

氏名	おきのともたか 沖野友孝
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第556号
学位授与の日付	平成17年3月23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	相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応とチオウレア誘導体を用いた求核反応の開発

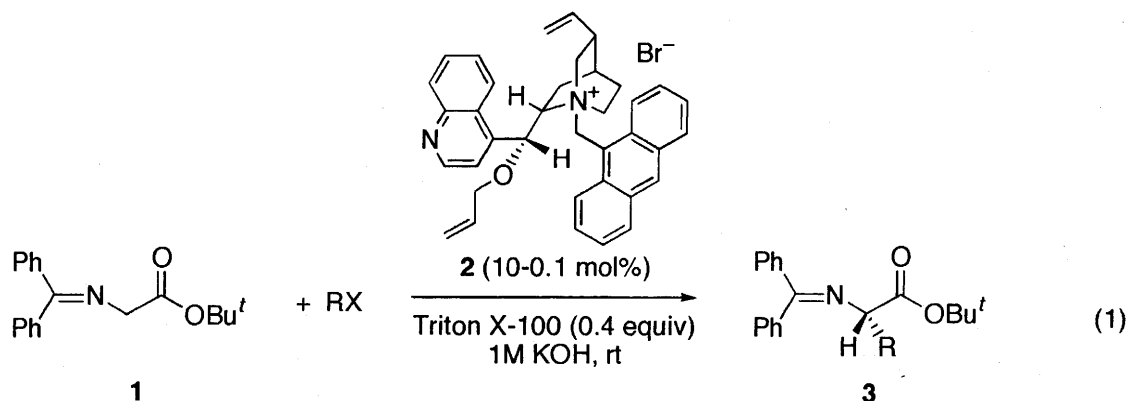
論文調査委員 (主査) 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝 教授 富岡 清

論文内容の要旨

触媒反応の開発は効率の良い化学合成の観点から重要な研究の一つである。これまで高い触媒活性が期待できることから金属触媒が盛んに研究されてきたが、金属触媒の多くは高価な上に化学的安定性が低く取扱いが困難であり、厳密な反応条件を必要とするなど実用化に際した問題点が挙げられる。それに対し金属原子を含まない有機触媒は、空気や水に対する化学的安定性、触媒の精製及び構造決定の容易さ、反応操作の簡便さ、環境負荷の軽減や経済性などの観点から注目が集まっている。私は有機触媒の中から相間移動触媒とウレア誘導体に注目し研究を行った。

ミセル中キラルなアンモニウム塩を用いた不斉アルキル化反応

式(1)に示した、キラルな相間移動触媒を用いたグリシンイミノエステル **1** の不斉アルキル化反応は立体選択的な非天然型アミノ酸の簡便な合成法として有用である。中でも天然から大量に入手可能な不斉源であるシンコナルカロイドから容易に合成できるアンモニウム塩 **2** を用いる方法は、触媒の安定性や取扱い易さ、誘導体合成の簡便さの点から魅力的である。しかし、シンコナルカロイド誘導体を相間移動触媒に用いる場合、高い選択性を得るために通常有機溶媒中 10 mol% 以上の触媒を必要とする。最近では収率、立体選択性の向上や触媒量の低減を目指し、シンコナルカロイド誘導体以外の新規アンモニウム型触媒の創製が盛んに行われているが、私は時間と手間がかかる新規触媒の開発ではなく、反応場を工夫することで触媒量の低減を目指した。すなわち、水と界面活性剤から形成されるミセル内部が有機溶媒に似た疎水性の高い環境にあり、且つ反応試薬を濃縮した状態に維持できることに注目し、ミセルを反応場に利用すれば、有機溶媒を用いずに相間移動触媒の触媒量を低減して反応を行うことが可能になると期待した。実際に、通常トルエン/50% KOH 水溶液 2 相系で行われる **2** を用いた **1** の不斉アルキル化反応を、有機溶媒を用いず中性界面活性剤 Triton X-100 (0.4 当量) と 1M



