

審査の結果の要旨

氏名 五月女 宜裕

医薬品等の有用なキラル化合物を効率的に供給するために、不斉反応場の高度化を指向した柔軟な不斉触媒設計論の開拓は重要な研究課題である。五月女は有機官能基の有する特徴的な基質活性化能を、キラル Spacer を介し協調させ 1) 両基質の近接効果に基づく反応性の向上と 2) 不斉誘起を指向する触媒設計理論を提示し、この触媒を用い原子効率型不斉炭素-炭素結合反応を実践した (Figure 1)。

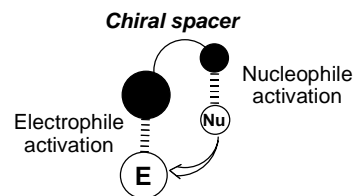


Figure 1. Concept of catalyst design

1. ビスチオウレア触媒 (ホモ官能基型触媒) の開発: 不斉バイリスヒルマン反応

バイリス・ヒルマン反応は、塩基存在下、アルデヒド 1 と不飽和カルボニル化合物 2 を混合することで、対応するアリールアルコール 3 を生成する反応である (Figure 2)。生成物 3 の特異な官能基群配列 (オレフィン、水酸基及びカルボニル基)

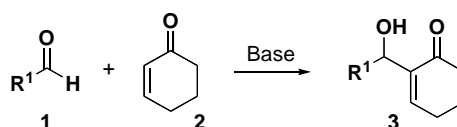


Figure 2. Baylis-Hillman Reaction

は、有用なキラルビルディングブロックを供給するための高い潜在需要を有している。しかしながらこの反応は反応速度が遅い。そこで当該反応の反応性の低さの克服と高い不斉誘起を実現することを目的に、提唱したコンセプトに基づき 2 つのカルボニル基認識部位を有するホモ官能基型触媒の創製を行った。

五月女は、まず¹H NMR実験により触媒中の有機官能基と反応基質との相互作用の強さを検証し、それを基に触媒構造と反応の設計を行った。その結果、ビスチオウレア触媒 4a が環状エノン 2 を基質とする

バイリス・ヒルマン反応を飛躍的に加速することを見出した。この時、不斉を誘起できることも分かった。また、チオウレア基を 1 つしか持たない 4a の構造類似化合物 4b を 2 倍量 (40 mol%) 用いた場合には、46% の収率でしか 3a が得られないことは、4a の 2 つのチオウレア基が相乗的に生成物の収率を向上させることを示唆する (Figure 3)。

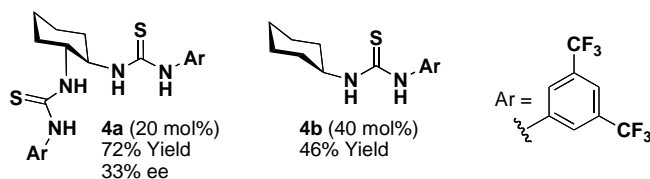
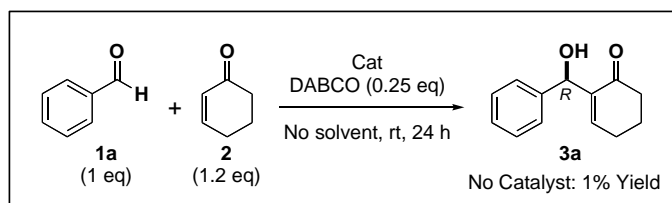


Figure 3. Baylis-Hillman reaction using thiourea catalysts

最適化条件下では、いずれの基質を用いた場合にも低温下で反応を進行させることができた。環状アルデヒドを基質とする反応では最高 90% ee の不斉収率を得ることもできた (Figure 4)。これはキラル Spacer を介した触媒と基質の水素結合を基軸とする新しいタイプの触媒的不斉バイリス・ヒルマン反応である。

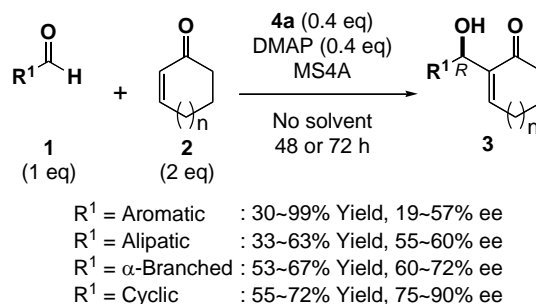


Figure 4. Enantioselective Baylis-Hillman reaction

2. グアニジン/チオウレア触媒 (ヘテロ多官能基型触媒) の開発: ヘンリー反応

2.1. エナンチオ選択的ヘンリー反応

次いで五月女は、提案する触媒設計理論及び求核剤適用範囲の拡張を行った。すなわち、含窒素型キラルビルディングブロックを効率的に供給するために、ニトロ基とカルボニル基認識部位を有するグアニジン/チオウレア触媒 **7** を開発し、アルデヒド **1** とニトロメタン (**5a**) を基質とするエナンチオ選択的ヘンリー反応について検討した。その結果、温和な二相系条件を用いて、高い不斉収率 (55~92% ee) を実現することができた。**7** の触媒活性にはグアニジン官能基とチオウレア官能基の両方が必須であることを明らかにし、これら両官能基によりアルデヒドの置換基 (R^1) がニトロ基に対しアンチの配座となる反応遷移状態も提案した (Figure 5)。

