

Title	Studies on Organocatalytic Asymmetric Reactions Based on Recognition of Specific Conformations of Substrates( Abstract_要旨 )
Author(s)	Miyaji, Ryota
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-03-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k20388">https://doi.org/10.14989/doctor.k20388</a>
Right	許諾条件により本文は2018-03-01に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (工学)	氏名	宮地 亮太
論文題目	Studies on Organocatalytic Asymmetric Reactions Based on Recognition of Specific Conformations of Substrates (有機触媒による基質の特定のコンホメーションの認識に基づく不斉反応に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>不斉合成は、天然物・医薬合成のみならず電子材料などの有用物質の開発にも必要な手法であり、特に触媒的不斉合成は最も多くの研究がおこなわれている分野である。遷移金属触媒や典型金属ルイス酸触媒を用いる古くからの研究に加え、近年は有機分子触媒の利用も非常に盛んである。申請者は、この有機分子触媒の中でも特にシンコナルカロイドから容易に得られるアミン及びウレアを不斉分子骨格に持つ二官能基性不斉有機触媒を用いて新規な効率の良い不斉合成を数多く開発した。本論文はその成果をまとめたもので序章を加え全部で六章からなるものである。</p> <p>序章では、申請者の用いる光学活性二官能性有機触媒が、基質と水素結合と親和力を介した分子会合に基づくものであることを説明し、特に本論文のハイライトとも言える軸性不斉分子の合成が、基質のコンホメーションの認識に基づいた不斉誘導という新しい概念であることを述べている。続いて以降五章にわたって詳しく成果を示している。</p> <p>第一章では、光学活性二官能性有機触媒を用いた <math>\alpha,\beta</math>-不飽和カルボニル部位を有するフェノール誘導体からの不斉分子内オキシマイケル付加反応について述べている。この基質のカルボニル部位と求核性フェノール基が触媒の二官能基と相互作用し、環化反応が活性化される。本反応は様々な置換基を有する基質から高エナンチオ選択的に進行し、対応する生成物を与えた。これらの生成物に含まれる光学活性なクロマン骨格は、ビタミン E に代表されるような高い生理活性を示す物質に多く見られる重要な構造である。</p> <p>第二章では同様の手法がアザ環化反応にも有効であることを見だし、<math>\alpha,\beta</math>-不飽和カルボニル部位を有するアニリン誘導体からの分子内アザマイケル付加反応による不斉インドリン合成を行った。これまでにも光学活性なインドリン誘導体の合成について、キラルな第一級および第二級アミン触媒を用いてイミン中間体を経る方法が既に報告されているが、マイケル受容体部分は <math>\alpha,\beta</math>-不飽和アルデヒドおよびケトンからの反応に限られていた。一方で水素結合による活性化を用いる本手法は、より高い酸化状態を有するチオエステルを基質として用いることができおり、従来法より適用範囲の広いインドリン誘導体の合成手法を提供している。</p>			

第三章では、1-(3-ヒドロキシフェニル)イソキノリン-2-オキシドを基質とする光学活性二官能性有機触媒によるエナンチオ選択的な臭素化反応を示している。この基質に含まれるフェノール基およびアミノオキシド部位の酸素原子がそれぞれアミン及びウレア触媒と相互作用する。この際、基質の二つの芳香環を結ぶ結合周りの回転に基づく立体配座が特異的に決められ、その形で臭素化が進行し、軸不斉が発現するという極めてユニークな反応機構で進行することを述べている。

第四章ではベンズアミドのカルボニル酸素を水素結合受容体として、同様の光学活性二官能性有機触媒を用いる本手法が 3 位にフェノール基を有するベンズアミドに対する不斉臭素化反応にも適用できることを明らかにした。窒素上に嵩高い置換基を有するベンズアミド誘導体も、その平面構造のために軸不斉を有することが知られている。本反応においても、エナンチオ選択性の決定段階はイソキノリンオキシドの反応と同様に基質の特定の立体配座と触媒との会合体を介した臭素化の段階であると考えられている。しかしこのベンズアミドにおいては回転障壁が比較的低いいため、最終生成物に至るまでに光学純度の低下が懸念される。そのため、良好な選択性を実現するためには窒素上に嵩高い置換基を導入し回転障壁を大きくする工夫や、モノ臭素化体のラセミ化が起こらない低温での反応が必要であることを示した。

第五章では、さらにキノリンの窒素原子も水素結合受容体として用いることが可能であるので、上記の二章と同様に光学活性二官能性有機触媒を用いて 3-(キノリン-8-イル)フェノールからのエナンチオ選択的臭素化およびヨウ素化反応を開発した。本反応ではこれまでの上記の二章の反応とは異なり、軸の両側に臭素原子が導入された時点でエナンチオ選択性が決定されることが示唆されている。そこで、既に一つ臭素が導入されている基質に対する不斉ヨウ素化反応を行うことで、二種類のハロゲン原子を有する軸不斉化合物のエナンチオ選択的な合成を達成した。このような生成物は軸不斉を有するキラルビルディングブロックとしての利用が期待できる。

氏名

宮地 亮太

## (論文審査の結果の要旨)

本論文は、シンコナルカロイドから容易に得られるアミン及びウレアを不斉分子骨格に持つ二官能基性不斉有機触媒を用いた新規な概念に基づく不斉誘導を利用した有用物質合成反応の開発を行ったものであり、得られた成果は次のとおりである。

1. 二官能基性不斉有機触媒を用いることで、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル部位を有するフェノール誘導体からの不斉分子内オキシマイケル付加反応が優れたエナンチオ選択性で進行することを明らかにし、これによる光学活性なクロマン誘導体の合成法を開発した。
2. 二官能基性不斉有機触媒を用いることで、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル部位を有するアニリン誘導体からの不斉分子内アザマイケル付加反応も高エナンチオ選択的に進行することを見だし、種々のインドリン誘導体を優れた光学純度で合成することができている。従来インドリン合成法では、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドとケトンのみが基質として用いられていたが、本手法では  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体からの反応も良好な選択性で進行することを明らかにしている。従来法より適用範囲の広い新規のインドリン合成手法を提供することができた。
3. 二官能基性不斉有機触媒を用いた(3-ヒドロキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド誘導体に対する臭素化反応がほぼ完璧なエナンチオ選択性で進行することを明らかにし、様々な軸不斉イソキノリンオキシド誘導体を高エナンチオ選択的に合成する手法を開発した。本法は、二官能基性不斉有機触媒のアミン部位とウレア部位が基質のフェノールと *N*-オキシド部位とそれぞれ相互作用し、基質の二つの芳香環を結ぶ結合の回転軸周りの立体配座を特異的に決め、臭素化を行うという新規な二官能基性不斉有機触媒の不斉誘導の型である。
4. 同様の手法により、3位にヒドロキシ基を有するベンズアミド誘導体に対する臭素化反応も高エナンチオ選択的に進行することを明らかにし、種々の軸不斉ベンズアミド誘導体の不斉合成法を開発した。
5. 加えて、同触媒を利用した3-(キノリン-8-イル)フェノールを基質とするエナンチオ選択的な臭素化反応も達成している。本触媒系においては、類似の条件で不斉ヨウ素化反応も同程度の立体選択性で進行することを見いだしている。これにより、既に一つ臭素が導入された基質に対しヨウ素化反応を行うことで、二種類のハロゲン原子を有する軸不斉キノリンのエナンチオ選択的な合成を達成している。生成物は軸不斉を有するキラルビルディングブロックとしての利用が期待される。

以上のように本論文は、二官能性不斉有機触媒を利用した新規な概念の不斉反応を多数開発したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29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て、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。