

氏名 やま おか よう すけ  
山 岡 庸 介  
学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)  
学位記番号 薬 博 第 634 号  
学位授与の日付 平 成 20 年 3 月 24 日  
学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当  
研究科・専攻 薬 学 研 究 科 創 薬 科 学 専 攻  
学位論文題目 水素結合による活性化を利用したイミンへの求核付加反応の研究

論文調査委員 (主 査)  
教授 竹 本 佳 司 教授 富 岡 清 教授 川 端 猛 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

環境調和型の有機合成反応の開発は持続可能な技術社会を形成する上で重要な研究課題の一つである。従来、有機合成で汎用されてきた有機金属化合物は、アルキルリチウムやGrignard反応剤などの、反応活性な有機金属反応剤に始まり、遷移金属化合物、各種金属錯体、金属クラスターなど現代有機化学の分野に深く浸透している。しかしながらこれら反応剤に含まれる金属元素の多くは、高価な上に、金属本来の有毒性、有害性による環境汚染など環境保全の立場から問題となるものが多い。著者は、地球環境に優しいクリーンな有機合成反応の開発を目指し、金属を使わないラジカル付加反応や有機分子触媒の研究を行った。

#### (1) トリエチルボランを用いたイミンへのラジカル付加反応

近年、ラジカル付加反応は官能基の保護や厳密な無水条件を必要とせず、穏和な条件下で進行することから、次世代の合成反応として注目を集めている。また、ラジカル反応は、水中でも行うことが出来ることから、環境調和型有機合成反応としてグリーンケミストリーの分野においても貢献することが出来る。

最近、イミン類がラジカル受容体として効率的に働くことがわかり、様々な研究が展開されている。特にアルドイミンは反応性が高く、種々のアルキル基が付加反応を起こすことが見出されている。しかし、ケトイミン類の反応性は低く、その分子間ラジカル付加反応はほとんど研究されていない。これらのことから、私は、求核的なアルキルラジカルに対して高い反応性を有する新規ケトイミン類の開発を目指した。また、グリーンケミストリーの観点からそれらの基質を用いた水中でのラジカル付加反応も検討した。

その結果、芳香環のオルト位に水酸基を有する新規ケトイミン1がラジカル付加反応において、良好な受容体として働くことを見出した (Scheme 1)。基質

1の反応性は非常に高く、トリエチルボラン存在下、ヨウ化エチルを反応させると、ルイス酸非存在下でも室温約5分でエチル化が進行した (entry 1, table 1)。また、種々のアルキル化剤を用いて検討した結果、

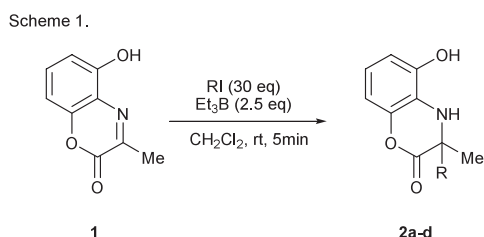


Table 1.

entry	RI	yield (%)	ratio R : Et
1	EtI	85	
2	<i>i</i> -PrI	87	4 : 1
3	<i>c</i> -HexI	76	3.5 : 1
4	<i>t</i> -BuI	89	16 : 1
5*	<i>i</i> -PrI	96	30 : 1
6*	<i>c</i> -Hex	95	13 : 1
7*	<i>t</i> -Bu	97	30 : 1

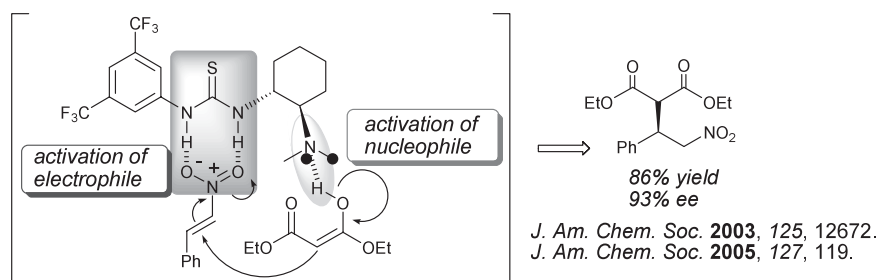
副生成物としてエチル化体が得られるものの、目的のアルキル化体が良好な収率で得られた (entry 2-4)。さらに水素化トリブチルス存在下反応を行うと、より良好な選択性で目的のアルキル化体が得られた (entry 5-7)。