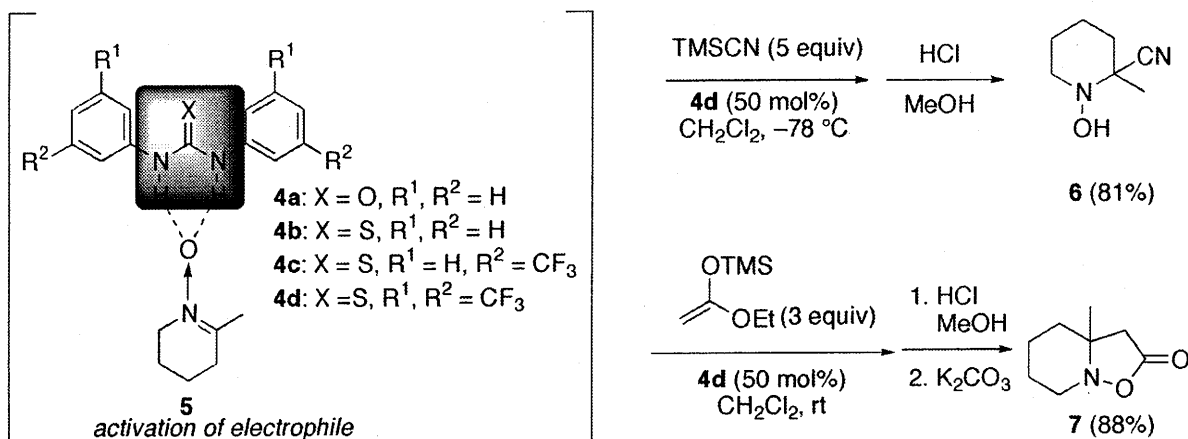
2 (10 mol%): 91%, 84% ee
2 (1 mol%): 92%, 85% ee
2 (0.1 mol%): 81%, 80% ee

KOH 水溶液 (5 当量) から形成されるミセル中で行うことで, わずか 1-0.1 mol% の触媒量で 81-92% 収率, 80-85% ee でアルキル化体 **3** を得ることに成功した (式 1)。

チオウレアが触媒する TMSCN とケテンシリルアセタールのニトロンへの求核付加反応

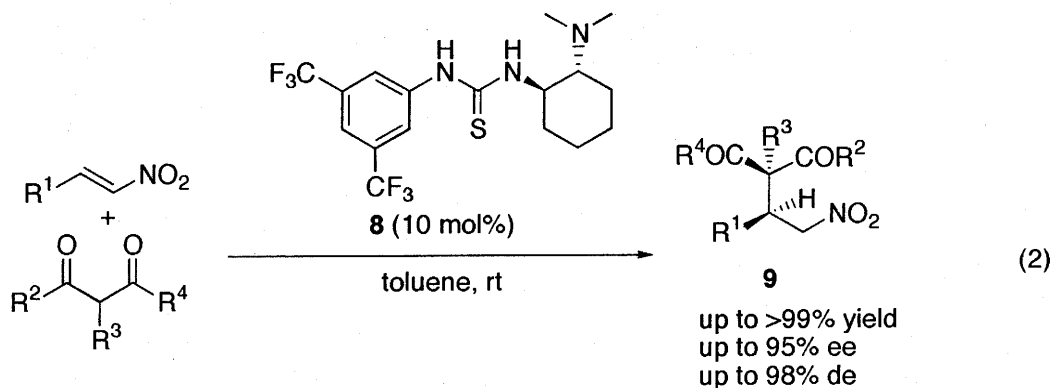
ウレア誘導体は基質と 2 点で配位可能な比較的酸性度の高い二つの N-H を持つため基質の立体制御が容易であり高立体選択的な触媒反応への利用が期待できる。しかし, ウレア触媒の構造活性相関や基質の適用範囲に関して詳細に研究された例は少なく, 今だ不明な点が多い。孤立電子対を持つ基質の中で, 分極の大きい N-O 結合を持つニトロンは電気的に陰性な酸素原子を持ちウレア誘導体の N-H と容易に水素結合すると期待できるので, ウレア誘導体で活性化される基質になりうると考えた。実際にチオウレア **4** を添加すると, ニトロン **5** に対する TMSCN やケテンシリルアセタールの求核付加反応が顕著に加速された (Scheme 1)。またウレア N-H の酸性と触媒活性に相関があると考え種々のウレア誘導体の触媒活性を調べたところ, 予想通り芳香環上に電子吸引基を持ち N-H の酸性度が高いチオウレア **4d** で最も高い触媒活性が得られた。

