

# 博士論文審査報告書

|           |   |
|-----------|---|
| 氏名        | 森田 明茜 (モリタ アカネ)   |
| 学位記の種類    | 博士 (理学)   |
| 学位記番号     | 博理第 8 4 号   |
| 学位記授与報告番号 | 甲第 2 3 7 号  |
| 学位記授与年月日  | 平成 2 7 年 3 月 2 4 日  |
| 学位授与の要件   | 学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)   |
| 論文題目      | 水酸基を持つキラルグアニジン触媒を用いた不斉共役付加反応の開発   |
| 論文審査委員    | (主査) 教授 杉村 高志<br>(副査) 教授 本間 健二<br>(副査) 教授 鳥海 幸四郎<br>(副査) 教授 田島 裕之<br>(副査) 教授 森 敦紀<br>(神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻) |

## 1. 論文内容の要旨

有機反応において有機分子触媒は、従来研究されてきた金属触媒にはない特徴がある。また、金属元素使用によるコスト、毒性、環境負荷といった問題も回避できるため、有機分子触媒は、近年盛んに開発が進められてきた。特に医薬合成において微量の金属元素の混入は重大な問題となりえるため、この点でも注目されている。一方、その性質上、一般に反応性が低く適用範囲が限定的である。このような背景のもとで申請者の所属する研究室では、グアニジンの高い塩基性度に着目し、この有機分子触媒の欠点を改良することを目的に、キラルグアニジンを用いる触媒的不斉反応の開発が既に行われている。また、その結果として水酸基を有する独自のキラルグアニジン触媒を用いる *5H-oxazol-4-one* の付加反応で幾つかの成果があげられている。尚、本反応の生成物はキラルシントンとして有用であるが、従来法では合成が複雑なキラル  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体である。申請者は、この水酸基を有するキラルグアニジン触媒と、求核剤基質である *5H-oxazol-4-one* を用いる付加反応を、更にビニルケトンへの 1,4 付加反応と、ジエノンへの 1,6 付加反応に展開し、いずれの場合も高いエナンチオ選択性を達成することで、本反応系の汎用性を格段に拡大した。

ビニルケトンは、一般に典型的な求電子剤として認識され、種々の共役付加反応に用いられるが、反応性の高さ故に立体制御が困難な例がしばしばみられる。実際、所属研究室

で以前開発されたキラルグアニジンを用いてもエナンチオ選択性は最高で 67% ee にとどまっていたが、申請者が詳細な求核剤基質の最適構造の検討を行い、更に新たにかさ高い触媒も合成し用いたところ、89% ee (基質によっては最高で 91% ee) までエナンチオ選択性を向上させることに成功し、その成果を学術雑誌に報告した (*Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 264-267.)。

ジエノンへの共役付加反応は 1,4-付加反応と 1,6-付加反応の 2 種類の反応が進行する可能性があり反応位置の制御の問題などからキラル 1,6-付加反応の例は少ない。また、本反応で得られる付加体は、側鎖にオレフィンをもつため、水素化やオレフィンメタセシスなどの反応を行うことで一種類の付加体から数種類のキラル  $\alpha$ -ヒドロキシ酸へと誘導化することが可能であると考えられる。申請者は検討の結果、1,6-付加体のみが選択的に得られ、反応濃度や反応温度、求核剤基質の  $\alpha$ -位の置換基や求電子剤の構造を変化させても 98% ee 以上の非常に高いエナンチオ選択性が発現することを見出した。この付加反応においても申請者が新たに合成した嵩高い触媒が効果的である (*Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1826-1828.)。

また、それぞれの付加体の加水分解による  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化も試みられ、対応する  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体を得ることに成功した。特にジエノンの付加体に関しては、三種類の  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化に成功し、一種類の化合物から多様なキラルシントンを供給することを可能にした。また、これら誘導体のエナンチオ選択性が損なわれていないことも確認している。更に、5*H*-oxazol-4-one の  $\alpha$ -クロロアクリロニトリルへの付加体 (所属研究室の卒業生が以前開発) の誘導化は困難で、達成されていなかったが、申請者はこれの誘導化の検討も試み、誘導化ルートの道筋をつけた。

## 2. 論文審査結果

申請者は、水酸基を持つキラルグアニジンをもつ有機塩基触媒として用いる、5*H*-oxazol-4-one の付加反応の適用範囲を大幅に拡大し、更に有用性の高い種々の  $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体への誘導化にも成功した。

ビニルケトンへの高立体選択的付加反応に関しては、詳細に求核剤基質の骨格を検討することで、3-Cl-5-Me-phenyl 基を持つ基質が特に優れていること、触媒の骨格も最適化することで、嵩高い側鎖置換基を持つ新しいキラルグアニジン触媒が優れていることを見出した。この方法により、従来エナンチオ選択性を高めることが困難であったビニルケトンへ付加反応において最高で 91% ee という非常に高い選択性を達成している。またこれらの知見はジエノンへの付加反応においても非常に有効であることを見出し、この場合には基質によって >99% ee というほぼ完全なエナンチオ選択性を達成している。またこれら付加反応で付加生成物の誘導化にも成功しており、本反応の高い合成化学的有用性を示したと考えられる。これら成果は、キラルグアニジンによる、5*H*-oxazol-4-one の付加反応の適用範囲を大幅に拡大するものであり、これまで有力な触媒的構築法が開発されていないキ

ラル4置換炭素を持つ $\alpha$ -ヒドロキシ酸誘導体の有力な合成法として、学術的に価値が高いと判断される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

また、平成27年1月19日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行った結果、合格と判定した。