また、基質1は水中でも安定に存在し、ジクロロメタン中と同様に、水中反応でも、種々のアルキル化剤との反応は速やかに進行した。このように私は、新規ケトイミンを合成し、良好にラジカル付加反応を開発した。また、環境調和をめざした水中反応を展開し、グリーンケミストリーの観点からも興味深い知見を見出した。

## (2) 有機触媒チオウレア誘導体を用いたイミンへの不斉付加反応

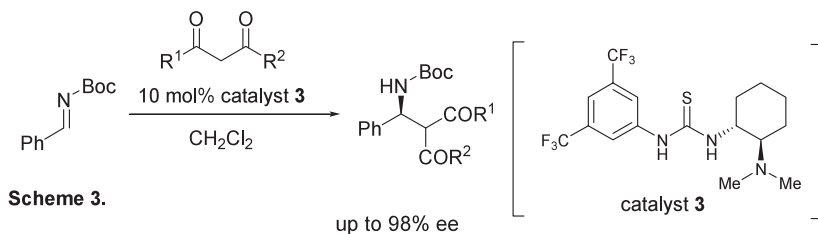
近年、有機触媒は、取り扱いやすさ、環境調和性、経済性の観点から注目されている。なかでも、ウレア誘導体は、ルイス酸様の活性を示すことから、高度に発展した金属ルイス酸触媒の知見を活かすことも可能であり、今後大きな発展が期待される。しかしながら、水素結合による求電子種の活性化は金属ルイス酸によるものに比べ、弱いものであり、実際ウレア

誘導体を触媒として用いた例は数少ないものとなっている。当研究室では、触媒の活性を高めるために、求核種を同時に活性化する官能基を同一分子内に組み込んだ多機能型ウレア触媒を合成し、ニトロオレフィンに対するマロン酸ジエステルの不斉マイケル付加反応を高収率、高立体選択的に与えることをすでに見出している (Scheme 3)。



これらの知見を基にし、1,3-ジカルボニル化合物のイミンへの不斉Mannichを検討した (Scheme 3)。本反応の生成物は、キラルなβ-アミノ酸や、含窒素複素環化合物に誘導可能であるため、非常に有用な反応である。

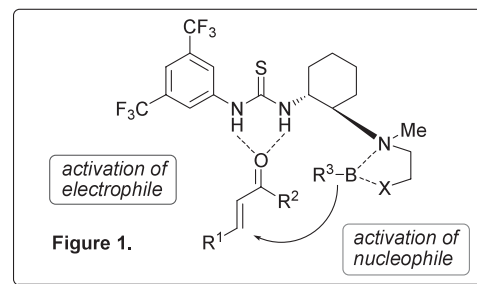
キラルなアミノチオウレア 3 存在下、マロン酸エステルを求核剤に用いて様々なイミンを検討した結果、中程度の電子吸引基である Boc 基を有するイミンを用いた際に、収率84%、エナンチオ選択性94% eeで目的の付加体を得た。また、半々王は種々の1,3ジカルボニル化合物



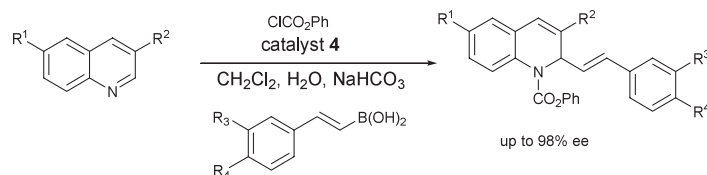
に対しても適用可能であり、立体選択性、収率ともに、良好であった。

しかしながら、チオ尿素触媒 3 は、活性メチレンを有する化合物にしか適用できない。そこで申請者は、チオ尿素触媒の新たな不斉反応への展開を図るべく、新規多機能性触媒の合成と新規反応への応用を検討した。

ペタシスポロン酸-マンニッヒ反応に注目し、不斉付加反応を検討した。ペタシスポロン酸-マンニッヒ反応とは、イミンへのアルキルホウ酸の付加反応で、通常反応が進行するためには、ホウ酸を活性化するために基質内に水酸基またはアミン部位が必要である。申請者は、触媒内にそれらの



