

(続紙 1)

京都大学	博士 ( 薬学 )	氏名	吉田 耕三
論文題目	チオウレア型有機触媒を用いた不斉共役付加-環化連続反応の開発		

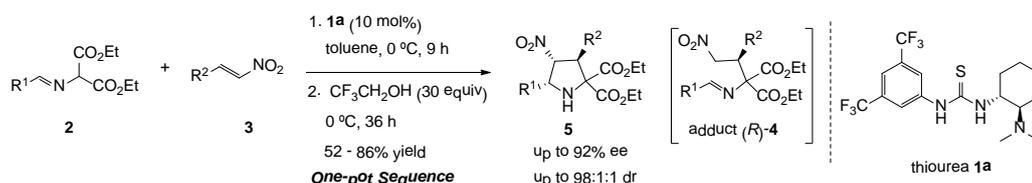
(論文内容の要旨)

有機触媒は、環境への負荷や取り扱いに注意を要する金属触媒と比較して、環境調和や経済性、取り扱いの容易さなどの観点から注目されている。高価で希少な金属を使用した従来の金属触媒反応を有機触媒反応に代替することを目指して、現在様々なタイプの有機触媒の創製とそれらを用いた不斉触媒反応の開発が精力的に研究されている。その中でもチオウレア骨格をもった有機触媒は、不斉触媒として近年盛んに研究され進歩している化合物群である。チオウレア型有機触媒は、チオウレア部位の酸としての機能を利用すると共に、様々な機能を有する官能基を導入することで多種多様な反応に利用できることが期待されるため、その触媒設計や反応開発に関する研究は非常に興味深い。本研究ではチオウレア型有機触媒を用いた不斉反応の開発と新規チオウレア型有機触媒の開発を目指し、研究に取り組んだ。

### 1. チオウレア触媒を用いた形式的不斉 [3+2] 付加環化反応

アゾメチンイリドとオレフィンとの [3+2] 付加環化反応によって得られるピロリジン環は様々な生物活性天然物や医薬品等に含まれる骨格であり、光学活性な置換ピロリジン誘導体の骨格構築は有機合成化学において重要である。有機触媒を用いたアゾメチンイリドとオレフィンの不斉 [3+2] 付加環化反応の報告例は少なく、特にdipolarophileとしてニトロオレフィンを用いた場合には、高いエナンチオ選択性を与える報告例はなかった。本研究では、チオウレア **1a** がマロネートとニトロオレフィンの不斉Michael付加反応やイミンとニトロアルカンの不斉aza-Henry反応の触媒であることに注目し、チオウレア **1a** を触媒とした  $\alpha$ -アミノマロネートイミン **2** とニトロオレフィン **3** の形式的不斉 [3+2] 付加環化反応を開発した (Scheme 1)。

Scheme 1. Reaction of various  $\alpha$ -amino malonate imines **2** with nitroolefins **3** catalyzed by **1a**.



本反応では、まずチオウレア **1a** によって **2** からアゾメチンイリドが生成し、続いて **3** に対して不斉Michael付加を起こすことで光学活性な付加体 **4** が得られた。しかしながら、次の分子内環化は進行せず目的の環化体 **5** は全く生成しなかった。そこで付加体 **4** のイミン部位の活性化を期待して新たな水素結合供与体の添加を検討したところ、2,2,2-トリフルオロエタノールが優れた反応加速効果を示し環化体を収率良くかつ立体選択的に与えることを見出した。すなわち、 $\alpha$ -アミノマロネートイミン **2** のニトロオレフィン **3** に対する不斉Michael付加に続く分子内aza-Henry反応という段階的反応をone-potで行うことにより、高ジアステレオ選択的かつ高エナンチオ選択的にピロリジン **5** が得られることを明らかにし、チオウレア触媒によるア

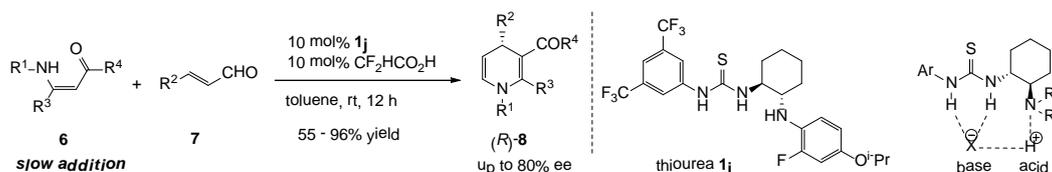
ゾメチンイリドとニトロオレフィンとの形式的な不斉 [3+2] 付加環化反応の開発に成功した。

