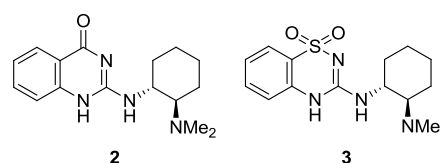
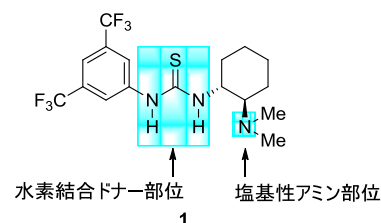
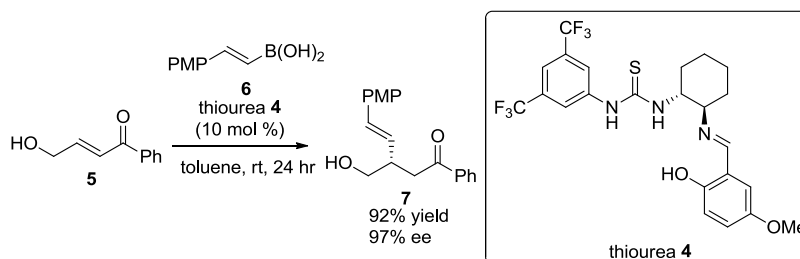


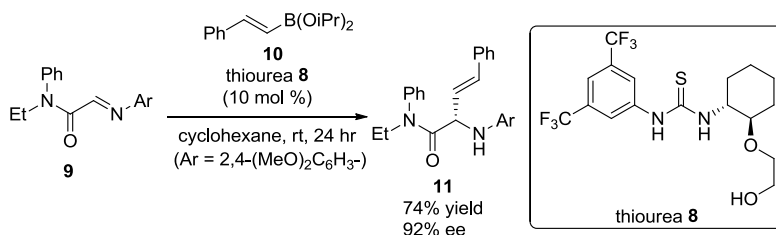
|  |  |    |      |
|--|--|----|------|
| 京都大学   | 博士 (薬学)  | 氏名 | 猪熊 翼 |
| 論文題目   | Development of Novel Hydrogen-Bond Donor Catalysts Bearing Amino or Hydroxy Group for Asymmetric Synthesis<br>(アミノ基および水酸基を有する新規水素結合ドナー型触媒の開発と不斉合成への応用) |    |      |
| (論文内容の要旨)  |  |    |      |
| <p>著者らの研究室ではこれまで有機分子触媒のモチーフとして水素結合ドナーであるチオ尿素に注目し、これに塩基性部位であるアミノ基を導入した触媒 <b>1</b> を用いて不斉反応の開発を行ってきた。しかし、<b>1</b> の問題点として①チオ尿素部位の酸性度が比較的弱いことから <b>1</b> の触媒活性は満足いく水準ではないこと、②塩基性部位を活性中心の一つとしていることから適用可能な反応は酸性度の高い活性メチレン化合物が関与するものに限られることが挙げられる。そこで著者はこれらの問題点を解決するために、①水素結合ドナー部位の変換による高活性な水素結合ドナー型触媒の開発、②塩基性アミン部位の変換による活性メチレン化合物以外への反応剤の適用をめざし本研究に着手した。</p>  |  |    |      |
| <p><b>第1章. 新規水素結合ドナー型触媒の開発</b></p> <p>著者はチオ尿素 <b>1</b> に替わる新たな水素結合ドナー型触媒としてキナゾリン <b>2</b> およびベンゾチアジアジン <b>3</b> に着目した。これらの触媒はチオ尿素と異なり2つのプロトンドナー部位がともに芳香環との共鳴に寄与できるため <b>1</b> と比較して酸性度が向上し水素結合ドナーとしての機能が改善されることが期待される。合成した触媒の水素結合能をこれらの触媒とテトラブチルアンモニウムクロリドとの会合定数によって比較した結果、その値は <b>3</b> (1888) &gt; <b>1</b> (1177) &gt; <b>2</b> (489) となり <b>3</b> が既存のチオ尿素触媒と比較して高い水素結合能を有することが分かった。</p> <p>次に著者はこれらの触媒を種々の不斉反応に付すことによって各々の触媒の機能評価を行った。その結果、<math>\alpha, \beta</math>-不飽和ベンズイミドへの活性メチレン化合物の不斉マイケル反応においては <b>2</b> および <b>3</b> は <b>1</b> と比較して劣るものの、いずれも不斉触媒として良好に機能することが分かった。一方、1, 3-ジカルボニル化合物への不斉ヒドラジノ化反応においては、既存のチオ尿素 <b>1</b> を用いた場合、反応系中で基質と触媒が反応することによって触媒が失活するという問題点があったが、<b>2</b> および <b>3</b> ではそのような傾向は見られず、特に <b>2</b> を用いた時に最もよい結果を与えた。このように著者は新たな水素結合ドナー部位を有する触媒を開発し、それらが良好に機能する反応系を見出した。</p> |  |    |      |
| <p><b>第2章. ヒドロキシチオ尿素触媒の開発</b></p> <p>有機ホウ酸試薬は安価で取り扱い容易な炭素求核剤として有機合成上有用な反応剤である。これまで遷移金属触媒を用いた不斉合成への展開が数多くなされてきたが、金属触媒を用いない不斉合成プロセスの開発はまだ発展途上の分野である。そこで著者は有機ホウ酸試薬を求核剤に利用できる有機触媒の開発を目指して、有機ホウ酸試薬と可逆的に反応</p>   |  |    |      |