Scheme 1. Thiourea Catalyzed Nucleophilic Addition to Nitrones.



多機能型チオウレア触媒を用いたニトロオレフィンへの不斉 Michael 反応

チオウレア構造の酸触媒能を明らかにしたので不斉反応への展開を試みた。キラルなウレア誘導体を用いた不斉反応が報告されはじめているが, ウレアの水素結合による求電子種の活性化はルイス酸によるものに比べ弱く, 基質や反応が限られると予想される。そこで水素結合で求電子種を活性化する一方で, 分子内に組み込んだアミノ基で求核種も同時に活性化できるキラルな多機能型チオウレア誘導体 **8** を設計し合成した。また基質にはニトロンと同様に窒素原子上に負電荷を帯びた酸素原子を持つニトロオレフィンがチオウレア構造と相互作用しやすいと考えた。実際に多機能型触媒 **8** をニトロオレフィンへの対称なマロン酸ジエステルの Michael 付加反応に用いると高収率, 高立体選択的に付加体 **9** を与えた (式 2)。さらに, α 位に置換基を持つ非対称な 1,3-ジカルボニル化合物を求核剤に用いた場合, 連続した不斉中心を持つ付加体 **9** が得られるが, 本反応でも触媒 **8** を添加することで反応は円滑に進行し, 高収率, 高エナンチオ及びジアステレオ選択的に付加体 **9** を得ることに成功した。さらに速度論的解析を行い推定反応機構を示した。

