

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	本間 千裕
論文題目	Development of Amine-Catalyzed Asymmetric Reactions of Aldehydes with Alkynyl Z-Ketimines (アルキニル基を有するZ-ケチミンを用いたアミン触媒によるアルデヒドとの不斉反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>アミン有機触媒を用いたイミンとの反応は、光学活性な含窒素化合物を合成する上で重要な反応であり、盛んに研究されてきた。しかし、イミンの中でもケトン由来のケチミンを不斉触媒反応に利用した例は限られている。その理由として、ケチミンの反応性の低さが挙げられる。また、もう一つの理由として、ケチミンの立体異性体の存在が挙げられる。ケチミンには窒素上の保護基の向きの異なるE体とZ体の異性体が存在する。不斉触媒はケチミンの保護基あるいは窒素上のローンペアと相互作用することで、ケチミンの反応面を制御している。そのため、立体異性体の混合物となるケチミン、例えばイミン炭素が二つのアルキル基で置換されたケチミンや、アルキル基とアルケニル基で置換されたケチミンを不斉触媒反応に適用した例はいまだに報告されていない。そこで申請者は、イミン炭素がアルキニル基で置換されたケチミンを、これらのアルキル基で置換されたケチミンの合成等価体として利用することとした。アルキニル基は立体的に小さい、電子求引性の置換基であるため、アルキル基で置換されたケチミンよりも高い反応性を示すことが期待される。また、このケチミンはZ体選択的に得られるため、不斉反応に適した基質と考えられる。検討の結果、二級アミン触媒によるアルキニル基とアルキル基で置換されたケチミンとアルデヒドとの不斉Mannich反応、およびアルキニル基を有するα, β-不飽和ケチミンへのアルデヒドの不斉共役付加反応の開発に成功した。また後者の研究において、アルキニル基を有するα, β-不飽和ケチミンがエノンの合成等価体として利用できることを見出した。以下にその概略を示す。</p> <p>①不斉触媒存在下、プロキラルなケチミンにエナミンを作用させると、光学活性なα-<i>tert</i>-アミン部位を有するβ-アミノアルデヒドが合成できる。しかし不斉反応へ適用可能なケチミンの構造は、イミン炭素上の二つの置換基の形状が大きく異なるものに限られており、形状の似た二つのアルキル基で置換されたケチミンを用いた反応は報告例が少ない。そこで、その合成等価体としてアルキニル基とアルキル基を有するケチミンを利用した。その結果、二級アミン触媒による高立体選択的な不斉Mannich反応を達成した。また、この反応ではシン体とアンチ体の二つのジアステレオマーが生じうるが、二種類の二級アミン触媒を使い分けることで、Mannich生成物のシン体およびアンチ体それぞれの高立体選択的な合成を達成した。</p> <p>②アミン触媒によるアルデヒドの電子不足オレフィンへの不斉共役付加反応において、β位に置換基を有するエノンの中で、電子求引基としてケト基のみを有したエノンは反応性が低いため、共役付加反応に利用することは困難である。そこで、申請者はこれらのエノンの合成等価体としてイミン炭素がアルキニル基とアルケニル基で置換されたケチミンに着目した。酸によって活性化されたケチミンは対応するエノンよりも高い求電子性を示すことが期待される。その結果、酸性官能基を有する二級アミン触媒を用いた、アルデヒドのα, β-不飽和ケチミンへの高立体選択的な共役付加反応を達成した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、イミン炭素がアルキル基で置換されたケチミンを不斉反応に利用するのが困難な理由として、反応性の低さ、および立体異性体の存在を挙げており、これらの解決策としてイミン炭素のアルキル基をアルキニル基に置換することを提示した。アルキニル基で置換されたケチミンはアルキル基で置換されたケチミンよりも反応性が高く、また一方の立体異性体のみが得られることを利用し、二級アミン触媒を用いたアルデヒドとの不斉Mannich反応および不斉共役付加反応を達成した。またアルキニル基で置換されたケチミンがアルキル基で置換されたケチミンの合成等価体として利用できることを示した。

第二章では、窒素上がBoc基で保護されたアルキニル基とアルキル基を有するケチミンが二級アミン触媒を用いたアルデヒドとの不斉Mannich反応に利用できることを見出した。それに付随し、この反応で利用したBoc保護ケチミンの新規合成法として、ベンゾイミダゾール部位を有するアミジンにアルキニルリチウム試薬を作用させる手法、および対応するアミンをスルフィンイミドイルクロリドによって酸化する手法を確立した。また、ケチミンのアルデヒドとのMannich反応の生成物として二種類のジアステレオマーが生じうるが、L-プロリンを触媒として用いることでアンチ体の生成物が、また適切な位置に酸性官能基を導入したフェニルシクロプロパン骨格を有する二級アミン触媒を用いることでシン体の生成物が主生成物として高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で得られることを見出した。

第三章では、二級アミン触媒存在下、イミン炭素にアルケニル基とアルキニル基の双方を有するケチミンへのアルデヒドの不斉共役付加反応が高ジアステレオおよびエナンチオ選択的に進行することを明らかにした。この反応において、Mannich反応やアザDiels-Alder反応が競合する可能性があるが、適切な位置に酸性官能基を導入したフェニルシクロプロパン骨格を有する二級アミン触媒を用いることで、それらの副反応を抑えられることを示した。また、このアルケニル基を有するケチミンが低反応性のエノンの高活性な合成等価体として利用できることを見出した。

これらの成果は、アルキニル基で置換されたケチミンが光学活性化合物の合成における新たな合成中間体として利用できることを示している。また、このケチミンの反応生成物を用いることで、従来法では合成困難な構造の化合物の合成に成功しており、今回開発した反応の有用性を明らかにした。

以上の研究成果は、ケチミンの新たな可能性を示し、二級アミン触媒に限らず、さまざまな触媒を用いた不斉反応の更なる展開へとつな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、令和3年1月19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。なお、本論文は、京都大学学位規定第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降