

# 学位審査報告書

（ふりがな） 氏名	リュウ コン 劉 昆
学位（専攻分野）	博士（理学）
学位記番号	理博第 号
学位授与の日付	平成 24 年 5 月 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	理学研究科 化学専攻
（学位論文題目）  Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Cyclic Amines and Axially Chiral Anilides by Phase-Transfer Catalyzed Reactions  （相間移動触媒を用いたキラル環状アミンおよび軸不斉アニリドの触媒的不斉合成）	
論文調査委員	（主査） 丸岡啓二 教授 林 民生 教授 大須賀篤弘 教授

理学研究科

京都大学	博士 ( 理 学 )	氏名	劉 昆
論文題目	<p>Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Cyclic Amines and Axially Chiral Anilides by Phase-Transfer Catalyzed Reactions</p> <p>(相間移動触媒を用いたキラル環状アミンおよび軸不斉アニリドの触媒的不斉合成)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>Asymmetric phase-transfer catalysis has become one of the most practical synthetic methods for organic synthesis. However, the asymmetric phase-transfer catalyzed reactions are mostly limited to the functionalization at <math>\alpha</math>-carbon of carbonyl group. In this context, the author realized the hitherto difficult asymmetric reactions at <math>\alpha</math>-carbon of cyano group to synthesize chiral cyclic amines: 1,1-disubstituted tetrahydro-<math>\beta</math>-carbolines and 1,1-disubstituted tetrahydroisoquinolines. These compounds appear widely in natural products and biologically active compounds. Moreover, asymmetric phase-transfer catalyzed <i>N</i>-alkylation of secondary <i>o</i>-iodoanilides afforded a series of axially chiral anilides as a result of a hindered rotation around C-N axis.</p> <p>1. Catalytic Asymmetric Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydro-<math>\beta</math>-Carbolines by Phase-Transfer Catalyzed Alkylations</p> <p>The author's strategy for the synthesis of 1,1-disubstituted tetrahydro-<math>\beta</math>-carbolines involves asymmetric phase-transfer catalyzed alkylation of racemic 1-cyanotetrahydro-<math>\beta</math>-carboline. This is a valuable example of hitherto difficult highly enantioselective <math>\alpha</math>-alkylations of cyano compounds under mild phase-transfer conditions. 1,1-Disubstituted tetrahydro-<math>\beta</math>-carbolines bearing a quaternary stereocenter were obtained. Transformation of the alkylation product was conducted under alkaline hydrolysis conditions to afford tetracyclic hydantoin without loss of enantioselectivity.</p> <p>2. Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Synthesis of 1,1-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines</p> <p>The author achieved a highly efficient catalytic asymmetric synthesis of 1,1-disubstituted tetrahydroisoquinolines via asymmetric alkylation or Michael addition of 1-cyanotetrahydroisoquinolines using binaphthyl-modified <i>N</i>-spiro-type chiral phase-transfer catalysts. The absolute configuration of the alkylation products and Michael adducts were confirmed by X-ray analysis.</p> <p>3. Catalytic Asymmetric Synthesis of Axially Chiral <i>o</i>-Iodoanilides by Phase-Transfer Catalyzed Alkylations</p> <p>Although prominent properties of chiral anilides have been well demonstrated in organic synthesis and peptoid chemistry, catalytic asymmetric synthesis of these compounds are limited to the structure of <i>o</i>-<i>tert</i>-butylanilides possessing a bulky <i>tert</i>-butyl group to obtain high enantioselectivity. The author achieved catalytic asymmetric synthesis of axially chiral <i>o</i>-iodoacrylanilides and <i>N</i>-allyl-<i>o</i>-iodoanilides as useful chiral building blocks via chiral quaternary ammonium salt-catalyzed <i>N</i>-alkylations under phase-transfer conditions. The transition-state of the reaction was discussed on the basis of a crystal structure of ammonium anilide. The subsequent study of size effects of ortho substituents on enantioselectivities strongly supported the proposed transition-state.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

キラル相間移動触媒を用いた不斉合成反応の開発は、その実用性の高さから注目を集め、近年盛んに研究が行われている分野である。申請者は、不斉相間移動反応において、その有用性にも関わらずこれまで困難とされてきた、シアノ基の $\alpha$ 位炭素上での立体選択的反応開発および軸不斉化合物の触媒的不斉合成反応開発という挑戦的な課題に取り組み、これまでにない高立体選択性で目的生成物を得る手法を確立し、不斉相間移動反応における新たな可能性を切り開いた。

まず、キラル相間移動触媒を用いたシアノ基の $\alpha$ 位炭素上での立体選択的反応開発として、生理活性化合物の骨格中に見られる1,1-二置換テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンの合成を目指し、1-シアノテトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンの不斉アルキル化反応の開発に取り組んだ。種々検討の結果、ビナフチル骨格を有するキラル相間移動触媒を用いることで、高立体選択的に生成物を得る手法を確立した。本法は、様々な置換基を有する $\beta$ -カルボリン誘導体およびハロゲン化アルキルに適用可能であり、不斉四級炭素を有する1,1-二置換テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン類のライブラリー合成を可能にした。

前述の成功を受け、1-シアノテトラヒドロイソキノリンの不斉アルキル化反応の開発に取り組んだ。前述の合成手法を基に、触媒の更なる最適化を行うことで、高立体選択的に目的生成物を得る手法を開発した。さらに、本手法を不斉共役付加反応に展開し、様々な構造を有する1,1-二置換テトラヒドロイソキノリン類の効率的な不斉合成法を確立した。これらの成果は、これまで困難とされてきた不斉相間移動条件下でのシアノ基の $\alpha$ 位炭素上での高立体選択的反応を実現するとともに、有用化合物である、1,1-二置換テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンおよびイソキノリン類を効率的に不斉合成するための手法を提供する価値ある例である。

次に、申請者はキラル相間移動触媒を用いた不斉合成反応の新たな展開として、軸不斉を有するアニリド化合物の触媒的不斉合成法の開発に取り組んだ。中でも、オルト位にヨウ素を有するアニリド化合物の合成に興味を持ち開発に取り組んだ。軸不斉 $o$ -ヨードアニリド化合物は、有用なキラルビルディングブロックとして知られているが、その有用性にも関わらず触媒的不斉合成法は未だ確立されておらず、その開発が強く望まれていた。申請者は、キラル相間移動触媒を用いた $N$ -アルキル化反応を利用することで、軸不斉 $o$ -ヨードアニリド化合物を高立体選択的に得る手法を確立した。また、反応中間体のX線結晶構造解析を基に、反応の遷移状態構造の詳細な考察を行い、多くの知見を得た。

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24年3月8日、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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降