

学位審査報告書

（ふりがな） 氏名	なかやま けいじ 中山 敬司
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	論理博第 号
学位授与の日付	平成 22年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
（学位論文題目）	<p>Design of Practical Asymmetric Organocatalysts from a Single Chiral Source for Obtaining Both Enantiomeric Products （生成物の両エナンチオマーを作り分けるための単一の不斉源を用いる実用的な不斉有機分子触媒の設計）</p>
論文調査委員	（主査） 丸岡 啓二 教授 大須賀 篤弘 教授 林 民生 教授

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	中山 敬司
論文題目	Design of Practical Asymmetric Organocatalysts from a Single Chiral Source for Obtaining Both Enantiomeric Products (生成物の両エナンチオマーを作り分けるための単一の不斉源を用いる実用的な不斉有機分子触媒の設計)		
(論文内容の要旨)			
<p>一般に、触媒的不斉合成を行う場合には、一方の不斉触媒からは一方のエナンチオ生成物のみを与える。それ故に両方のエナンチオ生成物を得る必要がある際には、両方の不斉触媒を準備する必要がある。すなわち、両エナンチオ生成物を得る場合には、不斉源はふたつ必要となる。このような状況で、申請者はひとつの不斉源から二種の触媒を合成し両方のエナンチオ生成物を作り分ける新たな触媒設計の戦略を提案し、その証明を行った。すなわち、単一の光学活性化合物から、適切な官能基変換を経て不斉有機触媒としての作用が期待できる触媒を二種類合成した。これら不斉触媒を直截的不斉アルドール反応ならびに不斉マンニッヒ反応に適用したところ、いずれの不斉反応においても高収率かつ高選択的に生成物を与え、さらにその絶対配置はそれぞれの触媒で全く逆のものであった。また本不斉触媒における直截的不斉アルドール反応中での水の役割について、計算化学を用いて反応の加速効果ならびにジアステレオ選択性の向上についての考察を行い、新たな反応メカニズムを提唱する可能性に至った。また、合成戦略によっても両エナンチオ化合物を一つのキラル触媒から合成することが可能であることも、効率的なα-メチルセリン誘導体のキラル相間移動触媒による触媒的不斉合成法を開発することにより証明した。</p>			
<p>1. 共通の不斉源に由来する二種の不斉有機分子触媒による直截的不斉アルドール反応における両エナンチオ生成物の作り分け</p> <p>シス-ジアミン構造を有する光学活性化合物に着目し、そこから二種の不斉有機分子触媒を合成した。これらの不斉有機分子触媒としての機能性評価ならびに上述の触媒設計コンセプトを証明するケーススタディとして、最も典型的な反応である直截的不斉アルドール反応ならびにマンニッヒ反応を実施した。その結果、これら触媒は高収率かつ高選択的に望みとする付加体を与え、その絶対配置はそれぞれ正反対のものであった。</p>			
<p>2. 第一級アミン有機触媒を用いる不斉直截的アルドール反応における水の効果</p> <p>上述の直截的不斉アルドール反応において、不斉反応の進行並びにジアステレオおよびエナンチオ選択性の向上には水の添加が必須である。そこで申請者は、これら水の効果について計算化学を用いて明らかにすることを試みた。その結果、各反応段階において、水が分子レベルで効果的に反応を促進していること、並びに直截的不斉アルドール反応の遷移状態において、水と触媒の二重活性化がジアステレオ選択性を向上させている可能性を示唆する結果を得るに至った。</p>			
<p>3. 触媒的不斉合成法による両エナンチオ生成物を獲得するための合成戦略</p> <p>光学活性化合物の特性から、一つの立体の不斉触媒を用いて両方のエナンチオマーを合成することが、その合成戦略によって可能となる。申請者は免疫系に作用する生理活性物質 RST-7912 の両エナンチオマーをひとつの不斉触媒から合成する戦略として、フェニルオキサゾリン誘導体のキラル相間移動触媒を用いた不斉メチル化反応の開発に着手した。その結果、高選択的に望みとする化合物の両エナンチオマーを得る方法論の開発に成功した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

1. 共通の不斉源を由来とする二種の不斉有機分子触媒による直截的不斉アルドール反応における両エナンチオ生成物の作り分けに関して

申請者は単一の不斉源から得られる二種の不斉有機分子触媒を用いて、両方のエナンチオ生成物を合成するため、触媒的不斉合成における触媒設計の有用なコンセプトを打ち出し、それを証明する研究を実施した。すなわち、シス-ジアミン構造を有する光学活性化合物に着目し、そこから二種の不斉有機分子触媒を合成した。これらの不斉有機分子触媒としての機能性評価ならびに上述の触媒設計コンセプトを証明するケーススタディとして、最も典型的な反応である直截的不斉アルドール反応ならびにマンニッヒ反応を実施した。その結果、これら触媒は高収率かつ高選択的に望みとする付加体を与え、その絶対配置はそれぞれ正反対のものであることを見出し、触媒設計コンセプトの正しさを証明した。

2. 第一級アミン有機触媒を用いる直截的不斉アルドール反応における水の効果に関して

第一級アミン触媒において水を添加することによる加速効果は直截的不斉アルドール反応等で知られていたが、申請者はその解釈として、分子レベルの水が反応を促進する可能性を、計算化学を用いて示唆することに成功した。第一級アミン触媒は、第二級アミン触媒と異なり、イミン-エナミンの異性化反応、並びに触媒の再生段階で高いエネルギーが必要であるが、これら反応の各段階で二分子の水が有効に関与し、活性化エネルギーを低下させていることを見出した。また、直截的不斉アルドール反応の遷移状態において、水と触媒によるアルデヒドの二重活性化がジアステレオ選択性の向上に寄与する可能性も見出した

3. 触媒的不斉合成法による両エナンチオマーを獲得するための合成戦略に関して

免疫系に作用する生理活性物質 RST-7912 の両エナンチオマーをひとつの不斉触媒から合成する戦略として、フェニルオキサゾリン誘導体のキラル相間移動触媒を用いた不斉メチル化反応の開発に着手した。その結果、高選択的に望みとする化合物の両エナンチオマーを得る方法論の開発に成功した。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 22 年 1 月 19 日論文内容とそれに関連した試問の結果、合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降

学識確認のための試問の結果

氏 名 中山 敬司

(試問の科目・方法・判定)

(科 目) (方 法) (判 定) (備 考)

専攻学術

有機合成化学 口頭 合格
有機金属化学 口頭 合格

外国語 英語 筆答 合格

(試問の結果の要旨)

上記のとおり、専攻学術および外国語の学力に関する試問の結果、本学大学院博士後期課程を修了した者と同等以上の学力を有することを確認した。

試問担当者氏名

氏 名 丸岡 啓二

氏 名 大須賀 篤弘

氏 名 林 民生

氏 名 時任 宣博

氏 名 加納 太一