

| | | | |
|------|---------|----|--------|
| 京都大学 | 博士 (工学) | 氏名 | 良永 裕佳子 |
|------|---------|----|--------|

| | |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 論文題目 | New Design of Bipyridine Ligands for Copper-Catalyzed Asymmetric Molecular Transformations (ビピリジン配位子の精密設計に基づいた銅触媒不斉分子変換法の開発) |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(論文内容の要旨)

本論文は、遷移金属触媒において重要な二座型配位子骨格である 2,2'-ビピリジンの新たな設計と、それに基づいた不斉銅触媒反応の開拓に関して述べたものであり、序論と三章から構成されている。第一章では、動的らせん構造を有するポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の側鎖にアキラルな 2,2'-ビピリジル基を導入した、キラリティ可変らせん高分子配位子 PQXbpy の合成と、銅触媒不斉シクロプロパン化反応への利用について述べている。第二章と第三章では、 α -アミノベンジルボロン酸エステルの鈴木-宮浦型の銅触媒分子内カップリングに関して述べており、アキラルな低分子ビピリジン配位子を用いたエナンチオ特異的反応と、キラルな PQXbpy を用いたエナンチオ収束的反応を開拓している。また、PQXbpy の溶媒依存性らせんキラリティ反転を利用することで、エナンチオ選択性のスイッチングも達成されている。以下に各章の概要を述べる。

序論では、不斉遷移金属反応におけるキラル配位子の重要性が述べられている。平面構造の 2,2'-ビピリジン配位子に効果的な不斉反応場を付与する方法として、2 つのピリジン環上に異なる置換基を有する C_1 対称型の設計と、キラルらせん高分子骨格の利用が提示されており、本研究の位置付けと概要が述べられている。

第一章では、アキラルな 2,2'-ビピリジン部位を有するキラルらせん高分子配位子 PQXbpy の合成法の開発と、銅触媒不斉シクロプロパン化反応への利用について述べている。ポリキノキサリンに導入したボロン酸部位とプロモビピリジンとの鈴木-宮浦カップリングによる重合後修飾により、光学活性エーテル側鎖とアキラルビピリジン部位を有するキラルらせん高分子配位子 PQXbpy の合成手法を確立している。また、銅触媒によるオレフィンの不斉シクロプロパン化反応にトルエン溶媒中で右巻きらせん構造が誘起された PQXbpy を適用することで、最高 91:9 の鏡像異性体比で生成物を得ている。さらに、光学活性側鎖を有するポリキノキサリンの溶媒による主鎖らせん不斉制御を利用し、1,1,2-トリクロロエタンを溶媒として用いる反応条件において左巻きらせん構造を誘起した PQXbpy を反応に用いることで、右巻き触媒を用いた時とは逆の鏡像異性体を高い選択性で得ている。これらの結果から、ポリキノキサリン主鎖のキラルらせん構造がビピリジン-銅触媒の不斉反応場として作用していることが示されている。

第二章では、アキラルなビピリジン配位子を用いた、 α -アミノベンジルボロン酸エステルのエナンチオ特異的な銅触媒分子内カップリング反応について述べている。ホウ素上に三置換不斉炭素を有する高光学純度の基質においては、6 位にフェニル基を導入した C_1 対称型ビピリジン配位子を用いることで、不斉炭素中心の立体反転を伴ってエナンチオ特異的に反応が進行し、高い鏡像異性体比で光学活性イソインドリノンが得られている。配位子として無置換の 2,2'-ビピリジンを用いると完全なラセミ化を伴って反応が進行し、フェニル基を 6,6'位に対称に 2 つ導入したビピリジンでは反応がほとんど進行しなかったことから、 C_1 対称型の配位子構造が有効であることが示されている。また、四置換不斉炭素中心を有する基質においては、無置換の 2,2'-ビピリジンを用いることでほぼ完全なエナンチオ特異性で生成物が得られている。基質である α -アミノベンジルボロン酸エステルは、不斉補助基を有するイミンのヒドロホウ素化に

