

氏名	オハラ ムツヨ 小原 睦代
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	博第 995 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当 課程博士
学位論文題目	光学活性イミダゾリン骨格を用いる協奏機能触媒の開発及び 不斉合成反応への応用 (Development of Chiral Cooperative Imidazoline Catalysts and Application to Asymmetric Reactions)
論文審査委員	主査 准教授 中村 修一 教授 山村 初雄 准教授 平下 恒久

論文内容の要旨

近年、光学活性医薬品の開発が加速され、光学活性体の果たす役割は増しているものの、環境調和型合成といった観点から高機能な不斉合成触媒は、数えるほどしか開発されていない。このような観点から、生体内において生命維持のため様々な生化学反応を促進する酵素は、極めて高活性な触媒であり、かつ、原子効率に優れた環境調和型触媒の代表的存在である。しかし、酵素は非常に特異的な反応場の構築を簡単に行う一方で、酵素反応を有機合成反応に適用しようとすると、使用できる反応基質の一般性に大きな制限があり、既存酵素触媒が利用できない場合も多い。そこで私は、酵素中に多く含まれ、金属との結合に重要な役割を果たしているイミダゾールの特異的な性質に着目し、このイミダゾールと類似骨格を有する光学活性なイミダゾリンを用いることで不斉を誘起させ、有機合成反応に適応可能な不斉触媒が開発できると考え研究を行ってきた。これまでの研究によってイミダゾリンの窒素原子上に電子供与性基、電子求引性基または立体的に嵩高い置換基を導入することにより、電子密度及び立体環境を詳細に調節可能であることがわかっている。そこで、私は高度な不斉空間を構築した不斉分子触媒の設計において生体触媒の概念を取り込むことで、現況の環境・合成技術上の問題の打破を目指した。すなわち、生体触媒として酵素中で特異的な性質を示すイミダゾール類縁体を高度に変換した分子触媒を設計することで、求核剤・求電子剤両方の活性化を成し遂げる合成技術の開発を試みた。

本論文では第1章、第2章においてビスイミダゾリン-ルイス酸触媒を用いた三成分連結型イミンに対する不斉求核付加反応の開発を行った。また、第3章ではこれまでの知見で得られたイミダゾリンの特性を活かした触媒設計に取り組み、新規酸・塩基複合型イミダゾリン-リン酸触媒を合成し、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応の開発を行った。

第1章では、1価の銅とPybim配位子を用い、三成分連結型でイミンへのアルキニル化反応を検討した結果、これまで成功例のない脂肪族アルキンを用いて目的生成物である光学活性プロパルギルアミンを高エナンチオ選択的に得ることに成功した。また、銅が配位子に対して二核で配位する反応機構は、この反応においてはこれまでに報告例がなく、世界で初めて新しい反応機構を提唱したと言える。

第2章では、2価の亜鉛とPybim配位子を用い、三成分連結型でイミンへのヒドロホスホニル化反応を検討した結果、これまでに成功例のない芳香族アルデヒドを用いて高エナンチオ選択的に目的生成物である光学活性 α -アミノホスホン酸を得ることに成功した。また、反応系中に過剰に存在するアミンと、副次的に生成する水が高収率、高立体選択性を発現させるのに必須であることを明らかにし、三成分連結型で反応を行う意義・有用性を示すことができたと言える。

第3章では、新規イミダゾリン-リン酸触媒のカルシウム塩を用い、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応において高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した。さらにこれまで困難であった β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類への誘導を行い、本反応の有用性を示すことに成功した。また、同一の立体化学を有する触媒を用いて金属種を変えるだけで、本反応において開環生成物の両エナンチオマーを作り分けることができるという興味深い知見も得られた。

第4章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上より私は、特異な性質を有するイミダゾリン骨格に着目し、適切なルイス酸と組み合わせることにより、三成分連結型反応を用いてイミンに対する不斉アルキニル化反応と不斉ヒドロホスホニル化反応の開発に成功した。また、ビスイミダゾリン触媒は従来の触媒では為し得ない新しい反応機構を示し、世界で初めてこれを提唱した。さらにこれらの知見を発展させ、新しいイミダゾリン触媒を設計・合成した。この新規不斉触媒を用いることにより、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応の開発を行い、光学活性 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類の合成を行った。このように光学活性イミダゾリン触媒を用いることにより、イミダゾリンの特徴ともいえる置換基チューニングによる電子環境の詳細な調節及び立体チューニングを行うことで、触媒の安定性と反応性という相反する特性を活かし、従来の触媒では成し得なかった結果を得ることに成功したと言える。特に、金属が配位子に対して二核で配位するという新しい反応機構を提唱し、高機能型新規触媒として機能する能力を見出したことから今後の展開に期待できると考えている。

