

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	みい はるか 三井 晴可
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 22 年 3 月 23 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) Development of Asymmetric Oxygenation Reactions Using New Chiral Secondary Amine Catalysts (新規に開発した光学活性二級アミン触媒を用いた不斉酸素化反応の開発)	
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	三 井 晴 可
論文題目	Development of Asymmetric Oxygenation Reactions Using New Chiral Secondary Amine Catalysts (新規に開発した光学活性二級アミン触媒を用いた不斉酸素化反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
プロリンから合成される、酸性官能基を持たない光学活性ピロリジン型触媒(S)-1は、アルデヒドと種々の求電子剤との反応において、高い立体選択性でアルデヒドのα位不斉官能基化を達成している。しかし、(S)-1は、用いる求電子剤によっては十分な反応性および立体選択性を得られていなかった。申請者は(S)-1とは異なる電子的及び立体的な環境を有する二級アミン触媒の開発を目指し、C₃対称な置換基を有する2-トリアリールメチルピロリジン触媒(S)-2とC₂対称なビナフチル型構造を有する二級アミン触媒を新規に開発し、アルデヒドのα位不斉酸素化反応の触媒として用いた。 光学活性α-ヒドロキシカルボニル構造は天然物や生理活性物質に多く存在する重要な基本骨格である。また、天然物合成においても有用な合成中間体であるため、様々な合成手法が開発されてきた。近年、二級アミン触媒を用いたカルボニル化合物の直截的な不斉酸素化反応が報告されているが、アミノオキシ化やヒドロキシ化反応に限られていた。プロリンなどを触媒とし、ニトロソベンゼンを用いたアルデヒドのα-アミノオキシ化反応ではほぼ純粋な光学活性α-アミノオキシアルデヒドが得られるが、生成物は多量化しやすく不安定であった。そこで申請者は、より安定かつ有用なα-ヒドロキシアルデヒド等価体の合成法の開発を目指した。 まず、新規に開発した触媒を用いてアルデヒドのラジカル開始剤として知られる過酸化ベンゾイル(BPO)を用いた直截的不斉ベンゾイロキシ化反応の開発を行い、良好な収率、エナンチオ選択性で反応を進行させることに成功した。この反応で得られる保護されたα-ヒドロキシアルデヒドは単離生成でき、様々な化合物へと変換が容易である有用な合成中間体である。 α-アミノオキシアルデヒドもまた、還元条件で容易に窒素-酸素結合を開裂させられる、有用なα-ヒドロキシアルデヒド等価体である。そこで申請者は、安定な光学活性α-アミノオキシアルデヒドの合成法の開発に着手した。最近 Sibi らによって、二級アミンを触媒とし、2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical (TEMPO)を用いたアルデヒドの不斉アミノオキシ化反応が報告された。この反応では安定なα-アミノオキシアルデヒドを与えるものの、アルデヒドの適応範囲が限定されていた。また金属酸化剤や金属共触媒を必要とし、複雑な反応条件や基質の適応範囲の改善が課題となっていた。このアミノオキシ化反応はエナミンラジカルカチオンと TEMPO とのカップリング反応で進行すると考えられている。そこで TEMPO の一電子酸化で生成するオキソアンモニウム塩の一電子酸化剤または求電子剤としての性質に着目し、系中で TEMPO から生成するオキソアンモニウム塩とエナミン中間体を反応させる反応系の開発を試みた。その結果、新規に開発した触媒を用いて、良好な収率、エナンチオ選択性で反応を進行させることに成功した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は従来の触媒とは異なる新しい二級アミン触媒を開発し、従来の触媒では困難であった、安定な α -ヒドロキシアルデヒド等価体を高収率、高エナンチオ選択的に得る合成法の開発に成功している。

アルデヒドのベンゾイロキシ化反応において、(S)-**1**とは異なる立体的・電子的な環境を有する 2-トリチルピロリジンを開発し、触媒として用いたところ、エナンチオ選択性の低下なく、良好な収率で反応を進行させた。この際、副生成物の同定を行うことで、従来の触媒を用いた場合に低収率で目的生成物が得られる原因をつきとめた。また、添加剤であるヒドロキノンのラジカル捕捉剤としての作用と、低収率の要因となる系内で起こっているラジカル反応を同定した。さらに、考察実験の結果からベンゾイロキシ化の反応経路が、エナミン中間体の一電子酸化を経る反応経路ではなく、エナミン中間体が BPO に求核攻撃するイオン性の反応経路で進行することを見出した。また、本反応で得られる α -アシロキシアルデヒドを実際に様々な化合物へと変換することで、 α -アシロキシアルデヒドの合成化学や生物化学における合成中間体としての有用性を示している。

アルデヒドの TEMPO を用いたアミノオキシ化反応においても、従来の触媒で低いエナンチオ選択性で生成物が得られる原因を解明し、新しい触媒をデザインし、エナンチオ選択性を向上させることに成功している。さらに、副生成物の同定を行うことで、反応条件を最適化し、収率の向上に成功している。また得られた α -アミノオキシアルデヒドの安定性を評価したところ、溶液中で光学純度の低下なく、数日後も安定に存在することを見出している。反応機構を考察する上で、考えられうる反応経路の中から、考察実験により、実際の反応経路が、系中で TEMPO から生成するオキソアンモニウム塩が関与する経路で進行していることを見出した。

以上の研究成果は、エナミン経由型二級アミン触媒による不斉酸素化反応の実用性を高めるだけでなく、学術的にも極めて興味深いものである。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 22 年 1 月 19 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降