

# 論文の内容要旨

## 論文題目 New Insights on Organic Reactions Explored in Water

### (水中における有機反応の新展開)

氏名 北之園 拓

本論文は、地球上に遍在し、生命を育んできた「水」を反応溶媒とする有機化学を展開し、「水」にしかない特性を化学合成に組み込み、活用していく意義を実証する事を主たる目的とする。触媒的な不斉分子変換に於いて溶媒量の「水」が極めて巧緻で効果的に機能している例は、本論文中に多数抄録されている。有機溶媒中で涵養されてきた従来の有機化学では説明できない、未知の反応性や選択性を秘めた未曾有の化学変換を開発していく上で、「水」の活用は枢軸たり得る選択肢である。本論文が究極的には、「水」を積極的に化学変換に活用する為の新概念、次世代型有機合成を拓く事に繋がると考えている。

第零章では、第一章から第六章までに抄録された数々の知見を理解すべく、「水」を中心として有機化学との関わりを歴史的に俯瞰している。その中で本論文中に抄録されている知見を基に、Sharplessの定義した“on-water” catalysis及び乱立している機構モデルに対する徹底的な検証を行い、現状では“on-water” catalysisが極めて限定的な事象であることから溶媒量の「水」が何らかの形で関与し得る触媒作用に対する新表現創出の必要性に言及した。また、提唱されている機構モデルに対してもそれぞれの問題点を指摘し、より広く適用可能なモデル提唱を行った。

第一章では、水系溶媒中で機能を発現する金属種、不斉配位子、添加剤より構成される3種の触媒系を使い分ける事によって、触媒的不斉向山アルドール反応に於いてこれまでにない幅広い基質一般性を実現した。1973年の金字塔的発見以来、より温和な反応条件、広い基質寛容性を有する一種の“決定的”な触媒的アルドール反応の開発に多くの化学者が情熱を注いできたものの、従来の反応条件は厳密な無水条件や極低温を必要とする外、触媒系の多くは基質官能基の性質に影響され易い特性があった。開発に成功した反応系では、「水」は想定される触媒サイクルに於いて重要な役割を担っている。第一に、金属イオンの第一配位圏が置換活性となる事によるLewis酸性の向上と反応加速効果。第二に、水分子の配位による脱シリル化促進によるアルドール体の直截変換と結果的な触媒回転の上昇。第三に、エントロピーを駆動力とする凝集効果によるrigidな遷移状態の安定化。従来法と比較して、本手法は高い触媒活性、実験手順の簡便さ、広範な基質適用性の観点で優れている。各種分光学的測定によって金属周りの配位環境や添加剤の役割に関する知見を得ている。

第二章では、それぞれ別個に機能している複雑系を単一構造中に効果的に組み込む事により効果的な触媒作用が得られるとの仮定の下、最も単純な金属依存性アルドラーゼとも言うべき触媒系の完全な人工設計を行った。天然酵素の触媒活性を凌駕せんとする試みとして、タンパク質の人工改変、触媒抗体、ホスト分子を利用した“chemozymes”が一般的である。しかしながら、依然として活性部位の基本構造は天然酵素と大きく変わらず、巨大な分子量やそれ故の構造改変の困難さ、苛酷な反応条件が必要とされる場合も多かった。上述の概念に基づいて合成した光学活性配位子は $Sc^{3+}$ イオンを取り込んで水中で自己組織化し、目的の直截的アルドール反応を効率的に触媒した。集約されていない独立系と比較して、顕著な反応加速と熱的变化に強い不斉場の構築が確認された。これらの特性は必要最低限機能の適正な立体配置によって初めて発現するものであり、酵素様人工触媒の設計に於ける有益な指針になり得ると期待している。