論文審査結果の要旨

近年、光学活性医薬品の開発が加速され、光学活性体の果たす役割は増しているものの、環境調和型合成といった観点から高機能な不斉合成触媒は、数えるほどしか開発されていない。このような観点から見ると、生体内において生命維持のため様々な生化学反応を促進する酵素は、極めて高活性な触媒であり、かつ、原子効率に優れた環境調和型触媒の代表的存在である。しかし、酵素は非常に特異的な反応場の構築を簡単に行う一方で、酵素反応を有機合成反応に適用しようとする、使用できる反応基質の一般性に大きな制限があり、既存酵素触媒が利用できない場合も多い。そこで申請者は、酵素中に多く含まれ、金属との結合に重要な役割を果たしているイミダゾールの特異的な性質に着目し、このイミダゾールと類似骨格を有する光学活性なイミダゾリンを用いることで不斉を誘起させ、有機合成反応に適応可能な新規不斉触媒が開発できると考え研究を行った。以前の申請者の所属研究室の研究によってイミダゾリンの窒素原子上に電子供与性基、電子求引性基または立体的に嵩高い置換基を導入することにより、電子密度及び立体環境を詳細に調節可能であることがわかっている。そこで、申請者は高度な不斉空間を構築した不斉分子触媒の設計において生体触媒の概念を取り込むことで、現況の環境・合成技術上の問題の解決を図った。すなわち、本論文は、生体触媒として酵素中で特異的な性質を示すイミダゾール類縁体を高度に変換した分子触媒を設計することで、求核剤・求電子剤両方の活性化を成し遂げる合成技術の開発を試みたものであり、各章は次のように要約される。

第1章では、ビスイミダゾリン-銅(I)触媒を用い、三成分連結型でイミンへのアルキニル化反応を検討した結果、これまで成功例のない脂肪族アルキンを用いて目的生成物である光学活性プロパルギルアミンを高エナンチオ選択的に得ることに成功した。また、銅が配位子に対して二核で配位する反応機構は、この反応においてこれまでに報告例がなく、新しい反応機構を提唱した。

第2章では、ビスイミダゾリン-亜鉛(II)触媒を用い、三成分連結型でイミンへのヒドロホスホニル化反応を検討したところ、これまでに成功例のない芳香族アルデヒドを用いて高エナンチオ選択的に目的生成物である光学活性 α -アミノホスホン酸を得ることに成功した。また、反応系中に過剰に存在するアミンと、副次的に生成する水が高収率、高立体選択性を発現させるのに必須であることを明らかにし、三成分連結型で反応を行う意義・有用性を示した。

第3章では、新規イミダゾリン-リン酸触媒のカルシウム塩を用い、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応において高エナンチオ選択的に目的生成物を得ることに成功した。さらにこれまで困難であった β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類への誘導を行い、本反応の有用性を示すことに成功した。また、同一の立体化学を有する触媒を用いて金属種を変えるだけで、開環生成物の両エナンチオマーを作り分けることができるという興味深い知見も見出した。

第4章は総括であり、本研究の成果をまとめた。

以上より申請者は、特異的な性質を有するイミダゾリン骨格に着目し、適切なルイス酸と組み合わせることにより、三成分連結型反応を用いてイミンに対する不斉アルキニル化反応と不斉ヒドロホスホニル化反応の開発に成功した。また、ビスイミダゾリン触媒は従来の触媒では為し得ない新しい反応機構を示した。さらにこれらの知見を発展させ、新しいイミダゾリン触媒を設計・合成した。この新規不斉触媒を用いることにより、TMSNCSによるアジリジンの不斉開環反応の開発を行い、光学活性 β -アミノスルホン酸や β -アミノチオール類の合成を行った。このように光学活性イミダゾリン触媒を用い、イミダゾリンの特徴ともいえる置換基チューニングによる電子環境の詳細な調節及び立体チューニングを行うことで、触媒の安定性と反応性という相反する特性を活かし、従来の触媒では成し得なかった結果を得ることに成功した。特に、金属が配位子に対して二核で配位するという新しい反応機構を提唱し、高機能型新規触媒として機能する能力を見出したことから、本分野の発展に寄与したといえる。

以上の結果は、*Chemistry – A European Journal* 誌、*Advanced Synthesis & Catalysis* 誌および *Organic Letters* 誌の3編の有審査論文(うち、第1著者1編)としてまとめられている。よって、本論文は、博士(工学)の学位論文として十分価値あるものと認められる。