

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	丸山 浩紀
論文題目	Development of Catalyst-Controlled Regio- and Stereoselective Conjugate Additions of Aldehydes to Electron-Deficient Olefins (触媒制御によるアルデヒドの電子不足オレフィンへの位置および立体選択的共役付加反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>アミン有機触媒を用いた電子不足オレフィンに対するアルデヒドの不斉共役付加反応は、有用な生成物を立体選択的に与えることから、盛んに研究が行われてきた。しかし、これまでに開発された反応では、反応の位置選択性およびジアステレオ選択性は用いる基質の性質に依存していた。そこで申請者は、触媒による反応位置選択性およびジアステレオ選択性の制御を目的として研究に取り組んだ。その過程で高い触媒活性を示すトリチルピロリジン類縁体を見出し、その効率的な合成法を開発した。さらに、本触媒を用いた反応開発にも成功した。以下にその概略を示す。</p> <p>①申請者は、複数の反応点を持つα, β-不飽和アルデヒドに対するアルデヒドの付加反応において、適切なアミン有機触媒を使い分けることで不斉アルドール反応と不斉共役付加反応をそれぞれ選択的に進行させることに成功した。</p> <p>②申請者は、アルデヒドの電子不足オレフィンに対する共役付加反応において、アミン有機触媒上の酸性官能基の有無による反応のジアステレオ選択性への影響を明らかにした。酸性官能基を持たないアミン有機触媒を用いると従来の触媒と同様にシン体が主生成物として得られた。一方、ビアリール母骨格に酸性官能基を導入したアミン有機触媒を用いて反応を行うと、アンチ選択的に反応が進行することを見出した。</p> <p>③申請者は、酸性官能基を適切な位置に導入したアミン有機触媒を用いてアルデヒドのβ, γ-不飽和α-ケトエステルに対する共役付加反応を試みた。その結果、従来のアミン有機触媒では合成が困難であったシス体のジヒドロピランを立体選択的に合成することに成功した。</p> <p>④申請者は、トリチルピロリジンが高い触媒活性を示すことに着目し、ピロリジン環の3位に不斉点を有するL-ヒドロキシプロリンを原料として類縁体の合成を行った。得られる触媒前駆体は、2つの不斉点を持つため、ジアステレオマーとしてシリカゲルカラムで簡便に分割し、光学活性なトリチルピロリジン型触媒へと変換することが可能であった。さらに、アルデヒドの不斉ベンゾイロキシ化反応によって、合成したトリチルピロリジン誘導体の触媒活性を評価した結果、高い触媒効率と立体選択性を示すことが明らかとなった。</p> <p>⑤申請者は、α-セレノケトンがZ-アシル基の等価体となることに着目し、アミン有機触媒によるアルデヒドのα-セレノエノンへの不斉共役付加反応の開発を行った。検討の結果、トリチルピロリジン型触媒が、高い立体選択性で反応を促進することを見出した。共役付加生成物のα-セレノケトン部位は、還元および脱離反応によって目的のZ-アシル基へと立体選択的に変換された。得られた生成物は、β位に不斉炭素を有するアルキル化剤としてさらなる変換反応へと適用された。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、アミン有機触媒を用いたアルデヒドの電子不足オレフィンに対する共役付加反応を研究し、従来困難であった触媒による反応の位置選択性及びジアステレオ選択性の制御に成功した。また、高い触媒活性を示すトリチルピロリジン型触媒を見出し、その効率的な合成法を開発した。さらに、得られた触媒を用いることでアルデヒドの α -セレノエノンへの不斉共役付加反応の開発に成功した。

第二章では、アミン有機触媒による α , β -不飽和アルデヒドに対するアルデヒドの付加反応を行った。この際、触媒上の酸性官能基とアミン部位の相対的な位置関係が異なるアミン有機触媒を使い分けることで、反応の位置選択性を制御することに成功した。本研究は、触媒によって反応の位置選択性を制御した稀有な例であり、有機合成上価値が高い。

第三章および第四章では、アミン有機触媒によるアルデヒドの電子不足オレフィンへの共役付加反応におけるジアステレオ選択性の触媒制御を達成している。申請者は、アルデヒドの α , β -不飽和ケトンに対するアルデヒドの共役付加反応において、酸性官能基を導入することでこれまで困難であったアンチ選択的な共役付加反応の開発に成功した。さらに、同様の戦略でアルデヒドの β , γ -不飽和 α -ケトエステルに対する共役付加反応を行い、シス体のジヒドロピランを立体選択的に合成することに成功した。いずれの反応も触媒上の適切な位置に求電子剤の活性化基として酸性官能基を導入することで、これまで困難であったジアステレオ選択性の触媒制御に成功している。これらの成果は、新規有機分子触媒を開発する際に有用な、非常に興味深い知見である。さらに、今回合成した反応生成物はいずれも有機合成上重要な光学活性ビルディングブロックへと誘導化することに成功しており、今回開発した反応の有用性を明らかにした。

第五章および第六章では、新規トリチルピロリジン型触媒の効率的な合成法の確立と本触媒を用いた新規反応開発を達成している。申請者は、新規触媒の合成原料として安価な天然アミノ酸であるL-ヒドロキシプロリンに着目し、光学活性なトリチルピロリジンの効率的な合成法を確立した。得られた新規触媒は、アルデヒドの α 位ベンゾイロキシ化反応によって触媒活性を評価し、高い反応性と立体選択性を示すことが明らかとなった。さらに本触媒を用いることで、アルデヒドの α -セレノエノンへの不斉共役付加反応の開発にも成功した。本反応は、アルデヒドの α 位へ2体のアリル基を形式的に導入する新たな手法となるため有機合成上有用な反応である。

以上の研究成果は、アミン有機触媒の新たな可能性を示し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、平成30年1月16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、京都大学学位規程第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