による不斉合成反応の進展は著しく、多くの基本的な有機合成反応の不斉触媒化が実現されてきた。しかしながら、アルデヒドや二座配位性のカルボニル化合物を原料に用いる反応が大半であり、より反応性が低く立体制御が困難なケトンに対する触媒的不斉合成反応の開発が課題となっている。このような背景のもと、申請者は、キラルルイス酸触媒としてオキサザボロリジノンに注目し、ケトンに対する不斉 **Diels–Alder** 反応、不斉 **Friedel–Crafts** 反応、不斉 **Michael** 反応及び不斉アルドール反応の開発に成功した。本学位論文はその成果をまとめたものであり、7 章から構成されている。

第 1 章は緒言であり、研究の背景及び目的・意義を明示し、研究成果の概略を述べている。

第 2 章では、*O*-ベンゾイル-*N*-トシル-(*L*)-アロトレオニン誘導体から調製されるオキサザボロリジノンが α,β -不飽和ケトンの不斉 **Diels–Alder** 反応に有効な触媒であることを多数の反応例により示している。本触媒は、低反応性のジエノフィルとジエンの反応にも高い活性とエナンチオ選択性を示し、フランの反応にも有効である。

第 3 章では、 α,β -不飽和ケトンに対するフランやインドールの不斉 **Friedel–Craft** アルキル化反応が、オキサザボロリジノン触媒により高い反応効率とエナンチオ選択性で進行することを示している。アミンの添加によりエナンチオ選択性が大きく向上することを見いだすとともに、添加剤が、プロトン触媒によるラセミ体形成反応を抑制ばかりでなく、キラル触媒経路の促進にも寄与していることを明らかにしている。

第 4 章では、オキサザボロリジノン触媒による α,β -不飽和ケトンへの不斉 **Michael** 反応の求核剤にジメチルシリルケテン *S,O*-アセタールを用いると、エナンチオ選択性が大幅に向上することを明らかにしている。反応条件の最適化により選択性低下の要因である Si^+ 種によるラセミ体形成反応がほぼ完全に抑制され、最高 98% ee の高エナンチオ選択性を達成している。

第 5 章では、ケトンの触媒的不斉アルドール反応に関する最近の研究成果を、反応形式で分類

し反応機構に焦点をあててまとめている。

第 6 章では、オキサザボロリジノン触媒により、アセトフェノン誘導体に対する不斉向山アルドール反応が高効率で実現できることを示している。求核剤にジメチルシリルケテンアセタールを用いることにより、高いエナンチオ選択性が得られることを明らかにしている。

第 7 章は結語であり、本学位論文研究の結論及び今後の展望を述べている。

論文審査の結果の要旨

申請者は、オキサザボロリジノン触媒によるケトンカルボニル基のエナンチオ選択的活性化を活用することにより、ケトンに対する不斉 Diels–Alder 反応、不斉 Friedel–Crafts 反応、不斉 Michael 反応及び不斉アルドール反応の開発に成功した。何れも、高い触媒効率とエナンチオ選択性を兼ね備えた実用的な合成反応であり、多数の反応例に基づき、最適反応条件並びに適用範囲が明確に示されている。アルデヒドや二座配位性のカルボニル化合物に限定されてきた、従来の触媒的不斉合成反応の適用範囲を一段と拡大する研究成果であり、意義深い。また、本研究で提案された不斉発現モデルは、一連の反応の選択性を統一的に説明するものであり、今後の不斉触媒開発の指針になると期待される。さらに、反応機構の洞察に基づき、各種の添加剤によりラセミ体形成経路を効果的に抑制することで、エナンチオ選択性の向上がもたらされることを示した点においても、今後のキラルルイス酸触媒の開発研究に寄与するところが大きい。

なお、本論文の内容は次の 5 報の論文としてレフェリー制の学術雑誌に公表されており、そのうち 3 報で申請者が筆頭著者である。

- (1) “Oxazaborolidinone-Catalyzed Enantioselective Diels–Alder Reaction of Acyclic α,β -Unsaturated Ketones” R. S. Singh, S. Adachi, F. Tanaka, T. Yamauchi, C. Inui, and T. Harada, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 212–218.
- (2) “Oxazaborolidinone-Catalyzed Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of Furans and Indoles with α,β -Unsaturated Ketones” S. Adachi, F. Tanaka, K. Watanabe, and T. Harada, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5206–5209.
- (3) “Dimethylsilyl Ketene Acetal as a Nucleophile in Asymmetric Michael Reaction: Enhanced Enantioselectivity in Oxazaborolidinone-Catalyzed Reaction” T. Harada, S. Adachi, and X. Wang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4877–4879.
- (4) “Catalytic Enantioselective Aldol Additions to Ketones” S. Adachi and T. Harada, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3661–3671.
- (5) “Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction of Nonactivated Ketones Catalyzed by *allo*-Threonine Derived Oxazaborolidinone” S. Adachi and T. Harada, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4999–5001.