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|--------|
| 京都大学 | 博士 (工学) | 氏名 | 良永 裕佳子 |
| <p>より高い光学純度で簡便に合成できることから、本反応が光学活性イソインドリノン骨格構築の有力な手法となり得ることが述べられている。</p> <p>第三章では、第二章で示された反応に第一章で開発したキラルらせん高分子配位子 PQXbpy を用いることで、エナンチオ収束的な分子内カップリング反応を実現している。ラセミ体の α-アミノベンジルボロン酸エステルに対して、右巻きの PQXbpy を用いると、様々な置換基を有するラセミ体出発物質の反応がエナンチオ収束的に進行し、最高 94:6 の鏡像異性体比で <i>R</i> 体のイソインドリノンが選択的に得られている。従来の <i>N,N</i>-二座型キラル低分子配位子では低収率や低選択性にとどまったことから、高分子配位子 PQXbpy の優位性が示されている。また、<i>R</i> 体の基質からは立体反転を伴って高光学純度の <i>R</i> 体生成物が得られるのに対し、<i>S</i> 体の基質からは立体の保持を伴ってやや低い光学純度の <i>R</i> 体生成物が生成することが明らかにされている。この結果から、<i>S</i> 体の原料の反応においては、立体反転を伴ったトランスメタル化により生成する有機銅中間体の不斉炭素中心が、PQXbpy の不斉反応場により再度立体反転することで形式的に立体保持の <i>R</i> 体生成物を与えることが提唱されている。また、本反応においても、1,1,2-トリクロロエタンを用いて左巻きへと不斉反転させた PQXbpy を利用することで、生成物の鏡像異性体を同等の収率とエナンチオ選択性で得ることに成功している。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、2,2'-ビピリジン配位子の精密設計に基づいた不斉銅触媒反応の開拓について述べたものであり、その成果は以下のとおりである。

(1) 光学活性側鎖により一方向巻きらせん構造が誘起されたポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)のボロン酸部位に鈴木-宮浦カップリングによりアキラルなビピリジン部位を導入することで、キラルらせん高分子配位子 P_QXbpy を開発した。この P_QXbpy を用いたオレフィンの銅触媒不斉シクロプロパン化において良好な収率とエナンチオ選択性を達成し、ポリキノキサリンのキラルらせん構造を不斉反応場として用いる分子設計の妥当性を示した。また、光学活性側鎖を有するポリキノキサリンの溶媒による主鎖らせん不斉制御を利用することで、生成物の鏡像異性体の高選択的作り分けに成功した。

(2) アキラルなビピリジンを銅触媒の配位子として用いることで、ホウ素上に不斉炭素を有する α -アミノベンジルボロン酸エステルのエナンチオ特異的な鈴木-宮浦型分子内カップリング反応を開拓した。ホウ素上に三置換不斉炭素を有する基質においては、6 位にフェニル基を導入した 2,2'-ビピリジンを用いることで立体化学の反転を伴って反応が進行し、光学活性イソインドリノンが高収率かつ高エナンチオ特異的に得られることを示した。また、四置換不斉炭素を有する基質においては、無置換の 2,2'-ビピリジン配位子を適用することで、ほぼ完全な立体反転を伴って生成物が得られることを示した。

(3) 上記分子内カップリング反応にキラルビピリジン配位子を適用することで、ラセミ体基質を高光学純度の生成物へと変換するエナンチオ収束的反応を実現した。申請者が開発したキラル高分子ビピリジン配位子 P_QXbpy が従来の不斉配位子より優れた結果を示し、ラセミ体の基質から高光学純度の生成物を高収率で得ることに成功した。また、本反応においても P_QXbpy の溶媒依存性らせん不斉制御を利用することで、生成物の鏡像異性体の作り分けを達成した。

これらの成果は、2,2'-ビピリジン配位子の新たな分子設計と、それに基づく触媒的不斉分子変換反応のさらなる可能性を示すものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認められる。また、令和 2 年 3 月 26 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。