

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理 学 )	氏名	坂田 一樹
論文題目	Phase-transfer Catalyzed Asymmetric Synthesis of All-carbon Quaternary Centers and Tetrasubstituted Allenes (相間移動触媒を利用した四級炭素と四置換アレンの不斉合成)		
(論文内容の要旨)			
<p>光学活性第四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いた不斉合成反応は、その簡便な実験操作や空気、水存在下でも反応が可能な利便性、大量合成への適用の容易さなどから学界、産業界共に注目を集めており、これまでに様々な光学活性物質の合成に用いられている。本手法は、有機合成化学上困難とされてきた不斉四級炭素の構築にも有効であることが示されているが、その基質適用範囲は限定されていた。申請者は本反応系において、新しい反応基質の設計に基づいた不斉四級炭素の新規合成法開発を試みた。検討の結果、他の方法では構築が困難な隣接位に不斉四級炭素を持つアセチレン化合物を高い立体選択性で合成する手法を見出した。加えて、不斉四級炭素の合成法開発の更なる展開として、これまでに一般的な合成法が確立していない四置換軸不斉アレン化合物を高い立体選択性で合成する反応系の構築にも成功した。以下、申請者の開発した四つの反応系の概略を述べる。</p> <p>1、<math>\alpha</math>-アルキル-<math>\alpha</math>-アルキニルエステルの<math>\alpha</math>位不斉アルキル化反応 隣接位に不斉点を有するアセチレン化合物は、天然物の全合成における合成素子として広く用いられている化合物群であり、その触媒的不斉合成法はこれまでに数多く報告されている。しかし、不斉四級炭素を隣接位に持つアセチレン化合物の触媒的不斉合成法は基質の反応性などの問題から現在までに数例しか達成されていない。申請者は、キラル相間移動触媒存在下、アルキルハライドを求電子剤として用いた<math>\alpha</math>-アルキル-<math>\alpha</math>-アルキニルエステルの<math>\alpha</math>位不斉アルキル化反応を行うことで、アセチレン隣接位の不斉四級炭素を高立体選択的に合成することに成功した。</p> <p>2、<math>\alpha</math>-アルキニルクロトン酸エステルアルケン異性化/不斉アルキル化反応 申請者は、<math>\alpha</math>-アルキニルクロトン酸エステルを上記1と同様の反応条件に用いることで、基質<math>\gamma</math>位脱プロトン化とそれに続くアルケンの異性化により生じたアルキニルビニルエノレートを中間体として経由して反応が進行し、不斉点上にビニル基も有する不斉四級炭素が良好な立体選択性で得られることを明らかとした。</p> <p>3、四置換軸不斉アレンの不斉合成反応 軸不斉アレン化合物は光学活性な合成素子として広く用いられており、その触媒的不斉合成法は近年数多く報告されている。しかしそれらの手法で合成できるアレンは二もしくは三置換のものに限定されており、四置換アレンの一般的な触媒的不斉合成法は未だ確立されていない。申請者は1-アルキルアレン-1,3-ジカルボキシレートを反応基質として用い、相間移動条件での不斉マンニッヒ型反応およびアルキル化反応を行うことで、四置換軸不斉アレンを高い立体選択性で得ることに成功した。</p> <p>4、1-アルキルアレン-1,3-ジカルボキシレートの1位不斉アルキル化反応 申請者は、上記3と同じ基質である1-アルキルアレン-1,3-ジカルボキシレートをを用いた相間移動条件での不斉アルキル化反応において、その触媒構造を変えることで、四置換軸不斉アレンではなく、隣接位に不斉四級炭素を持つアルキニルエステルが高い立体選択性で合成可能であることも見出した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者はキラル相間移動触媒を利用した不斉四級炭素と四置換軸不斉アレンの新規合成法を開発した。それぞれの反応開発において、新しいプロキラル中間体を想定した反応基質の設計により、既存の触媒的不斉合成法では構築が困難なキラル合成素子を高い立体選択性で合成することに成功している。

博士論文第二章では、 $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -アルキニルエステルを反応基質として用いた相間移動条件での不斉アルキル化反応の開発が紹介されている。本反応では、相間移動条件での不斉合成反応の基質に不可欠な電子吸引性官能基としてアルキニル基を新たに導入することで、アセチレン隣接位の不斉四級炭素の高立体選択的な構築に成功している。隣接位に不斉点を持つアセチレン化合物は光学活性な合成素子としての様々な利用が知られているが、本反応生成物のような不斉四級炭素を持つ化合物の触媒的不斉合成法は未だほとんど報告されていないことから、本結果は高い価値を有していると考えられる。

第三章では、 $\alpha$ -アルキニルクロトン酸エステルのアルケン異性化/不斉アルキル化反応の開発について論じている。本反応では、アルケンの異性化を伴ったプロキラルなエノレートの生成とそれに続く $\alpha$ 位選択的なアルキル化反応により、不斉点上へのビニル基の導入に成功している。本反応生成物は相補的な反応性を持つアルキンとアルケンを同時に持つエンイン化合物としての利用も可能であり、第二章での生成物と比べて更に広い応用範囲を持つ点が評価できる。

続く第四章では、第二章、第三章で開発した反応の副反応から着想を得て、それを基に軸不斉四置換アレンの合成法開発へと研究を展開している。軸不斉アレン化合物の触媒的不斉合成法は既に種々報告されている。しかし、それら手法で合成できるアレンは二もしくは三置換のものに限られており、全てが水素以外で置換された四置換軸不斉アレン化合物の一般的な触媒的不斉合成の手法は未だ確立されていない。その中で申請者は、これまで触媒的不斉合成に全く用いられたことのないプロキラルなクムレノレートを鍵中間体として想定した反応系の設計を行い、その難しい研究課題に取り組んだ。基質の構造、詳細な触媒構造の検討の末、申請者は不斉アルキル化反応、不斉マンニッヒ型反応の二つの反応系においてそれぞれ位置選択性、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性全てを制御する触媒系を開発し、目的の四置換軸不斉アレンを合成することに成功しており、本結果は有機合成化学上非常に高い価値を持つと言える。

最後に第五章では、第四章で用いた反応基質であるアレン1,3-ジカルボキシレートを用いた相間移動条件での不斉アルキル化反応において、その用いる触媒構造を変化させることで、四置換アレンではなく、不斉四級炭素を持つアルキニルエステルを高い立体選択性で合成することに成功している。本反応では、アレン1,3-ジカルボキシレートから生じるエノレート構造がクムレノレートとアルキニルエノレートの二つの極限構造を持つ非局在化状態にあるという性質が利用されている。本結果は、反応の位置選択性を触媒構造により切り替えている点が興味深いだけでなく、生成物のアセチレン末端に変換反応の豊富なエステル基を導入することで、様々な反応変換の可能性が確保されている点も評価できる。

以上の結果から、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25年1月15日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行い、その結果合格と認めた。