

博士論文審査報告書

氏名	巽 俊文 (ツミ トシム)
学位の種類	博士 (理学)
学位記番号	博理第 9 8 号
学位授与報告番号	甲第 2 9 4 号
学位授与年月日	平成 2 9 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条 1 項該当
論文題目	キラル有機分子触媒を用いる共役付加反応の開発と応用
論文審査委員	(主査) 教授 杉村 高志 (副査) 教授 山田 順一 (副査) 教授 阿部 正明 (副査) 教授 林 昌彦 (神戸大学大学院理学研究科化学専攻) (副査) 准教授 安川 智之

1. 論文内容の要旨

近年、グリーンケミストリーの観点から金属元素を含まない有機分子触媒が注目されており、有機分子触媒は、金属触媒、酵素に次ぐ第三の触媒として世界中で研究されている。一般に有機分子触媒は金属触媒と比較して、低コスト、低毒性、取り扱いが容易であり、特に生成物への金属元素の混入の恐れがないため、高純度が求められる医薬品等の合成において大きな利点になると考えられる。しかし、有機分子触媒は金属触媒に比べて、触媒活性が低く用いることのできる基質や試薬は反応性の高い化合物に限定される場合が多い。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問題点を解決する手法の一つとして、独自の二官能性キラルグアニジン触媒を開発し、*5H-oxazol-4-one* を求核剤とする種々の不斉触媒反応が高立体選択的に進行することを見出している。これらの研究で得られた知見を活かして、申請者はこれまで不斉触媒反応に用いられることがなかった基質や求電子剤に着目し、二つの共役付加反応の開発に携わった。

一つ目のテーマでは、申請者が独自に開発したキラルチオウレア第三級アミン触媒を用いることで第四級炭素構築を伴う 2-ホルミルエステルのビニルケトンへの共役付加反応が高立体選択的に進行することを見出している。2-ホルミルエステルの不斉共役付加の検討は過去に当研究室で行われたが最高 37% ee と低いエナンチオ選択性であった。申請者は求核剤基質を反応性の高いチオエステルが置換した 2-ホルミルチオエステルに変更し、検討を行なった。その結果、キラルグアニジン触媒の検討では最高で 68% ee にとどまったが、キラルチオウレア第三級アミン触媒を用いるとエナンチオ選択性が向上することを見出している。さらに触媒構造の最適化を行うことで、最高で 96% ee を達成した。また、得られた生成物は、キラル第四級炭素の周辺に変換容易なチオエステル、アルデヒド、ケトンを有しており、医薬、生理活性天然物等の合成中間体として有用な化合物であると考えられる。実際、天然物アルカロイドの形式合成を達成し、本反応の有用性を示している。これ

まで 2-ホルミルエステルと類似の 1,3-ジカルボニル化合物のエナンチオ選択的共役付加反応は多数報告されているが、環状の 1,3-ジカルボニル化合物を用いる場合が多く、鎖状化合物を用いた基質一般性の高い報告例は乏しい。本反応は 2-ホルミルエステルの触媒的不斉 C-C 結合形成反応の初めての例であり、鎖状化合物で高い基質一般性を達成した。これまで鎖状化合物の問題点となっていた反応性の低さ及びエノラート幾何異性制御を解決した極めて前例の乏しい反応であり、その成果を学術雑誌に報告している (Tatsumi, T.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18971-18974.)。

二つ目のテーマでは申請者は、当研究室で既に開発されたキラルグアニジン触媒を用いて 5*H*-oxazol-4-one の幾何異性混合鎖状アルキリデン β ケトエステルへの共役付加反応が高立体選択的に進行することを見出している。興味深いことに求電子剤が 1.2 当量で *E*:*Z* 比が約 1:1 であるにも関わらず高立体選択的に高い収率で目的物を得ている。また、この反応は高い基質一般性を示し、多種類の付加体を高立体選択的に得ている。この反応機構解明のため反応の進行状況を、逐次 NMR 測定を行うことで、求電子剤は触媒によって徐々に異性化され、動的な速度論分割により、優先的に *E* 体の求電子剤が 5*H*-oxazol-4-one と反応し高い立体選択性で目的物を与えていることを解明した。また、この反応で得られる付加体の誘導化の検討を行い、汎用性の高いキラル四置換炭素をもつ γ -butenolide ester に容易に変換している。

2. 論文審査結果

申請者はキラル有機分子触媒を用いる 2-ホルミルエステルの第四級炭素構築を伴う共役付加反応および 5*H*-oxazol-4-one の幾何異性混合鎖状アルキリデン β ケトエステルへの共役付加反応が高立体選択的に進行する条件を見出し、有機有用化合物への誘導化にも成功した。

2-ホルミルエステルの反応ではシクロヘキサントールが置換した 2-ホルミルチオエステルを用いることで単離収率を改善し、触媒構造の最適化を行うことで、嵩高いチオウレア第三級アミン触媒がこの反応に適していることを見出し、最高で 96% ee を達成した。また、多種類の付加体が 90% ee 以上のエナンチオ選択性を示している。この反応で得られた付加体は従来合成が煩雑であるが、キラル第四級炭素の周りに変換容易な種々の官能基を有し新しいキラルシントンとして期待でき、天然物アルカロイドの形式合成を達成することで本反応の有用性を示している。5*H*-oxazol-4-one の反応では、幾何異性混合物の求電子剤を用いたにも関わらず、高立体選択的に目的物を与え、合成化学的に有用だけでなく非常に珍しく学術的に興味深い。また、NMR による追跡実験を行い、求電子剤は触媒によって徐々に異性化され、動的な速度論分割により、優先的に *E* 体の求電子剤が 5*H*-oxazol-4-one と反応し高立体選択的に目的物を与えることを見出している。共役付加反応で得られる付加体のキラル四置換炭素をもつ γ -butenolide ester への誘導化にも成功した。これらの成果は有機分子触媒による鎖状の 1,3-ジカルボニル化合物の共役付加反応およびアルキリデン β ケトエステルを求電子剤とする共役付加反応の適応範囲を新たに拡大するものであり、従来合成が煩雑なキラル四置換炭素の触媒的不斉合成法として、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) 学位論文として価値のあるものとして認める。

また、平成 29 年 1 月 25 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、合格と判断した。