## 2. チオウレア—Brønsted酸共触媒を用いた不斉共役付加 - 環化反応

1,4-ジヒドロピリジン (1,4-DHP) は薬剤や医薬品分野において重要な生物活性化合物として知られており、その合成法であるHantzsch反応は古くから最も良く知られている。また、非対称型多置換1,4-DHPの合成法として改良Hantzsch反応が数多く報告されているが、触媒的不斉反応の報告例は少ない。特に  $\beta$ -エナミノエステルと  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとの不斉反応については、十分な結果を与える報告例はなかった。本研究では、チオウレア **1h**—Brønsted酸共触媒を用いることにより、 $\beta$ -エナミノエステル **6** と  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **7** との反応による1,4-DHP **8** の不斉合成反応を開発した (Scheme 2)。

Scheme 2. Reaction of  $\beta$ -enamino esters **6** with  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes **7** catalyzed by **1j**-DFA cocatalysis.

Figure 1.



本反応では、チオウレアとBrønsted酸から成る複合体が、新たな二官能性触媒として機能していると考えられる (Figure 1)。すなわち、形成したアンモニウム塩が共役酸として **7** を、チオウレア部位と水素結合したアニオンが共役塩基として **6** を活性化していると考えられる。種々のチオウレアおよびBrønsted酸の組み合わせや反応条件を検討した結果、チオウレア **1h**—DFA (ジフオロ酢酸)共触媒下で **7** に対して **6** を段階的に添加 (slow addition) することで中程度から良好なエナンチオ選択性で **8** を得ることを見出し、 $\beta$ -エナミノエステルと  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドからの不斉1,4-DHP合成反応の開発に成功した。

( 論文審査の結果の要旨 )

環境への負荷や資源の枯渇など様々な問題が指摘されている金属触媒と比較して、経済性と環境調和性に優れ、取り扱いの容易さなどの観点から金属を含有しない有機触媒が注目されている。高価で希少な金属を使用した従来の金属触媒反応を有機触媒反応に代替することを目指して、多様な有機触媒の開発が精力的に展開されている。その中で申請者は、安価で合成が簡便であり、また種々の官能基との共存が可能なため酵素のように活性部位に様々な官能基を配置した多機能性触媒への展開が期待されるチオウレア触媒に着目した。本研究ではチオウレア-3級アミンおよびチオウレア-アニリンのハイブリッド触媒を用いた不斉環化反応の開発に取り組み、以下に示す2つの不斉触媒反応を見出した。

アミノチオウレア触媒による $\alpha$ -アミノマロネートイミンとニトロオレフィンとの形式的な不斉[3+2]付加環化反応の開発に成功し、3つの連続する不斉炭素を有するピロリジン誘導体の高立体選択的合成を達成した。また、この立体選択性発現には、チオウレア触媒と2,2,2-トリフルオロエタノールの存在が必須であり、それらの協同作用によることを明らかにした。

次に、申請者はチオウレア-アニリンハイブリッド触媒を新たに設計し、種々のブレンステッド酸との共触媒系を用いた1,4-ジヒドロピリジン誘導体の不斉合成法について検討した。チオウレア-アニリンハイブリッド触媒とブレンステッド酸を1対1で混合すると、反応基質と3対の水素結合が可能なイオン対が新たに生成するため、もとの触媒とは異なった触媒機能が期待できると考えた。その作業仮説に基づき検討した結果、 $\beta$ -エナミノエステルと $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの反応において、ブレンステッド酸としてジフルオロ酢酸を用いることで、これまでの報告例よりも優れたエナンチオ選択性で目的の1,4-ジヒドロピリジンを不斉合成することに成功した。一方、同じ不斉を有するチオウレア-アニリンハイブリッド触媒を用いても、ブレンステッド酸として強酸性の $\text{HBF}_4$ を、反応基質として $\beta$ -ケトエステルと $\alpha,\beta$ -不飽和アルドイミンを用いると、同じ出発原料から逆の絶対配置を有する1,4-ジヒドロピリジン誘導体を主生成物として合成できるという非常に興味深い現象を見出した。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成23年5月19日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降