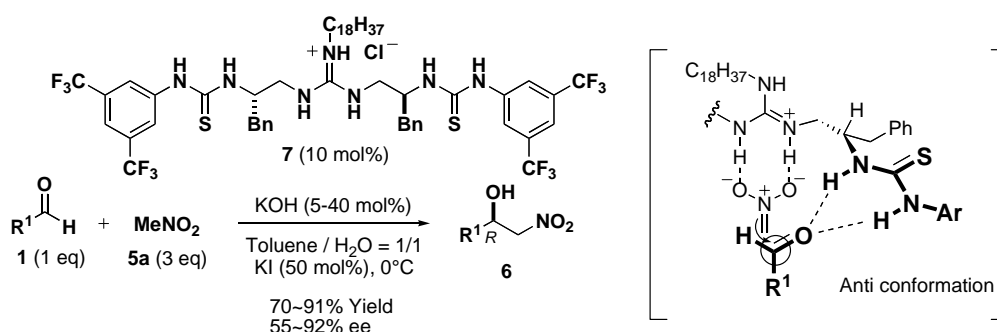


Figure 5. Enantioselective Henry Reaction and proposed transition state

2.2. ジアステレオ選択的ヘンリー反応

次に五月女は、提案した遷移状態を基に不斉反応場の高度化についても検討を行い、更に高度官能基化されたニトロアルコールの供給法の開発を行った。すなわち、二つの連続する不斉炭素を有するβ-アミノアルコールを得ることを目的に、α位に不斉炭素を有するアルデヒド **8** とニトロメタン **5a** とのジアステレオ選択的ヘンリー反応を開発した。まず、触媒 **7** と (*S*)-フェニルアラニン由来のアルデヒド **8a** ($X = \text{NBn}_2$, $R = \text{Bn}$) との立体化学の相関について検討した。その結果、エナンチオ選択的ヘンリー反応とほぼ同条件下で、(*R,R*)-**7** 触媒を用いた場合に、アルデヒド **8a** が異性化することなく良好な収率及び高いジアステレオ選択性で対応するアンチ・ニトロアルコールが得ることができた (75% 収率、*Anti:Syn* = 95:5)。一方、同条件下で (*S,S*)-**7** 触媒を用いた場合には、化学収率及びジアステレオ選択性ともに大きく低下した (8% 収率、*Anti:Syn* = 64:36)。この触媒と基質との立体化学の相関は、提案する遷移状態を支持する。(*R,R*)-**7** を用いた場合には、アルデヒド **8** の不斉炭素に対してより立体障害の少ない相対位置にニトロメタン (**5a**) を配置することでアンチ選択的に反応を進行させると考えられる。本触媒反応は、様々なα-キラルアルデヒド **8** に広く有効である (Figure 6)。

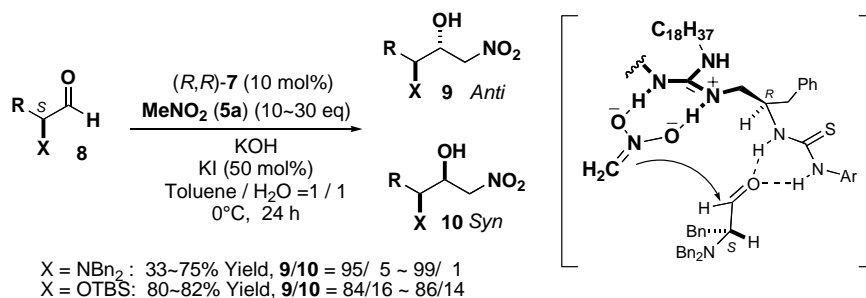


Figure 6. Diastereoselective Henry reaction and proposed transition state

2.3. エナンチオ・ジアステレオ選択的ヘンリー反応

プロキラルなニトロアルカン **5** を基質とするヘンリー反応では、ニトロ基の α 位にも不斉炭素を有する更に高度官能基化された対応するニトロアルコールを得ることができる。本触媒反応では、反応の基軸となる触媒中の基質活性化部位と基質との水素結合の障害が最小となるアンチ・アンチ配座の遷移状態を経て、シン・ニトロアルコール **11** が選択的に得られることが予想される。種々のアルデヒド **1** とニトロアルカン **5** を用いるエナンチオ・ジアステレオ選択的ヘンリー反応を検討したところ、いずれの基質を用いる反応においても、予想通り高いジアステレオ選択性かつエナンチオ選択性で対応するシン・ニトロアルコール **11** が得られることを見出した。

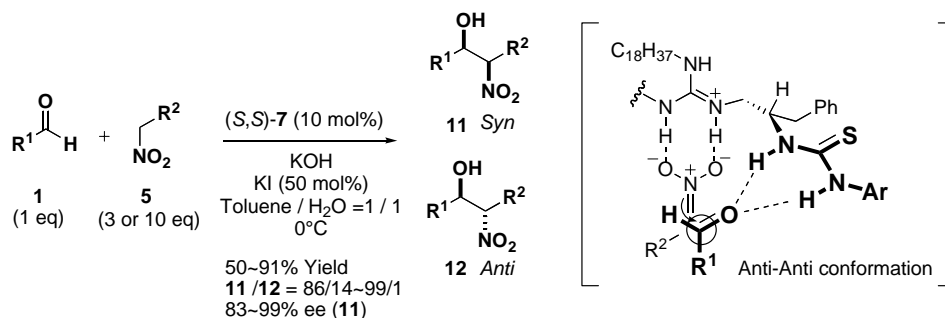


Figure 7. Enantio-dia stereoselective Henry reaction and proposed transition state

以上、五月女はキラルスペーサーを介した水素結合の協調効果を基軸とする新たなタイプの有機触媒の創製研究に取り組み、温和な条件下これを用いる原子効率型炭素-炭素結合反応を実践することで、その触媒設計理論の一般性を提示した。これらの業績は触媒的不斉炭素-炭素結合反応の開発研究に大きく貢献するものであり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると判断した。