

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理学 )	氏名	坂本 龍
論文題目	Development of Amine-catalyzed Asymmetric Reactions Using Hetero-functionalized Acetaldehydes as Nucleophiles (ヘテロ官能基化アセトアルデヒドを求核剤とした、アミン有機分子触媒による不斉反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>List、Barbasらによるプロリン触媒を用いた不斉アルドール反応の報告以降、アミン有機分子触媒を用いた不斉反応の開発が精力的に行われている。しかし、これまでは、新たな求電子剤を用いた反応の開発に注目がおかれ、用いられる求核剤は主に入手容易なアルデヒドやケトンに限られていた。そのような背景のもと、申請者はヘテロ官能基を有するアセトアルデヒドに着目し、これを求核剤として用いた不斉アルドール反応及び、不斉マンニッヒ反応の開発を試みた。これらの反応は以下に示す多くの利点を有していると考えられる。1) 生成物である<math>\alpha</math>位、<math>\beta</math>位の両方にヘテロ官能基を有したアルデヒドは、天然物や生理活性物質の基本骨格の一つである。2) それぞれのヘテロ官能基を足がかりとした化合物の更なる変換が容易。3) 同時に二つの官能基を立体選択的に導入する手法は現在においても数が少なく、さらに二種類のアミン有機分子触媒をそれぞれ用いることで、シン体、アンチ体の両方のジアステレオマーを選択的に合成可能である。これらの理由から、申請者はこの一連の研究がアミン有機分子触媒の有用性を更に広げるものと考え、以下に示す研究を行った。</p> <p>1. アミノアセトアルデヒドを用いた不斉マンニッヒ反応の開発</p> <p>申請者は、<math>\alpha</math>位に窒素官能基を有した、アミノアセトアルデヒドを求核剤として用いた不斉マンニッヒ反応により、有機合成上価値が高い、ビシナルジアミン化合物を高い立体選択性で合成する手法を開発した。この際、異なるアミン有機触媒を用いることで、シン体、アンチ体の両ジアステレオマーを選択的に作り分けることに成功した。更に、本反応を利用して、海洋性アルカロイドである(-)-Agelastatin Aの形式的全合成を達成した。</p> <p>2. チオアセトアルデヒドを利用した不斉マンニッヒ反応の開発</p> <p>1,2-アミノスルフィド骨格は不斉反応におけるリガンドや生理活性物質にも見られる重要な基本骨格である。申請者は、<math>\alpha</math>-チオアセトアルデヒドを基質とすることで、アミン有機分子触媒を用いた不斉マンニッヒ反応により、1,2-アミノスルフィド骨格を高い立体選択性で合成することに成功した。さらに本反応で得られた生成物を、光学純度を落とすことなく、1,4位に不斉点を有する二官能性化合物に誘導可能であることを見出した。</p> <p>3. ヘテロ官能基化アセトアルデヒドを用いた不斉アルドール反応の開発</p> <p>近年、アミン有機分子触媒を用いた不斉アルドール反応が精力的に開発されている。しかし、2種類のアルデヒドを基質とした交差アルドール反応は、ホモ二量体や多量体が副生するため、現在においても困難な反応の一つであり、さらなる反応の開発が望まれている。申請者は、窒素官能基、硫黄官能基及び、酸素官能基を有した、様々なヘテロ官能基化アセトアルデヒドをそれぞれ求核剤として用いた、交差不斉アルドール反応の開発により、多様な官能基を有する生成物を高い立体選択性で合成することに成功した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、アミン有機分子触媒における、新たな求核剤としてヘテロ官能基を有したアセトアルデヒドを求核剤とした、アミン有機分子触媒による不斉反応の開発を目指した。その結果、種々のヘテロ官能基化アセトアルデヒドが、アミン有機分子触媒を用いた不斉アルドール反応および、不斉マンニッヒ反応の求核剤として利用可能であることを見出した。申請者が今回開発した手法は、様々な官能基を有した化合物の、シン体、アンチ体、両立体異性体を同一の出発原料から非常に高い選択的で作り分けることが可能であり、有機合成化学上非常に高い価値を有していると考えられる。

第二章及び第三章では、アミノアセトアルデヒド及び、 $\alpha$ -チオアセトアルデヒドを求核剤として用いた、不斉マンニッヒ反応の開発に成功した。構造の異なるアミン有機分子触媒を使い分けることで、シン体、アンチ体の両立体異性体を、同一の出発原料から、高い選択性で作り分けることに成功している。更に、申請者は $\alpha$ 位に窒素官能基を有した、アミノアセトアルデヒドを用いた不斉反応を利用して、複雑な縮環構造と多数の官能基を有した、(-)-Agelastatin Aの形式全合成を短段階で達成している。また、 $\alpha$ 位に硫黄官能基を持つ、 $\alpha$ -チオアセトアルデヒドを基質としたマンニッヒ生成物は、有機合成上非常に有用な構造である、1, 4位で不斉点を有した二官能性化合物へ誘導が可能であることを明らかにした。1, 4-ジアミンや1, 4-アミノアルコールといった、1, 4位に不斉点を有した化合物の一般的な不斉合成法はいまだ確立されていないため、今回申請者が開発した合成法は、有機合成上価値の高いものであると考えられる。

第四章で申請者は、種々のヘテロ官能基化アセトアルデヒドを求核剤として利用した交差不斉アルドール反応の開発に成功している。現代の有機合成化学においても、異なるアルデヒド間での交差不斉アルドール反応は、実現が難しい反応の一つである。申請者は、従来、アルドール反応の求電子剤として利用されることが多かったヘテロ官能基化アセトアルデヒドが、交差アルドール反応の求核剤として有用であることを明らかにした。詳細に反応条件を検討することで、目的とする交差不斉アルドール反応を高い選択性で進行させること見出し、多様な官能基を有した化合物を立体選択的に合成した。

以上の研究結果が示すように、申請者は新たな求核剤を利用した不斉反応の開発を行い、今回開発した反応の有用性を、複雑な天然物や有用性の高い化合物へと誘導することにより、明らかにした。この一連の研究は、ヘテロ官能基化アセトアルデヒドを求核剤として利用した、アミン有機分子触媒の更なる展開へと繋がるものと考えられる。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26年1月14日に論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降