

京都大学	博士（工学）	氏名	浅野 圭佑
論文題目	Studies on Organocatalytic Reactions Utilizing Noncovalent Interaction (非共有結合性相互作用を活用した有機分子触媒反応に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>有機分子触媒や金属錯体触媒をはじめとする分子触媒の開発は有機合成化学の発展に大きく寄与してきた。様々な有機官能基の性質を駆使することで高性能な触媒の開発が行われてきたことから、普遍的な有機骨格にある潜在的な性質を明らかにすることは触媒化学のさらなる発展に繋がると考えられる。本研究では、長鎖アルキル基による疎水性相互作用及び動的立体化学的特性、さらには水素結合に基づく相互作用にそれぞれ焦点を当て有機分子触媒反応の検討が行われている。本論文は、これらの比較的弱い非共有結合性相互作用を活用した有機分子触媒反応の設計に関する研究成果をまとめたものであって、全6章からなっている。</p> <p>第一、二章では、長鎖アルキル基が置換したイミダゾール誘導体を両親媒性求核性触媒として用い、水中で疎水性相互作用を利用した反応を検討している。第一章では森田-Baylis-Hillman 反応を取り扱っている。この反応は有用な炭素-炭素結合形成反応でありながらも反応速度の遅さが難点であるが、新規に設計した両親媒性イミダゾール触媒を用いて、水中で反応を行うと加速効果が得られることを見いだしている。従来この反応に用いられてきた DABCO や DMAP などのアミン触媒を用いれば、水中でむしろ反応は停止してしまったことから、この水中反応には両親媒性触媒が必須であることが明らかにされている。第二章では、同様の触媒を用いた Schotten-Baumann 型トシル化反応について述べている。塩基性水溶液と有機溶媒の二相系で、触媒量のアミンだけを用いて反応を行う Schotten-Baumann 法は経済的かつ環境調和の観点から好ましい方法と考えられているが、水だけを溶媒としてこのトシル化反応を行うには pH の制御及び塩化トシルの逐次滴下が必要であった。これは、この反応の活性中間体が水中で迅速に加水分解されるためと考えられるが、両親媒性イミダゾール触媒を用いれば特別な処置がなくても塩化トシルの加水分解が問題にならずに、水中で円滑に反応が行えることを見いだしている。第一、二章いずれも、両親媒性触媒の自己組織化の効果により、水に通常不安定な中間体が水中でも問題なく扱えることを示している。</p> <p>第三、四章では、上記の反応と同様の <i>N</i>-アルキルイミダゾールを銅触媒の配位子として用い、配位子上の長鎖アルキル基の動的立体的特性を利用した末端アルキン変換反応について論じている。第三章では、この配位子を用いた銅触媒によるアジド-アルキン環化付加反応 (CuAAC 反応) を検討し、配位子中の長鎖アルキル基が反応の促進に有効な立体効果を示すことを見いだしている。また、長鎖アルキル基を持つ配位子はその柔軟性から、嵩高い基質を用いた反応に対しても加速効果があり、嵩高いが固い立体を有するアダマンチル基が置換したイミダゾールとは明確な差を示すことが明らかにされている。また、この配位子を用いた触媒は水を含む様々な溶媒中で有効であったことから、幅広い基質への適用を可能にする効率的なクリック触媒となっている点についても述べられている。第四章では、銅触媒による末端アルキンの Mannich 反応を長鎖アルキル基置換イミダゾール配位子存在下で検討している。この反応は銅アセチリド中間体の形成を経て進行するが、銅アセチリドは容易に不活性な多量体を形成することが知られており、反応活性種を発生させるには立体的に嵩高い配位子を</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	浅野 圭佑
<p>用いてその多量化を防ぐことが効果的と考えられる。そこで、立体効果が期待できる <i>N</i>-アルキルイミダゾール配位子を用いて検討が行われた結果、第三章と同様な反応加速効果が観察されている。またこの場合も、嵩高い基質の反応に対して長鎖アルキル基の置換した配位子が剛直な置換基を持つ配位子よりも有効であったことが述べられている。第一章から第四章において、長鎖アルキル基は状況に応じて、集合を促す引力、立体効果を示す斥力のいずれも及ぼすことができる興味深い機能性官能基であるということが実例として示されている。</p> <p>第五、六章では、もう一つの非共有結合性相互作用として水素結合に着目し、その特性を活かした二官能性有機分子触媒による触媒的不斉環化エーテル化反応について報告している。末端に求核性酸素原子を有する不飽和化合物からの環化反応はキラル含酸素複素環化合物の直接的合成法となるが、不斉オキシ環化反応は、適切な不斉反応場の構築が困難なこと、また分子内過程が迅速であることなどから難易度が高い。ここでは、二官能性有機分子触媒の水素結合による相互作用を利用した分子内オキシマイケル付加反応を行うことで、含酸素複素環化合物が高エナンチオ選択的に合成できることを述べている。