活性化基を組み込めば、触媒的不斉付加反応が行えるのではと考えた (Figure 1)。エナンチオ選択的なペタシスポロン酸-マンニッヒ反応の報告例がないことから新規性の高い研究であり、また、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは多くの天然物アルカロイドの基本骨格であることから、これらを立体選択的に合成することは有機合成化学上大変有用である。そこで求電子種として、キノリン誘導体を用いて検討することにした。



はじめに、キノリンと2-styrylboronic acidとのペタシス反応を、活性化剤としてクロル炭酸フェニルを用いて検討した。ニトロオレフィンへのMichael付加反応で高いエナンチオ選択性を示した触媒 3 を用いた場合、目的の反応が進行したもの

の、9% eeと満足のいく立体選択性は得られなかった。しかし、触媒の窒素原子上の置換基を2-ヒドロキシエチル基に置換した触媒4を用いると、低温条件下、エナンチオ選択性(90% ee)は劇的に向上し、目的の1,2-付加体が収率70%で得られた。更に、添加剤として重曹水を添加することによって、選択性は94% eeへと向上した。最適条件下、様々なキノリン誘導体とボロン酸を用いて、本反応を検討した結果、いずれの場合も、良好な収率、高い選択性で目的の生成物が得られることがわかった。このように新規多機能性触媒4を用いて、初めてのエナンチオ選択的なPetasis反応の開発に成功した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、ラジカル反応やチオ尿素触媒反応における様々な求核活性種の付加反応の機構をもとにして、反応基質と触媒の再設計を行い、分子内あるいは分子間水素結合を含む幾つかの相互作用を駆逐することにより、基質の活性化と反応遷移状態の安定化が可能であることを明らかにし、従来法では困難であったケトイミンのラジカル付加反応や新しいチオウレア触媒を開発することで有機ホウ素試薬を用いた初めての触媒的不斉Mannich反応の開発に成功した。

### 1) トリエチルボランを用いたイミンへのラジカル付加反応

最近、イミン類がラジカル受容体として効果的に働くことがわかり、様々な研究が展開されている。一般にアルドイミンは反応性が高く、種々のアルキル基が付加反応を起こすことが知られているが、ケトイミン類の反応性は低く、その分子間ラジカル付加反応はほとんど研究されていなかった。検討の結果、芳香環のオルト位に水酸基を有する新規ケトイミンが優れたラジカル受容体として働くことを見出し、トリエチルボラン存在下で種々のヨウ化アルキルと反応させ、異なるアルキル基を導入した4級炭素中心の構築に成功した。また、本反応が水中でも行えることを明らかにし、グリーンケミストリーの観点からも興味深い知見を見出した。

### 2) 有機触媒チオウレア誘導体を用いたイミンへの不斉付加反応

既に当研究室では、求核剤と求電子剤を同時に活性化する官能基を同一分子内に組み込んだ多機能型チオウレア触媒を合成し、不斉マイケル付加反応への利用に成功している。これらの知見を基にして、1,3-ジカルボニル化合物のイミンへの不斉Mannich反応を検討し、N-Bocイミンを用いた際に収率84%、エナンチオ選択性94% eeで目的付加体が得られること、そして本反応は種々の1,3-ジカルボニル化合物に対しても適用可能であることを見出した。さらに、活性メチレン化合物以外の求核剤を用いた不斉付加反応の検討を行い、ペタシスボロン酸-マンニッヒ反応において極めて効果的に触媒作用を促進する新規チオウレア触媒を開発した。すなわち、キノリンと2-styrylboronic acidとの反応が、活性化剤としてクロル炭酸フェニル存在下、触媒の窒素原子上に2-ヒドロキシエチル基を導入した触媒を用いることで低温条件下で進行し、目的の1,2-付加体を収率良くかつ高いエナンチオ選択性(90% ee)で得られることを明らかにした。更に、添加剤として重曹水を添加することによって、選択性はさらに向上し(94% ee)、様々なキノリン誘導体とボロン酸への適用も可能であった。このように新規多機能性触媒を用いて、初めてのエナンチオ選択的なPetasis反応の開発に成功した。

以上の研究は、分子間および分子内水素結合が有効に作用する基質と触媒を精密に設計することで、従来困難であった種々の付加反応を有効かつ立体選択的に進行させることに成功した。本研究により得られた知見は、有機合成化学や触媒反応の発展に重要な知見を含んでおり、また生物活性化合物の不斉合成研究に有用な指針を与えるものと考えられる。

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20年2月22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。