

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	やまもと あきひろ 山 本 明 弘
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 3 月 26 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) ビナフチル骨格を有する有機触媒を用いた炭素－酸素結合形成 反応の開発	
論 文 調 査 委 員	(主 査) 丸 岡 啓 二 教 授 (副 査) 大 須 賀 篤 弘 教 授 (副 査) 林 民 生 教 授

理 学 研 究 科

京都大学	博士（理学）	氏名	山本 明弘
論文題目	ビナフチル骨格を有する有機触媒を用いた炭素－酸素結合形成反応の開発		
(論文内容の要旨) 炭素－酸素結合は多くの医薬品や生理活性を有する化合物に含まれることから、炭素－酸素結合形成反応は、有機合成反応において重要な結合形成の一つである。近年、有機触媒を用いた炭素－酸素結合形成反応が発展してきているが、新規な炭素－酸素結合形成反応を開発することは、有機触媒の化学に新たな展開をもたらすためにも重要である。 このような背景の下、申請者は、ビナフチル骨格を有する有機触媒を用いた炭素－酸素結合形成反応の開発に着手した。その結果、同じ軸不斉を有する 2 種類の 2 級アミン触媒を用いてアルデヒドとニトロソベンゼンの直截的不斉アミノオキシ化を行い、同じ軸不斉を持った触媒からそれぞれ逆の立体配置を有する生成物をエナンチオ選択的に得ることに成功した。また、キラル相間移動触媒存在下、α-ハロマロン酸エステルとニトロオレフィンとを作用させると、連続結合形成によって光学活性なイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドが効率よく得られることを見出した。 1. ビナフチル骨格を有するキラル 2 級アミンを触媒として用いる直截的不斉アミノオキシ化におけるエナンチオマーの作り分け ニトロソ化合物は、有機合成において窒素原子もしくは酸素原子の導入に利用されている。有機触媒化学の分野においても、アミン有機触媒によるエナミン中間体を經由するアルデヒドやケトンの高エナンチオ選択的アミノオキシ化が多数報告されている。しかしながら、アミノオキシ化に使用される有機触媒はプロリン及びその誘導体に限定されており、新規な構造の開発は、アミン有機触媒の化学に新たな展開をもたらすためにも重要である。 そこで、申請者は当研究室で開発したプロリン由来の構造を有しない、ビナフチル骨格を基本構造とした 2 種類のキラル 2 級アミン触媒を用いアルデヒドのニトロソベンゼンによる直截的不斉アミノオキシ化、次いで還元を行ったところ、反応は円滑に進行し、アミノオキシアルコールがエナンチオ選択的に得られた。また、同じ軸不斉を持った 2 種類の触媒からそれぞれ逆のエナンチオマーを優先的に得ることができた。 2. 相間移動触媒存在下共役付加-環化を經由するイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドの触媒的不斉合成 イソオキサゾリンの等価体であるイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドは、高密度に官能基化された複数の不斉点を有する化合物、生理活性を有する化合物や天然物を得るためのビルディングブロックとして用いられている。これまでにイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドの合成法は種々報告されているが、触媒的不斉合成法の報告例は数少ない。 そこで、申請者は、当研究室で開発したビナフチル骨格を有するキラル相間移動触媒を用いて、α-ブロモマロン酸エステルのニトロオレフィンへの不斉共役付加、それに次ぐ分子内 <i>O</i>-アルキル化により分子内環化反応を行い、光学活性なイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドが良好な収率及びエナンチオ選択率で得られることを見出した。さらに得られたイソオキサゾリン-<i>N</i>-オキシドは数工程を経て、連続した複数の不斉点が立体選択的に構築された光学活性なラクタムへと変換できた。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、現在までに開発されてきている有機触媒を用いた炭素－酸素結合形成反応の更なる展開を目指し、ビナフチル構造を基本骨格とした触媒を用いた炭素－酸素結合形成反応の開発を行った。その結果、ビナフチル骨格を有するキラル 2 級アミン触媒を用いたアルデヒドとニトロソベンゼンによる直截的不斉アミノオキシ化反応の開発、ビナフチル骨格を有するキラル相間移動触媒を用いたニトロオレフィンと α -ハロマロン酸エステルによる光学活性なイソオキサゾリン-*N*-オキシドの合成の開発に成功した。

第一部で申請者は、ビナフチル構造を基本骨格とした同じ軸不斉を有する酸性官能基を含む 2 種類の 2 級アミン触媒を用いて、アルデヒドとニトロソベンゼンによる直截的不斉アミノオキシ化を行い、それぞれ逆の立体配置を有する生成物をエナンチオ選択的に得ることに成功した。一般的に、直截的不斉アミノオキシ化で使用される触媒は、プロリンおよびその誘導体であり、それらの骨格を有しない触媒がアミノオキシ化に有用であることを示した。また、本反応系において触媒の修飾により、系中で発生するエナミン中間体を制御できることを見出し、触媒設計を行ううえで有用な知見を示した。このような状況から、第一部における申請者の報告は非常に価値ある結果であるといえる。

第二部では、申請者は、ビナフチル骨格を有するキラル相間移動触媒を用いて、 α -ブロモマロン酸エステルのニトロオレフィンへの不斉共役付加、それに次ぐ分子内 *O*-アルキル化により分子内環化反応を行い、光学活性なイソオキサゾリン-*N*-オキシドが良好な収率及びエナンチオ選択率で得られることを明らかにした。これまでに、イソオキサゾリン-*N*-オキシドの触媒的合成法が報告されているが、いずれの場合もキラル 2 級アミンを用いたものであり、最初のキラル相間移動触媒を用いた合成例であること、1mol%という低触媒量において効率よく反応が進行する点で非常に価値ある結果であるといえる。また、申請者は、得られた光学活性なイソオキサゾリン-*N*-オキシドを用いて、複数の不斉点が立体選択的に構築されたイソオキサゾリン、ラクタムへと変換した。第二部における申請者の報告もまた、非常に価値ある結果であるといえる。

以上の結果から、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 1 月 17 日に論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。