

京都大学	博士 (薬学)	氏名	東 巧
論文題目	チオ尿素及び有機ボロン酸を用いた不斉反応の開発と反応機構解析		

チオ尿素触媒は有機触媒の一つであり、多くの研究者によって盛んに研究が行われている。当研究室でもアミノチオ尿素**1** (Figure 1) を開発し、不斉Mannich反応など様々な不斉反応に利用できることを報告してきた。チオ尿素触媒の利点は、i) 安価である、ii) 廃棄物の毒性が低い、iii) 化学的に安定であることなどが挙げられる。一方、一般式**2** (Figure 1)で表される有機ボロン酸は鈴木-宮浦カップリング反応の基質として広く用いられているが、近年カルボン酸や水酸基を活性化できるルイス酸触媒としても注目が集まっている。有機ボロン酸は半金属のホウ素が活性中心であり、通常の有機触媒に含まれる官能基とは反応性で一線を画すものの、有機触媒と同様の特徴を併せ持っている。

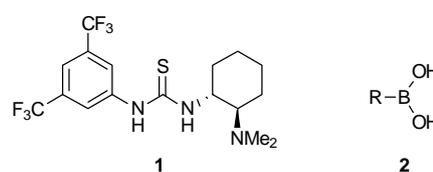


Figure 1. thioureas and organoboronic acids

本研究では、既存のチオ尿素触媒に対し配座固定を指向した官能基修飾を適用した新規触媒の創出と、チオ尿素及び有機ボロン酸が共存可能である点を活かして両触媒を同時に用いる新たな二元協奏触媒不斉反応の開発を検討した。

1) 配座固定修飾を指向したチオ尿素触媒の合成とその利用

①ピロリジン部位を有するチオ尿素触媒によるシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応の開発

チオ尿素触媒**1**はシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応に触媒活性を示さない。しかし、新たな官能基を付与することで触媒活性を発現させることができると考え、新たな官能基としてピロリジンの導入を計画した。そこで、1,2,3-トリアゾール骨格を介して連結させた新規触媒**3, 4** (Table 1)を合成し反応を試したところ、チオウレア部位とピロリジン部位の位置関係の違う**3, 4**はともに生成物を高立体選択的に与えたが、反応速度に顕著な差が見られた。このことから、触媒の配座固定に関わるリンカーの選択が重要であることを明らかとした。

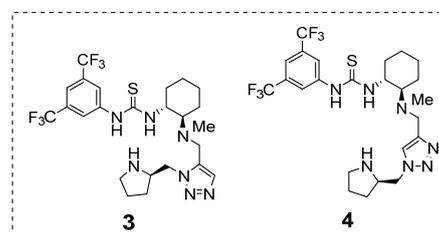
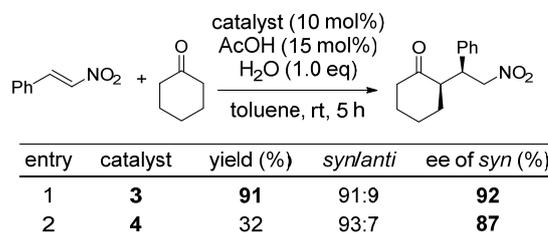
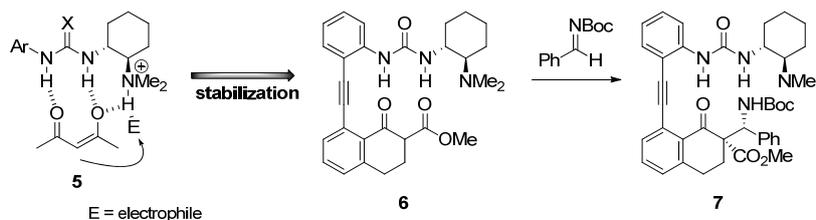


Table 1 asymmetric Michael addition of cyclohexanone to nitroolefin

②ジアリールアルキン構造を有する触媒-求核剤複合体モデルの合成とチオ尿素触媒反応の機構解析

1のようなチオ尿素触媒における反応機構解析は主に計算化学的手法によって行われており**5** (Scheme 1)のような反応機構が提唱されているが、それを証明する実験化学的データは不十分である。その原因は触媒と基質の結合定数が小さすぎるた

めに反応中間体の存在比率が低く、NMR等の機器データが得られないことにある。本研究では **5** が真の反応中間体であるかどうかを確かめるため、触媒と求核剤の複合体を安定化させたジアリールアルキン構造を有する複合体モデル **6** を設計、合成した。実際に、**6** に対してBoc-イミンを作用させたところ、不斉Mannich反応が速やかに進行し、かつ素反応と同じ立体化学を有する生成物を与えたことから、**5** が不斉Mannich反応における反応中間体であるという実験化学的な証拠を得たと考えている(Scheme 1)。また、**6** において¹H-NMRなどの機器データから構造解析を行い、それを基に計算化学的手法による不斉Mannich反応の反応機構解析も行った。



