

(続紙 1)

|      |                              |    |       |
|------|------------------------------|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (薬学)                      | 氏名 | 坂本 翔太 |
| 論文題目 | チオ尿素型有機触媒を用いた触媒的不斉分子内環化反応の開発 |    |       |

(論文内容の要旨)

触媒反応の開発は、効率的かつ持続可能な化学合成法の確立という観点から最重要な研究課題の一つである。

従来、高い触媒活性を期待できる金属触媒が盛んに研究されてきたが、それらの毒性、環境への負荷が高いこと、化学的安定性が低く取り扱いに注意を要するといっ

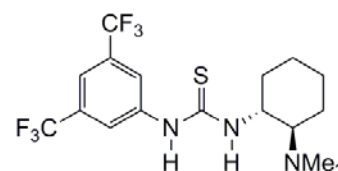


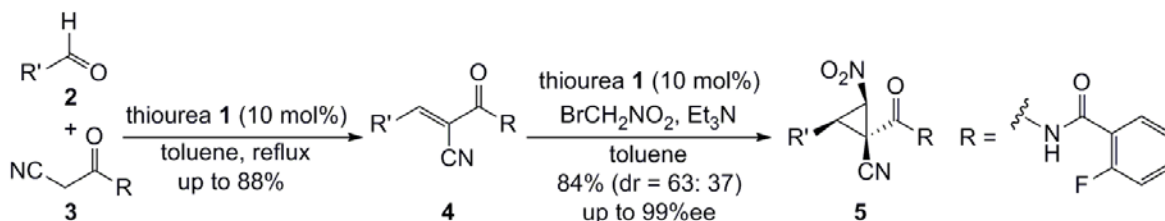
Fig 1. The structure of thiourea 1.

た問題点があった。それに対し金属を含まない有機触媒は、空気や水に対する化学的安定性、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おり、当研究室においてもチオ尿素触媒**1**を設計し、水素結合供与性と塩基性を利用して不斉Michael反応、不斉aza-Henry反応等の種々の分子間不斉反応を報告してきた (Fig 1.)。申請者は、触媒**1**の有用性をさらに高めるべく、まだ未開拓な不斉分子内環化反応に焦点をあて、以下に示す不斉触媒反応の開発に取り組んだ。

### 1. チオ尿素触媒を用いた不斉ニトロシクロプロパン化反応

アミノシクロプロパンは、様々な生物活性物質や医薬品等に含まれる骨格であることから、その前駆体である光学活性なニトロシクロプロパン類の合成法の確立は重要である。申請者が本研究に着手した当時、有機触媒を用いた不斉ニトロシクロプロパン化反応の報告例は少なく、その立体選択性も十分でなかった。申請者は、分子内水素結合によって活性の向上が期待できる2-フルオロフェニル基を導入した不飽和イミド**4**を新たに設計し、これに触媒**1**存在下、ブロモニトロメタンを作用させることにより、Michael付加と続く分子内環化反応によってニトロシクロプロパン**5**が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。また同じ触媒**1**が、アルデヒド**2**と活性メチレン**3**の縮合反応に有効であることを明らかにし、原料**4**の合成手法を確立した (Scheme 1.)。

Scheme 1. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated imides **4** and reaction with bromonitromethane catalyzed by thiourea **1**.

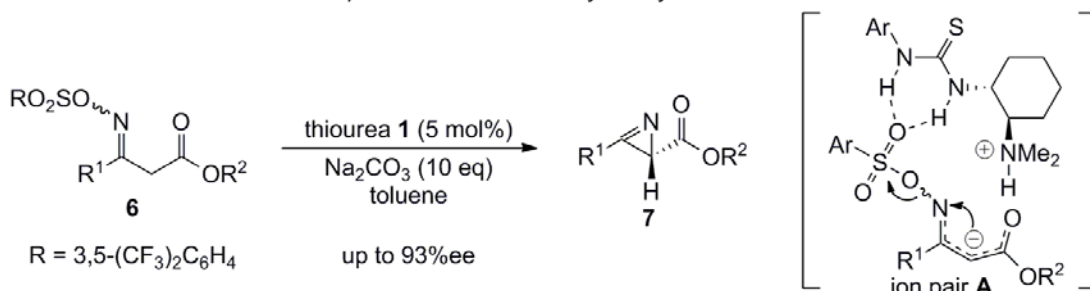


### 2. 触媒的不斉2H-アジリン化合物の合成

2H-アジリンは、最小の不飽和ヘテロ環化合物であり、二重結合の還元や求核剤の付加によって容易に多置換アジリジンへと変換可能な合成中間体である。2H-アジリンの合成法であるNeber反応は古くから知られているが、 $\beta$ -オキシムエステル**6**