第五章では、シンコナルカロイドから誘導した二官能性アミノチオウレア触媒を用いて、ϵ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトン及び ζ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトンからの分子内オキシマイケル付加反応を行うことにより、2位置換テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピラン誘導体が高い光学純度で得られることを見いだしている。本反応は触媒量を 1 mol % にして行っても不斉収率は低下せず、室温付近でわずかな触媒量でも高いエナンチオ選択性を達成できる有効な触媒的不斉環化エーテル化反応となっている。第六章では、γ-ヒドロキシ-α,β-不飽和ケトンが別のカルボニル化合物に付加して生成するヘミアセタール中間体から、同様の手法により分子内オキシマイケル付加反応を行うことで、形式的環化付加反応による不斉アセタール合成を達成している。第五章と同様の触媒により 1,3-ジオキソラン誘導体が立体選択的に得られており、本反応が様々な光学活性アセタールの効率的合成法となることが示されている。第五、六章において、不斉オキシ環化反応では、末端のヒドロキシ基の挙動を制御する相互作用として水素結合を用いる必要があること、また水素結合の穏和な触媒作用による多点認識の維持が不斉誘導に効果的であることを論じており、水素結合の合成手段としての有用性を明らかにしている。</p> <p>以上、本論文は非共有結合性相互作用を活用した有機分子触媒反応に関する研究結果をまとめたものであり、弱い相互作用を上手く利用することで従来の金属触媒では達成できない優れた触媒機能が創出できることを述べたものである。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、非共有結合性相互作用を活用した有機分子触媒反応に関する研究成果をまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 有用な炭素-炭素結合形成反応でありながらも反応速度の遅い森田-Baylis-Hillman 反応が、新規に設計した両親媒性イミダゾール触媒を用いると、水中で反応加速効果が得られることを見いだした。
2. Schotten-Baumann 型トシル化反応は、水だけを溶媒として行うには活性中間体の加水分解を防ぐ特別な処置が必要であったが、両親媒性イミダゾール触媒を用いれば塩化トシルの加水分解が問題にならずに、水中で効率的に反応が行えることを明らかにした。
3. *N*-アルキルイミダゾールを配位子として用いた銅触媒によるアジド-アルキン環化付加 (CuAAC) 反応の検討の中で、配位子中の長鎖アルキル基が反応の促進に有効な立体効果を示すことを見いだした。長鎖アルキル基を持つ配位子はその柔軟性から、嵩高い基質を用いた反応に対しても加速効果があり、剛直な置換基を持つ配位子とは明確な差を示すことも明らかにした。さらに、この配位子は水を含む様々な溶媒中で活性を保ち、幅広い基質に適用可能な効率的なクリック触媒となった。
4. 銅触媒による末端アルキンの Mannich 反応に長鎖アルキル基置換イミダゾール配位子を用いることで、CuAAC 反応と同様な反応加速効果が得られることを見いだした。またここでも、嵩高い基質の反応に対して長鎖アルキル基の置換した配位子が剛直な置換基を持つ配位子よりも有効であることを明らかにした。
5. シンコナルカロイドから誘導した二官能性アミノチオウレア触媒を用いて、 ϵ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン及び ζ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンからの分子内オキシマイケル付加反応を行うことにより、2 位置換テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピラン誘導体が高エナンチオ選択的に得られることを見いだした。室温付近でわずかな触媒量でも高い不斉収率を達成できる有効な触媒的シクロエーテル化反応の手法となっている。
6. γ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトンと別のカルボニル化合物により形成するヘミアセタール中間体からの分子内オキシマイケル付加反応をシンコナルカロイドから誘導した二官能性アミノチオウレア触媒を用いて行うことで、形式的環化付加反応による触媒的不斉アセタール合成が行えることを明らかにした。

以上、本論文は、非共有結合性相互作用を活用した有機分子触媒を用いることで、従来困難であった合成反応を実現する方法に関してまとめられたものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 24 年 1 月 23 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。