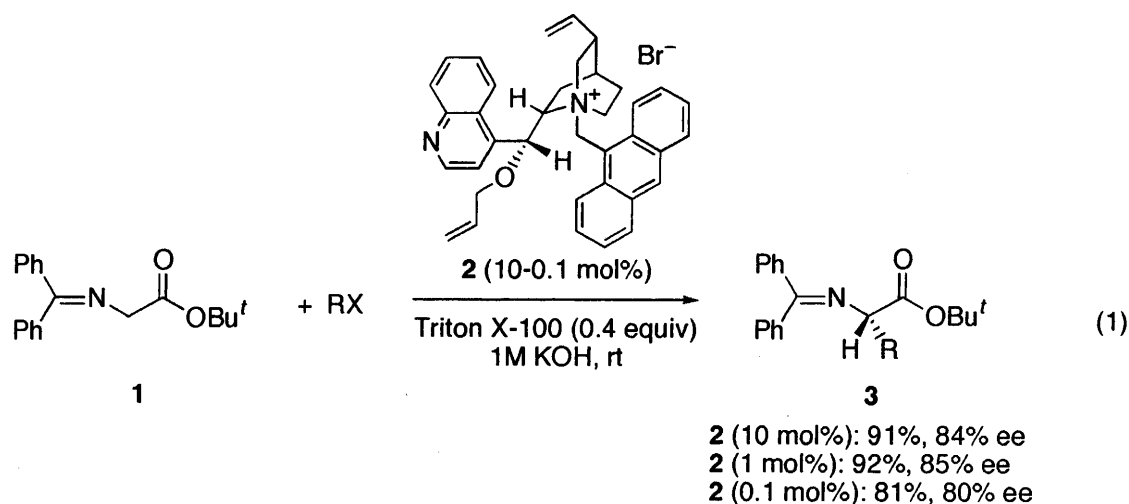


以上のように私は反応場を変えることでシンコナルカロイド誘導体を相間移動触媒に用いる不斉アルキル化反応における触媒量の低減に成功した。また、ニトロンがチオウレアで活性化される良い基質であることを示し、ニトロンへの求核付加反応におけるウレア誘導体の構造活性相関を調べた。そのうえで求核剤と求電子剤を同時に活性化する多機能型有機触媒を開発し、ニトロオレフィンへの1,3-ジカルボニル化合物の不斉 Michael 反応を高収率、高立体選択的に進行させることにも成功した。

論文審査の結果の要旨

触媒反応の開発は効率の良い化学合成の観点から重要な研究の一つである。これまで高い触媒活性が期待できることから金属触媒が盛んに研究されてきたが、金属触媒の多くは経済性、化学的安定性など実用化に際した問題点が挙げられる。それに対し金属原子を含まない有機触媒は、空気や水に対する安定性や反応操作の簡便さ、環境負荷の軽減や経済性などの観点から注目が集まっている。そこで申請者は有機触媒の中から相間移動触媒とウレア誘導体に注目し研究を行った。

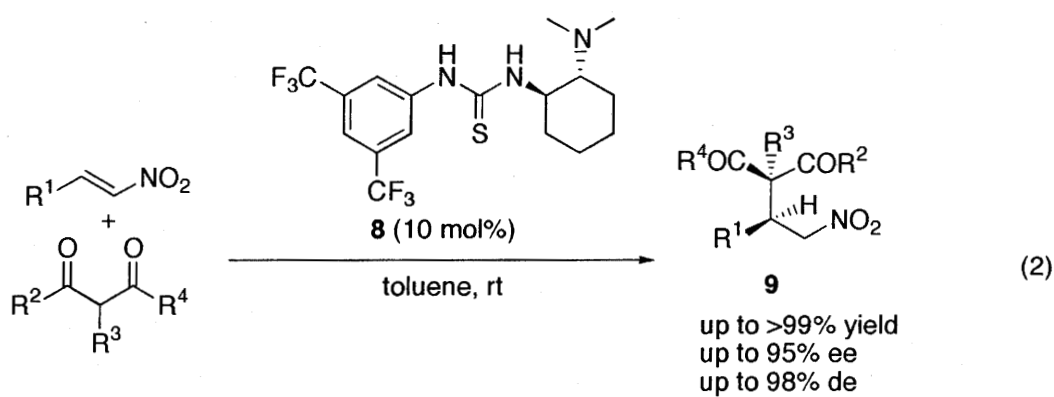
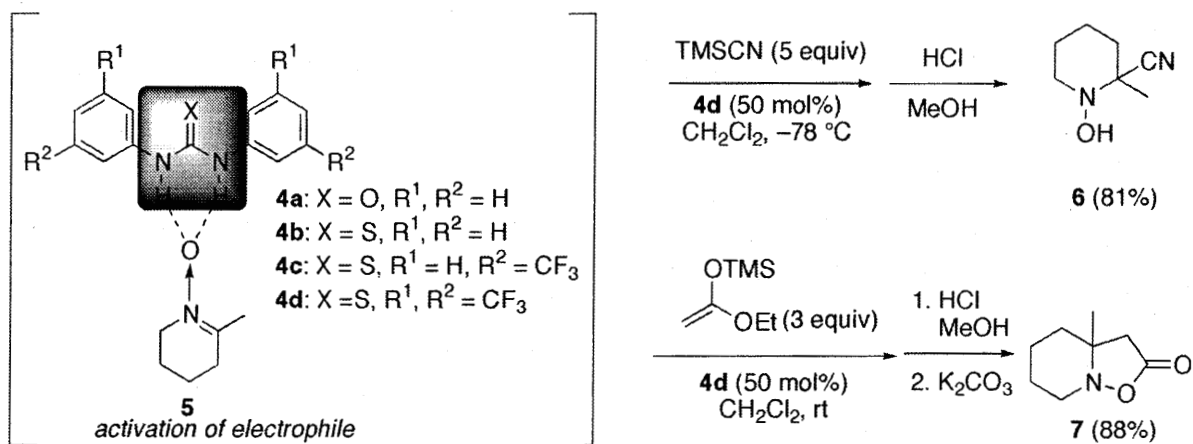
天然から大量に入手可能な不斉源であるシンコナルカロイドから容易に合成できるアンモニウム塩 **2** を相間移動触媒に用いる不斉アルキル化反応は盛んに研究されている。しかし、高い立体選択性を得るために有機溶媒中10 mol%以上の触媒を必要とする。そこで申請者は反応場を工夫することで触媒量の低減を目指した。その結果、通常トルエン/50% KOH 水溶液 2 相系で行われる **2** を用いたグリシンイミノエステル **1** の不斉アルキル化反応を、有機溶媒を用いず中性界面活性剤 Titon X-100 (0.4 当量) と 1M KOH 水溶液 (5 当量) から形成されるミセル中で行うことで、わずか 1.0-0.1 mol% の触媒量で 81-92% 収率、80-85% ee でアルキル化体 **3** を得ることに成功した (式 1)。