第三章では、酸化数の異なる銅触媒を用いた不斉ホウ素共役付加反応に関する知見を纏めた。アルケンに対するホウ素付加反応は、有機溶媒中、強塩基存在下に系中発生させるborylcopper(I)種を基盤として発展してきており、銅(I)を基調とする多くの(不斉)触媒系が報告されてきた。一方で銅(II)は銅(I)とは化学的性質が大きく異なり、銅(II)を基調とする本格的な不斉触媒設計はなかった。銅(I)と較べて銅(II)は水中で安定であるのみならず、Lewis酸性の観点から想定されるO-エノラートを經由する機構により基質一般性を拡張できる可能性、四角錐型構造を基調とした柔軟な触媒設計が可能な事など、多くの利点がある。また、水中での効果的なプロトン化、第一配位圏の制御など「水」を溶媒として用いる利点と組み合わせる事で斬新な合成法の確立が期待された。検討の結果、不均一系触媒の $Cu(OH)_2$ と均一系触媒の $Cu(OAc)_2$ が、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物及びニトリルに対する不斉共役付加反応に対して幅広い基質適用性等の優れた触媒作用を示すことが見出された。「水」以外の溶媒は、たとえ水を含む混合溶媒系であったとしても、反応性と選択性両面に於いて機能しない。また、それぞれの触媒系は環状ジエノンを用いた反応系にて異なる位置選択性を与えるという興味深い知見も得られた。銅(II)を基調とする触媒系に続いて銅(0)触媒も適切な不斉配位子との組み合わせによって光学活性ホウ素付加化合物を与えた。すなわち、銅(0)、銅(I)、銅(II)孰れも不斉ホウ素共役付加反応に対する触媒活性を示すものの、反応性、

選択性、基質適用性等は顕著に異なり、別々の反応機構で進んでいる事は明白である。

第四章では、溶媒量の「水」が綯う水素結合網を介した組織化されたプロトン移動に焦点を当て、プロトン付加段階での立体制御を試みた。最小単位であるプロトンの付加に対して立体制御を行うことは合成化学上、非常に挑戦的であるものの、アトムエコノミー等の観点から強く望まれる反応形式である。複数の触媒系を用いた実験結果を纏めており、本分野に於いて深遠なる洞察を与えるものである。

第五章では、第四章で得られた知見を拡張し、同位体による異性体合成に焦点を当てた。異なる同位体の存在がキラリティーを作っている鏡像異性体は、その僅かな違いにも拘わらず様々な特性を示す事から立体化学や生化学の分野に於いて極めて重要である。更に構造中の特定水素原子を重水素化した重薬に対して近年関心が高まっており、薬理活性構造の特定部位に重水素を導入する需要も高まっている。特に最小元素である水素の場合、多置換オレフィンに対するプロトン化や重水素化によって水素同位体不斉中心を構築する事は困難であり、構築法としては基本的にアルデヒドに対する不斉還元依存するしかなかった。酵素の完璧な選択性を利用して不斉構築を伴う重水素導入法も知られているが、生成物の構造にはかなりの制約があった。確立した手法では、重水中、室温下という簡便なものであり、多分野での応用が期待される。

第六章では、水中で発現する触媒作用を更に改良する為の新規概念を提唱した。単独では触媒活性を示さない、若しくは副反応を優先的に触媒してしまう触媒系に望みの活性を付与する方法として、ナノ粒子化、二元金属(bimetallic)系、光照射(光触媒系)等があるものの、多くの場合、触媒設計の自由度や耐久性、汎用性、不斉反応への応用性に難があった。そこで高次構造物を足場として、金属を中心とする明確な反応場を構築し、凝集を含む金属被毒を防ぐと同時に、足場構造物を通じて金属の電子的性質を改変してしまう事で、未知の反応性を創出することを目指した。実際に、触媒活性の向上は様々な反応系に見られており、収率・選択性両面が劇的に改善された反応系も見出した。本触媒設計概念は、応用性や実用性、環境調和性において抜群に優れており、合成を必要とする様々な分野に強力なインパクトを与える事が期待される。