しエステル結合を形成しうる水酸基を導入したヒドロキシチオ尿素触媒の利用を考えた。イミノフェノール構造を有するチオ尿素触媒 **4**を用いることでエノン **5**に対する有機ホウ酸試薬 **6**のマイケル付加が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした。本反応において水酸基を持たない基質および触媒を用いた場合良好な結果を与えなかったことから、本反応では基質と触媒の水酸基がともに必須であることが分かった。



次に著者はアミノ酸合成法として有用なペタシス反応の検討を行い、ヒドロキシチオ尿素触媒 **8**を用いることで $\alpha$ -イミノアミド **9**とビニルホウ酸エステル **10**



のペタシス反応が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した。本反応で得られる生成物 **11**は生物学上興味深い $\beta$ -アリアルアミノ酸である。また著者はペプチド構造をあらかじめ導入したイミノアミドを基質として用いることで、これらの異常アミノ酸ユニットを含むオリゴペプチドを立体選択的に合成することにも成功した。以上のように、著者は既存の触媒のアミノ基を水酸基に変換することで、これまでのアミノチオ尿素触媒ではなしえなかった有機ホウ酸試薬の利用に成功した。

(論文審査の結果の要旨)

触媒的不斉合成法の開発は有機合成上重要な研究課題の一つであり、医薬品化学の発展にこれまで大きく貢献してきた分野である。中でも金属を用いない有機触媒による不斉合成プロセスは、操作の利便性や生体、環境への配慮の観点から実用性が高く、近年精力的に研究されている。申請者は有機触媒としてチオウレアに代表される水素結合ドナー型触媒に着目し、本研究において様々な水素結合ドナー型触媒の開発に取り組み、それらを用いた種々の不斉触媒反応を見出した。

申請者はチオウレア触媒に替わる新たな水素結合ドナー骨格としてキナゾリンおよびベンゾチアジアジン触媒を開発し、分析化学的手法によってこれら触媒の水素結合ドナー能を評価した。次に既存のチオウレア触媒も含めてこれらの触媒を種々の不斉触媒反応に適用し、 $\alpha, \beta$ -不飽和イミドと活性メチレン化合物との不斉マイケル反応においてはチオウレア触媒が、アゾジカルボキシレートと1,3-ジカルボニル化合物の不斉ヒドラジノ化反応においてはキナゾリン触媒が良好に機能することを見出した。また本研究から、触媒の水素結合ドナー能と立体選択性は必ずしも相関しているわけではなく、反応に応じて最適な水素結合ドナー部位を有する触媒を選択する必要があることを示した。

次に申請者はチオウレアに水酸基を組み込んだ有機触媒を新たに設計し、これまで達成例が少なかった有機ホウ酸試薬の不斉反応に取り組んだ。その結果、イミノフェノール構造を有するチオウレア触媒を新たに開発し、 $\gamma$ -ヒドロキシエノンと種々のスチリルホウ酸の不斉マイケル反応に成功した。また、*N*-アリーール- $\alpha$ -イミノアミドとビニルホウ酸試薬の不斉ペタシス反応においては、ヒドロキシエーテル構造を有するチオウレアが有効で高い触媒活性を示すことを見出した。これら2つの不斉反応はいずれも、90%前後の高いエナンチオ選択性で目的の生成物が得られる優れた触媒反応である。特に後者のペタシス反応は、アルケニルペプチド類を触媒的に不斉合成する初めての例であり、また近年注目されているbioconjugation法の開発研究への展開が期待できるという点で興味深い結果である。

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23年9月29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