

京都大学	博 士（薬科学）	氏 名	王胤力
論文題目	Development of A New Heterocycle Forming Reaction and Kinetic Resolution with N-Heterocyclic Carbenes（含窒素複素環式カルベンを利用した新規ヘテロ環形成反応及び速度論的光学分割法の開発）		

（論文内容の要旨）

【背景】

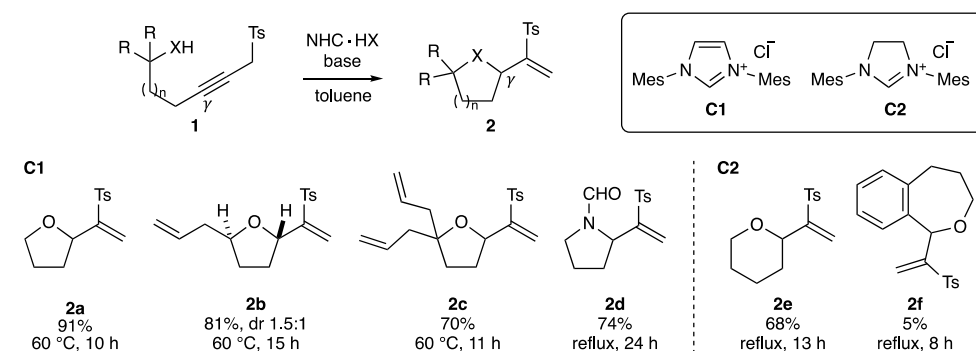
近年、含窒素複素環式カルベン（N-Heterocyclic Carbene; NHC）を触媒として利用する反応開発が盛んに行われている。本研究では、NHCを用いる新たな複素環形成反応であるプロパルギルスルホン類のスルホニル基転位を伴う環化反応の開発を行った。また、共触媒との水素結合複合体形成による立体制御を基盤とするキラル NHC 触媒を用いる α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の不斉アシル化反応による速度論的光学分割法の開発に取り組んだ。

【本論】

第2章 プロパルギルスルホン類のスルホニル基転位を伴う環化反応

多くの医薬品や機能性材料などに含まれる基本構造である環状エーテルや環状アミンの効率的合成手法の開発は重要な研究課題である。NHCを利用する分子変換反応は多数報告されているが、その多くはカルボニル化合物との反応を利用する分子構築法であり、他の電子求引基を利用する反応は例が少なく、開拓の余地が残されている。著者はスルホンの高い電子求引性に着目し、分子内に求核部位を有するプロパルギルスルホンを基質とする反応開発を行い、スルホニル基転位を伴う環化反応を見出した。

プロパルギルスルホン**1**を触媒量のNHC前駆体**C1**もしくは**C2**と塩基存在下、トルエン中加熱したところ、分子内の求核部位がスルホニル基の γ 位に付加し、スルホニル基が1,2-転移した環化体**2**が生成した（Scheme 1）。NHC前駆体**C1**を用いると、分子内第1級、第2級及び第3級アルコールのプロパルギルスルホンへの付加が収率よく進行し、テトラヒドロフラン**2a-2c**が生成した。また、NHC前駆体**C2**を用いることにより6員環であるテトラヒドロピラン**2e**も生成したが、7員環であるオキセパン形成では反応速度の大幅な低下が見られ、**2f**の収率が5%にとどまった。本反応は環状アミン形成にも適用でき、NHC前駆体**C1**を用いるとピロリジン誘導体**2d**が良好な収率で得られた。本反応ではNHCの代わりに、ホスフィンやDMAPなどの求核種を用いても、同様の環化反応が進行した。触媒量のキラルホスフィンやキラルDMAPを用いると、僅かながら不斉誘起が観測された。



Scheme 1. Migrative Cyclization of Propargyl Sulfones

第3章 キラル NHC 触媒による不斉アシル化反応を用いる α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の速度論的光学分割