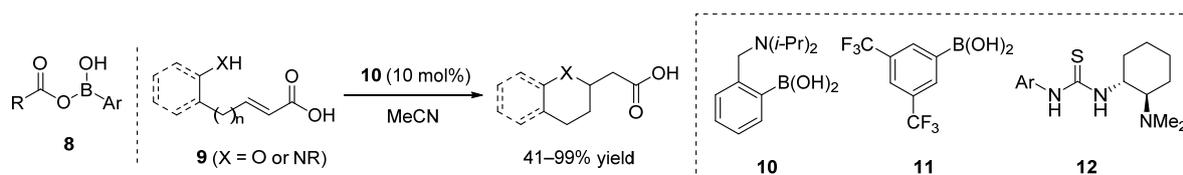
2) 有機ボロン酸を用いた α,β -不飽和カルボン酸の分子内マイケル付加反応の開発

① アミノボロン酸を用いた分子内マイケル付加反応の開発

有機ボロン酸はカルボン酸を触媒的に活性化し、エステル化やアミド化反応を加速することが知られている。またアミド化における中間体として**8** (Scheme 2) のような複合体が考えられている。そこで、 α,β -不飽和カルボン酸を適切なボロン酸と反応させれば、同様の複合体**8**が形成し不飽和結合の活性化によって所望のマイケル付加反応が進行すると考えた。実際に、基質**9**に対してアミノボロン酸**10**を作用させると反応加速が観測され、目的の付加体が収率良く得られた。また本触媒は種々の基質に適用可能であり、分子内アザマイケル付加反応も効果的に促進した。

② 有機ボロン酸とキラルアミンを用いた不斉触媒反応への展開

マイケル受容体として活性な複合体 **8** に対して、キラルな有機触媒を作用させれば **8** がさらに活性化され、触媒的不斉反応を達成できると考えた。ラセミ反応の進行を抑えるため、ボロン酸をマイケル付加反応に対する活性化能の低い**11**に変更し、キラルアミン触媒としてアミノチオ尿素 **12** を作用させることで、期待通り高エナンチオ選択的に分子内不斉マイケル付加反応が進行した(Scheme 2)。ただし、この反応を効率良く行うためには、**11**, **12**はそれぞれ必須であったことから、ボロン酸触媒とキラル有機触媒は協同的にマイケル付加反応を促進していると考えている。



(論文審査の結果の要旨)

申請者は、未だ有効な方法論が確立していない有機合成反応を新たに開拓することを目指し、以下に述べる2つの戦略に沿って新触媒と新反応の開発を行った。

第一の戦略は、既存のチオ尿素触媒に対して新たな官能基を配座固定しながら修飾することで新たな機能と性能を触媒に付与するというものである。まず、既存のアミノチオ尿素触媒に対して新たな官能基としてピロリジンを1,2,3-トリアゾール環を介して連結した触媒を種々合成し、本触媒がこれまで触媒活性を示さなかったシクロヘキサノンのニトロオレフィンへの不斉マイケル付加反応を効率的に促進し、高立体選択的に付加体を与えることを明らかにした。また本反応では、配座固定に重要な役割を果たすトリアゾール環の幾何異性体間で反応速度に大きな差がみられた。次に、配座固定にジアリールアルキンを利用した触媒-求核剤複合体モデルをいくつか合成し、チオ尿素触媒反応の機構解析を行った。その結果、触媒と求核剤の複合体モデルを4種合成し、各種機器データから複合体モデルの精密な三次元構造を明らかにし、さらに計算化学的手法を用いて不斉Mannich反応の反応機構を解析した。

第二の戦略は、共存可能なチオ尿素と有機ボロン酸を同時に用いる異種二元協働触媒による新たな不斉反応の開発である。反応として、未だ報告例のない α,β -不飽和カルボン酸への直接的な不斉マイケル付加反応を選んだ。ボロン酸触媒を種々検討した結果、唯一アミノボロン酸だけがアセトニトリル溶媒中で分子内オキサおよびアザマイケル付加反応を効果的に加速することを見出した。さらに、ジクロロエタン中にMS4Å存在下、アキラルなアミノボロン酸に加え、キラルなアミノチオ尿素を共存させると室温下で分子内不斉マイケル付加が進行し、高収率、高エナンチオ選択的にクロマン誘導体を得られることを明らかにした。

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。また、平成26年2月28日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、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