

京都大学	博士 (工学)	氏名	村田 竜一
論文題目	Studies on Organocatalytic Systems for Selective Reactions Involving Highly Reactive Chemical Species (高反応性化学種が関与する選択的反応のための有機触媒系に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本研究では、反応性が高く副反応が起こりやすい基質や反応剤を必要とする分子変換に焦点を当て、有機触媒系を利用することで高選択的反応を実現する手法を開発した。第 1～3 章では、環化反応およびシアノ化反応において基質を穏和に活性化できる二官能性有機触媒が有効であることを見だし、立体および化学選択的反応により様々な官能基が集積した不斉炭素を構築する合成手法を開発した。第 4 章では、臭素化反応においてしばしば起こるバックグラウンド反応を抑制するために、その原因になる Br₂ の捕捉剤を開発し、バックグラウンド反応が存在する不斉ブromo環化反応において選択的触媒反応を実現する方法論を開発した。また第 5 章では、第 4 章の捕捉剤の開発に利用したシクロオクテン誘導体の高効率合成法を開発した。</p> <p>分子内環化反応は、ラセミ反応も速く進行するため高いエナンチオ選択性を実現することが本質的に難しい。所属研究室において二官能性有機触媒による水素結合などの穏和な活性化を利用することで、立体選択性に効果的な基質の多点認識 (活性化) を分子内環化においても実現し、高エナンチオ選択的分子内オキシマイケル付加反応を報告していた。申請者は第 1 章で、上記の環化法の研究をさらに発展させ、六員環遷移状態のアノマー位ではヒドロキシ基がアキシアル位に配置されやすい性質を利用することで、四置換不斉中心を構築できる <i>gem</i>-ジオールの非対称化反応を初めて実現した。これによりヒドロキシ基が置換した四置換不斉炭素および不斉ケイ素中心を持つキラルテトラヒドロピラン環を高収率かつ高エナンチオおよびジアステレオ選択的に合成した。</p> <p>第 2 章では、系内で生じるエノールの不斉分子内オキシマイケル付加反応を開発した。エノール形成を促進するために電子求引性基が置換したケトンを経験として用いたが、これはカルボニル基が溶存する水により求核攻撃を受け第 1 章と同様の生成物を与える副反応も起こしやすい。二官能性有機触媒の最適化によりこの副反応を防ぎ、目的物であるキラルジヒドロピラン環を高収率かつ高エナンチオ選択的に合成した。</p> <p>複数の官能基を持つ基質の変換では、それらの反応性が原因となる副反応が起こりやすい。基質や反応剤を穏和に活性化できる有機触媒の性質は、立体選択性だけでなく化学選択性の制御にも効果的である。申請者はこれに着目し、豊富な官能基を含む基質の有機触媒的分子変換を新たに開発した。具体的には第 3 章で、天然物合成のビルディングブロックとしてしばしば利用されるオルトキノンモノケタールを経験とする触媒的不斉変換を初めて達成した。この反応によりシアノ基、シロキシ基、ケタール、環状ジエンなどの複数の官能基が集積した構造を選択的に構築し、複雑な機能性分子の不斉合成において足掛かりとなるキラルビルディングブロックを合成した。</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	村田 竜一
<p>4 章では、バックグラウンド反応を制御するための捕捉剤を開発した。選択的触媒反応において、バックグラウンド反応の抑制は低温条件という古典的な解決法に依存してきたが、それではバックグラウンド反応が非常に速い場合は抑制できない。また、温度を下げる方法は、バックグラウンド反応だけではなく望みの反応も遅くするため、触媒反応とバックグラウンド反応の速度差を大きくすることはできない。これを実現するためには触媒や反応剤などの開発による分子論的アプローチが必要である。これまでは望みの反応を圧倒的に加速する高活性触媒の開発に主眼が置かれ、バックグラウンド反応の抑制に着目したアプローチは極めて限られていた。申請者は臭素化反応に焦点を当て、触媒反応の選択性を向上させるためのバックグラウンド反応抑制剤を開発した。</p> <p>臭素化において低温・無触媒でも進行するバックグラウンド反応の原因が、反応剤 NBS から微量生成する分子状臭素 (Br_2) であることを明らかにし、これを抑制する捕捉剤として 2-ピリジルエチル-1-トランスシクロオクテンを開発した。NBS を再結晶することで混在する Br_2 を減らすこともできるが、完全に取り除くことは難しい。開発した捕捉剤はバックグラウンド反応を完全に抑制することができ、再結晶よりも効果的であることを示した。さらに、この捕捉剤と選択的触媒を協働的に利用することにより、エナンチオ選択性および位置選択性が向上するプロモ環化反応をそれぞれ見いだした。また、本捕捉剤はバックグラウンド反応だけではなく Br_2 が関与する触媒反応の抑制にも利用でき、触媒的臭素化反応の機構に Br_2 が関与しているかどうかを検出するプローブにもなることを明らかにした。</p> <p>第 4 章の研究において、オレフィン部分に置換基を持つ歪みシクロアルケンを合成したが、それらの合成ルートは限定的で効率が悪かった。第 5 章では、クロスカップリング反応を利用することで、様々な置換基を持つシクロオクテンの高効率合成法を開発した。従来法よりも短工程になり、これまで合成できなかった誘導体の合成も可能にした。例えば、1,2-二置換トランスシクロオクテンやハロゲン基が置換したシクロオクテン誘導体を初めて合成し、それらの触媒活性評価につなげた。開発した置換シクロアルケンの合成法は、第 4 章で述べた捕捉剤のほか、触媒やケミカルバイオロジーツールなどの機能性分子開発に貢献できる。</p> <p>以上、本論文は反応性の高い化学種が関与する反応系において触媒的に選択性を制御する方法論についてまとめた論文である。本研究では、選択的触媒反応の実現可能領域（選択的触媒反応空間）を拡張し、複雑な化合物の合成を高効率化する可能性を与える基盤技術を創出した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、速度論的な観点では活性化障壁が低い副反応が存在する反応系ほど触媒による選択性制御が難しいことに着目し、これを解決するための有機触媒系について研究している。前半で、基質を穏和に活性化できる二官能性有機触媒が有効であることを見だし、3つの高反応性基質の不斉反応を開発した(第1-3章)。後半では、バックグラウンド反応の原因になる化学種の捕捉剤を開発し、無触媒でも反応が進行する系における触媒的选择性制御の方法論を開拓した(第4章)。また、この捕捉剤として利用したトランスシクロオクテン誘導体の高効率合成法を開発した(第5章)。