光学活性 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体は生理活性を有する複雑な天然物の構成単位として広く存在するだけでなく、生体を構成する α -アミノ酸との構造的類似性からも、その効率的な合成法の開発は生化学研究や医薬品開発への貢献が期待される。所属する研究室では、基質と共触媒との水素結合複合体形成を基盤とする不斉反応の開発を行っている。1,2-シクロアルカンジオールの速度論的光学分割では、触媒であるキラルNHCはジオールと共触媒カルボキシラートイオンとの水素結合複合体（Figure 1左）のキラリティーを認識し、高いエナンチオ選択性を発現する。著者はこの水素結合複合体形成を活かし、より自由度の高い鎖状分子である脂肪族 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体（Figure 1右）のエナンチオ選択的アシル化の開発に挑戦した。

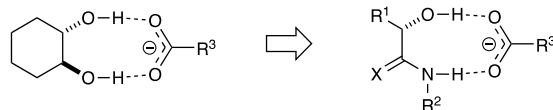
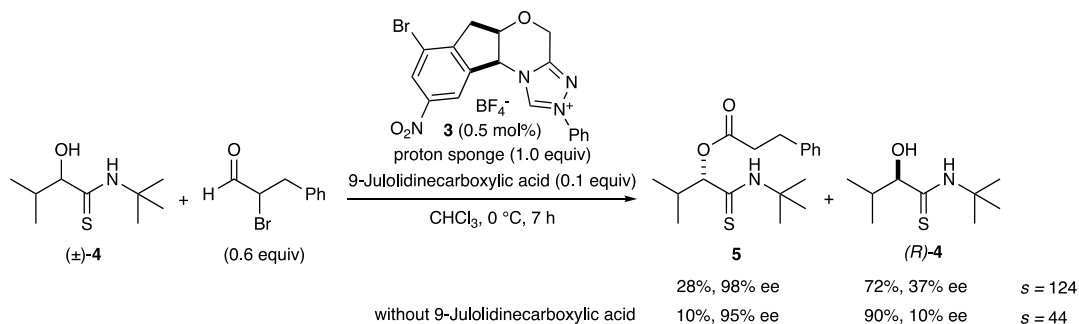


Figure 1. Hydrogen Bonding of 1,2-Diol and α -Hydroxyl Carboxylic Acid Derivatives with Carboxylate.

クロロホルム中NHC前駆体**3**、プロトンスポンジ及びカルボン酸からNHCとカルボキシレートイオンを発生させて、ラセミ体の α -ヒドロキシチオアミド**4**を加えて、室温で10分間攪拌した。その後、氷冷下で2-ブロモアルデヒドを加えて、7時間攪拌すると、変換率28%、エナンチオマー間の反応速度比（s値）124で速度論的光学分割が進行した（Scheme 2）。一方、カルボン酸を加えずに反応を行うと、変換率とs値が大幅に低下した。これらは基質と共触媒との水素結合複合体形成が重要であることを支持している。得られた光学活性な α -ヒドロキシチオアミドは様々な α -ヒドロキシカルボン酸誘導体へと変換可能であった。



Scheme 2. Kinetic Resolution of α -Hydroxyl Thioamide

以上、著者は含窒素複素環式カルベンなどの求核種を用いるプロパルギルスルホンのスルホニル基転位を伴う環化反応を見出し、様々な環状エーテル及び環状アミンを良好な収率で合成することに成功した。また、基質と共触媒との水素結合複合体形成を基盤とする触媒的不斉認識法の適用範囲を広げ、自由度の高い鎖状分子である α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の速度論的光学分割法を開発した。

(論文審査の結果の要旨)

著者は博士後期課程の研究において、求核触媒として作用する含窒素複素環カルベン (NHC) 触媒を用いた 2 つの興味深い分子変換反応の確立を行った。第一に、スルホニルアルキノールを基質とする環化反応においてスルホニル基の転位を伴うことを発見し、その触媒反応の確立ならびに展開を検討するとともに、反応機構を明確にしている。第二に、キラル NHC 触媒を用いる触媒的アシル化反応を利用して、 α -ヒドロキシチオアミドの速度論的光学分割法を明確にした。ここでは、適切なカルボン酸を共触媒として用いることを興味深い戦略としており、論理的かつ合目的に実験を重ねることで反応機構の解明と反応条件の最適化を達成している。本研究は、NHC 触媒反応における新たな発見と意義を与える研究として評価できる。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。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 30 年 2 月 20 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。