を基質とする触媒的不斉反応の成功例は報告されていない。本研究では、触媒**1**を用いることにより、 $\beta$ -オキシムエステル**6**から2*H*-アジリン**7**の初の触媒的不斉合成反応を開発した (Scheme 2)。

**Scheme 2.** Reaction of various  $\beta$ -oxime esters **6** catalyzed by thiourea **1** to 2*H*-azirines **7**.

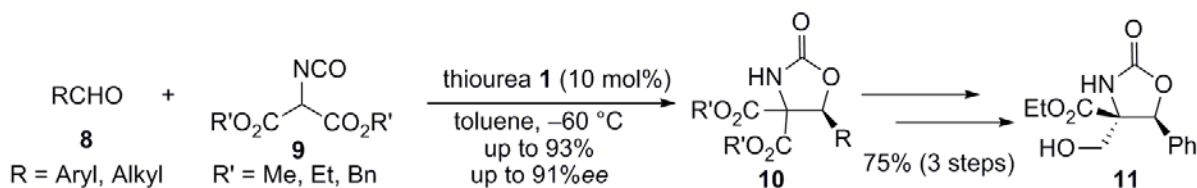


触媒**1**のチオ尿素部が基質の脱離基と強く相互作用すれば、イオン対**A**を経由した反応が進行するため高いエナンチオ選択性が期待できる。そこで、脱離基およびエステル部位を種々検討した結果、脱離基として電子吸引性の高い3,5-ビストリフルオロメチルフェニルスルホニル基を導入することで、2*H*-アジリン**7**を高エナンチオ選択的に合成し、さらに本反応を利用して多置換アジリジンへの誘導化や(-)-dysidazirineの不斉合成に成功した。

### 3. 触媒的不斉 $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸誘導体の合成

$\beta$ -ヒドロキシアミノ酸は、多くの生物活性化合物や医薬品に含まれる重要な部分構造である。特に $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸類の中でも、 $\alpha$ -四置換類縁体は、興味深い化合物群ではあるが、触媒的不斉合成は困難が予想された。本研究では、触媒**1**で脱プロトン化が可能なイソシアネート**9**を新規にデザインし、芳香族および脂肪族アルデヒド**8**とのアルドール反応を検討した (Scheme 3)。

**Scheme 3.** Reaction of various aldehydes **8** with isocyanates **9** catalyzed by thiourea **1**.



その結果、触媒**1**を低温下加えるのみでアルドール反応と環化反応が連続的に起こり、所望のオキサゾリジノン**10**を高収率、高エナンチオ選択的に合成することに成功した。さらに、得られた**10**の2つのエステル基を識別して、合成化学的に有用な連続不斉炭素を有する $\alpha$ -四置換 $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸誘導体**11**へ変換した。

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、空気や水に対する化学的安定性、反応操作の簡便さ、環境負荷の軽減や経済性など様々な特徴を有する有機触媒の中で多機能性チオ尿素触媒に焦点をあて、共存可能かつ協奏的に働く水素結合供与性と塩基性を活用し、幾つかの未開拓な触媒的不斉分子内環化反応の開発に取り組んだ。その結果、アミノシクロプロパンの前駆体であるニトロシクロプロパン類の不斉合成を検討し、2-フルオロフェニル基を導入した不飽和イミドの求電子剤としての有用性を明らかにするとともに、ブロモニトロメタンとの反応でMichael付加と分子内S<sub>N</sub>2反応がワンポットで連続的に進行し、ニトロシクロプロパン誘導体が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。また、最小の不飽和ヘテロ環化合物である2*H*-アジリンの合成法として知られるNeber反応について精査し、脱離基として3,5-ビストリフルオロメチルフェニルスルホニル基を用いることがエナンチオ選択性に重要であることを突き止め、2*H*-アジリンの初の触媒的不斉合成を達成し、(-)-*dysidazirine*の不斉全合成にも成功した。さらに、多くの生物活性化合物や医薬品に含まれる重要な部分構造であるα-四置換β-ヒドロキシアミノ酸類縁体の触媒的不斉合成に挑戦し、新たに設計したイソシアネートと芳香族および脂肪族アルデヒドとのアルドール反応によって、所望のオキサゾリジノンが高収率、高エナンチオ選択的に得られることを見出し、連続不斉炭素を有するα-四置換β-ヒドロキシアミノ酸誘導体への変換にも成功した。

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。

さらに、平成25年2月28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