1. 二官能性有機触媒を用いた不斉分子内オキシマイケル付加反応によって、*gem*-ジオール、*gem*-シランジオールの不斉非対称化反応を初めて実現した。これにより、キラルヘミケタール炭素や不斉ケイ素中心を含む二つの不斉点を有するテトラヒドロピラン環を高立体選択的に構築した。
2. 二官能性有機触媒により系内で生じたエノールの不斉分子内オキシマイケル付加反応を開発した。本手法では、1章の生成物を与える副反応を触媒の最適化により抑え、グリカン類の中心骨格であるジヒドロピラン環を立体選択的に構築した。
3. オルトキノンモノケタールは豊富に官能基を持つため天然物合成の中間体として利用されるが、触媒的不斉変換法は知られていなかった。これに対して、二官能性有機触媒を用いた不斉シアノ化反応を開発し、触媒的不斉反応を初めて実現した。
4. 臭素化において低温・無触媒でも進行するバックグラウンド反応の原因が、反応剤 NBS から微量生成する分子状臭素 (Br_2) であることを明らかにし、これを抑制する捕捉剤として 2-ピリジルエチル-1-トランスシクロオクテンを開発した。また、本捕捉剤を触媒的臭素化反応に添加することで、選択性を向上させることができた。
5. 第4章の研究に利用したオレフィン部位に置換基を有するシクロオクテンを合成するための手法を検討し、クロスカップリング反応を利用することで従来法をより短工程にできる可能性を示した。

以上、本論文には反応性の高い化学種が関与する反応系において触媒的に選択性を制御する方法論の研究結果が記述されており、学術的および実用的に合成化学の進歩に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る。また、令和6年2月17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。