（ 続紙 1 ）

京都大学	博士（薬科学）	氏名	葉山　登
論文題目	チオ尿素–ボロン酸ハイブリッド触媒の開発とα,β-不飽和カルボン酸の触媒的不斉マイケル付加反応への応用		

近年、カルボン酸を触媒的に活性化する有機ボロン酸が注目され、様々な活用例が報告されてきた。有機ボロン酸は化学的安定性や安価で簡便に調製できる利便性に加えて、その多くが低毒性であるといった特徴を有しており、環境調和型触媒であるといえる。またα,β-不飽和カルボン酸誘導体の不斉マイケル付加反応は多数知られているものの、α,β-不飽和カルボン酸そのものをマイケル受容体として利用した例は酵素を用いた反応が報告されているのみである。当研究室では適切な有機ボロン酸を用いれば、α,β-不飽和カルボン酸の直接的な分子内マイケル付加反応が触媒的に進行することを見出し、更にキラルなチオ尿素触媒を共存させることで、高いエナンチオ選択性が発現することも報告した。しかし、分子間反応への展開や不斉四置換炭素の構築などが未解決の課題として残されていた。

そこで申請者は触媒活性の向上を目指し、共触媒として用いたアミノチオ尿素と有機ボロン酸を合体させたハイブリッド触媒**1**を設計した(Figure 1)。３つの異なる官能基の触媒機能が協同的に作用することで相乗効果が期待される。実際、ハイブリッド触媒が様々な不斉ヘテロマイケル付加反応に有効であることを明らかにしたので、以下に報告する。

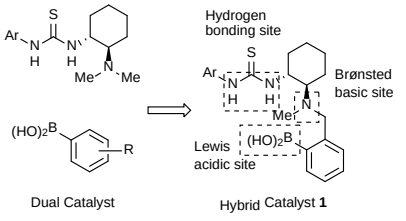
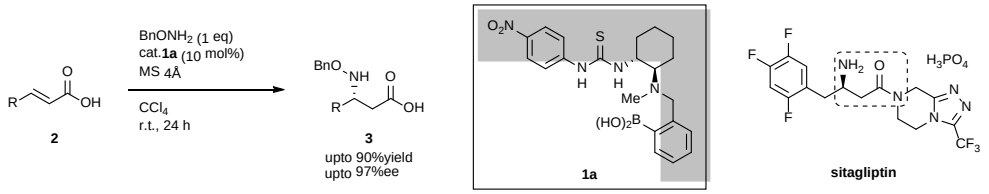


Figure 1.Concept of Hybrid Catalyst

１） 不斉アザマイケル付加反応の開発

α,β-不飽和カルボン酸に対する不斉アザマイケル付加反応により直接β–アミノ酸を合成することは、求核攻撃の位置選択性の制御が困難であるなどの理由で挑戦的な課題である。申請者は一体型触媒**1a**を開発し、α,β-不飽和カルボン酸**2**とヒドロキシルアミン誘導体との反応に用いたところ、良好な位置及び立体選択性でβ-アミノ酸**3**が直接合成できることを見出した(Scheme 1)。また、本反応の最適化の過程で触媒の水素結合供与能の重要性を明らかにした。

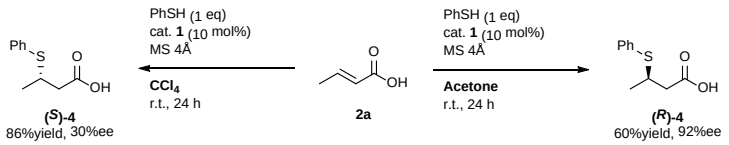


Scheme 1. Asymmetric aza-Michael addition of α,β-unsaturated carboxylic acid

２） 不斉チアマイケル付加反応の開発

ハイブリッド触媒の更なる有用性を示すため、窒素求核剤だけでなく他の様々な求核剤について検討した結果、硫黄求核剤の反応にも本触媒が利用可能であることを見出した。求核剤としてベンゼンチオールを用い、先のアザマイケル付加反応と同様の条件で反応を行うと、低い選択性ながらアザマイケル付加体と同じ絶対配置を有するマイケル付加体(*S*)-**4**が得られた。一方、溶媒をアセトンに変更したところ立体選択性が逆転し、さらに最適化されたハイブリッド触媒**1**を用いることで高エナンチオ選択的に(*R*)-**4**が得られることを明らかにした(Scheme 2)。本