次に申請者はウレア誘導体に注目し研究を行った。ウレア誘導体は基質と2点で配位可能な比較的酸性度の高い二つの N-H を持つため基質の立体制御が容易であり高立体選択的な触媒反応への利用が期待できる。しかし、ウレア触媒の構造活性相関や基質の適用範囲に関して不明な点が多い。申請者は分極の大きい N-O 結合を持つニトロンがウレア誘導体の N-H と容易に水素結合すると期待した。実際にチオウレア **4** を添加することで、ニトロン **5** に対する TMSCN やケテンシリルアセタールの求核付加反応が顕著に加速されることを見出した (Scheme 1)。また芳香環上に電子吸引基を持ち N-H の酸性度が高いチオウレア **4d** で最も高い触媒活性が得られ、ウレア N-H の酸性と触媒活性に正の相関があることを示した。

次に申請者はチオウレア触媒を用いた不斉反応への展開を試みた。キラルなウレア誘導体を用いた不斉反応が報告されはじめているが、ウレアの水素結合による求電子種の活性化はルイス酸によるものに比べ弱く、基質や反応に限られると予想される。そこで水素結合で求電子種を活性化する一方で、分子内に組み込んだアミノ基で求核種も同時に活性化できるキラルな多機能型チオウレア誘導体 **8** を開発した。**8** をニトロオレフィンへの1,3-ジカルボニル化合物の Michael 付加反応に用いることで高収率、高エナンチオ及びジアステレオ選択的に付加体 **9** を得ることに成功した (式 2)。さらに速度論的解析を行い推定反応機構を示した。

Scheme 1. Thiourea Catalyzed Nucleophilic Addition to Nitrones.



以上、本研究は反応場を変えることでシンコナルカロイド誘導体を相間移動触媒に用いる不斉アルキル化反応における触媒量の低減に成功した。また、ニトロンがチオウレアで活性化される良い基質であることを示し、ニトロンへの求核付加反応におけるウレア誘導体の構造活性相関を調べた。そのうえで求核剤と求電子剤を同時に活性化する多機能型有機触媒を開発し、ニトロオレフィンへの1,3-ジカルボニル化合物の不斉 Michael 反応を高収率、高立体選択的に進行させることにも成功した。

本研究によって得られた結果は急速に成長しつつある有機触媒反応の分野に重要な知見をもたらしたと考える。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。

更に、平成17年2月24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。