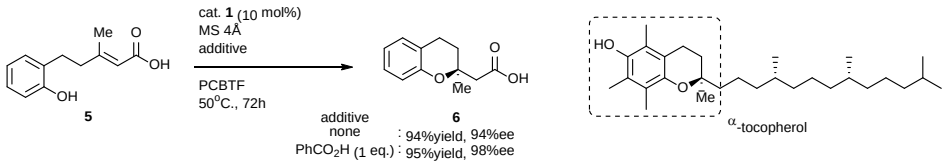
反応は溶媒によって立体が逆転するため、一つの触媒によってエナンチオマーの作り分けが可能となる興味深い反応である。



Scheme 2. Asymmetric thia-Michael addition of α,β-unsaturated carboxylic acid

3） 分子内オキサマイケル付加反応による不斉四置換炭素の構築

α–トコフェロールを始めとする興味深い生物活性を示すクロマン誘導体の不斉合成を志向して、基質**5**の分子内オキサマイケル付加反応を検討した。その結果、ハイブリッド触媒**1**が高い触媒活性を示し、所望の環化体**6**を高収率かつ良好な立体選択性で与えることを見出し、不斉四置換炭素の構築に成功した。また、安息香酸を添加することで更に立体選択性が向上することを明らかにした(Scheme 3)。



Scheme 3. Asymmetric oxa-Michael addition of α,β-unsaturated carboxylic acid

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

カルボン酸は、弱酸性を示す官能基の1つであり、その強力な水素結合能とイオン対形成能から、合成反応や生体内代謝における分子認識に関わる重要な機能を担っている。実際に、カルボン酸を部分構造として含有する生物活性天然物や医薬品が数多く存在していることから、それらキラルなカルボン酸含有分子を効率的に合成しうる方法論の開発は、創薬研究ならびに生命科学研究にとって重要な研究課題である。

申請者は、カルボン酸を有する機能性分子の効率的かつ直接的な不斉合成法の開発を目指して、カルボン酸誘導体への変換を必要としない極めて独創的な戦略、すなわち、カルボン酸を反応系内で直接かつ触媒的に活性化させることで、反応を立体選択的に促進する画期的な不斉触媒を設計した。この触媒設計概念で鍵となるのは、カルボン酸と相互作用することが知られているアミノアリールボロン酸に加えて、基質を水素結合相互作用により二重に活性化することが期待されるチオ尿素基を組合わせた点にある。すなわち、ルイス酸部、ブレンステッド塩基部、水素結合供与部の三種の異なる官能基を適切な位置に配置させたハイブリッド触媒が、カルボン酸の活性化に有効な不斉触媒として機能することを始めて明らかにした。

さらに、キラルなハイブリッド触媒を用いて、α,β−不飽和カルボン酸に対する様々なマイケル付加反応を検討した結果、ヒドロキシルアミン誘導体やチオールを求核剤に用いた分子間不斉ヘテロマイケル付加反応が、良好な位置及び立体選択性で進行し、対応するβ−アミノ酸やβ−スルファニルカルボン酸を一段階で不斉合成できることを明らかにした。またハイブリッド触媒が、フェノールを分子内に持つα,β−不飽和カルボン酸の分子内オキサマイケル付加反応にも適用可能であることを示し、α−トコフェロールなどの不斉四置換炭素を有するクロマン誘導体の不斉合成にも成功した。またその過程で、安息香酸などの異なるカルボン酸を1当量反応溶液に添加することで、生成物のエナンチオ選択性がさらに向上することを見出した。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成２８年２月２２日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、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、公表に際しては当分の間、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。

要旨公表可能日：　　年　　月　　日以降