

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	ゆ り の た い が 百 合 野 大 雅
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 年 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) Development and Synthetic Application of N-Boc-Protected Aminals as the Precursors of N-Boc-Protected Imines (Boc保護イミン前駆体としての Boc 保護アミナルの開発と合成反応への応用)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 丸 岡 啓 二 教 授 大 須 賀 篤 弘 教 授 時 任 宣 博 教 授

理 学 研 究 科

京都大学	博 士 （ 理 学 ）	氏名	百合野 大雅
論文題目	Development and Synthetic Application of <i>N</i> -Boc-Protected Aminals as the Precursors of <i>N</i> -Boc-Protected Imines (Boc 保護イミン前駆体としての Boc 保護アミナルの開発と合成反応への応用)		
(論文内容の要旨)			
Boc 保護イミンは、様々な求核剤に対して高い反応性を示すこと、また、これらイミンを用いた反応で得られる生成物の脱保護が容易であることから、種々のアミン合成に最も汎用される求電子剤である。しかし、多くの Boc 保護イミンは、その反応性の高さゆえ、合成や保存が困難であった。一方で、これら不安定な Boc 保護イミンを、より安定な前駆体から系中で発生させて求電子剤として用いる反応がこれまでに数多く開発されている。しかし、その置換基の一般性について、未だ制限があった。申請者は、広範な Boc 保護イミンを反応系中で生成する前駆体として Boc 保護アミナルを開発し、アミン合成に応用した。以下その詳細を述べる。 1. Boc 保護イミン前駆体としての Boc 保護アミナルの開発と合成反応への応用 申請者は、酸性条件下 Boc 保護イミンの等価体として利用できる新たな化合物として、Boc 保護アミナルの開発に成功した。これら Boc 保護アミナルは広範なアルデヒドから容易に調製が可能であり、単離精製も濾過のみと非常に簡便であった。また、これらアミナルは取り扱いが容易であり、酸触媒存在下、様々な求核剤と円滑に反応し、対応する Boc 保護イミンの前駆体として利用できることを明らかにした。 2. 3,3'位に置換基を有するビナフチル-2,2'-ビストリフルアミドの開発 光学活性 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンは重要な基本構造であるにもかかわらず、その 3,3'位への置換基の導入が困難であった。申請者は、ビナフチルジアミンの部分的還元、ハロゲン化、続く酸化的芳香化という極めて単純な方法で、ビナフチルジアミンの 3,3'位に変換の容易なハロゲンを導入した。また、このハロゲン部位を足がかりとして、実際に 3,3'位に新たな置換基を導入し、さらに無水トリフルオロメタンスルホン酸を作用させることで、対応するビナフチル-2,2'-ビストリフルアミドへと変換した。Boc 保護アミナルを用いた反応において、これらビストリフルアミドの触媒活性についての評価も行い、キラルブレンステッド酸触媒としての活性があることを明らかにした。 3. Boc 保護アルキニルイミン前駆体を用いた Mannich 型反応による四級不斉炭素の構築 プロパルギルイミンを求電子剤として用いた不斉反応においてプロキラル性を有する求核剤を用いると、複数の不斉炭素中心を有する光学活性プロパルギルアミンを合成できる。しかし、プロパルギルイミンの合成が困難であることから、その報告例はわずか 1 例に限られていた。申請者は、アルキニル基を置換基として有する Boc 保護アミナルと α 位に置換基を有する β-ケトエステルの不斉 Mannich 型反応により、高収率、高ジアステレオ、高エナンチオ選択的にプロパルギルアミンが得られることを見出した。本手法は、四級不斉炭素を含む連続した不斉中心を有するプロパルギルアミンを合成した、初めての例である。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、求電子剤として取り扱いの困難な Boc 保護イミンに着目し、それらを反応系中で発生できる新たな前駆体の開発に取り組んだ。その過程で、Boc 保護アミナールを独自に見出し、その効率的な合成法と、それを用いた Mannich 型反応の開発にそれぞれ成功した。

申請者はまず、アルデヒドとカルバミン酸 *t*-ブチルエステルを酸触媒存在下、無水酢酸中で攪拌するという極めて単純な操作により Boc 保護アミナールが合成できることを見出した。この手法は広範なアルデヒドに対して適用可能であり、得られた Boc 保護アミナールは取り扱いの容易な粉末として濾過のみで単離精製できる。このことから、本手法は実用面から見て極めて実施容易なものであると考えられる。また、従来法での合成例が存在しなかったアルキニル基を置換基として有する Boc 保護イミンについても、対応する Boc 保護アミナールが合成できることは特筆すべき点である。次に、これら Boc 保護アミナールと様々な求核剤との Mannich 型反応が酸触媒存在下進行することを見出している。また、酸触媒としてキラルリン酸触媒を用いることで、高エナンチオ選択的な Mannich 型反応の実現にも成功しており、酸触媒存在下、Boc 保護アミナールの有用性の高さが示されている。

次に、申請者は 3,3' 位に置換基を有するビナフチルジアミンの、簡便な合成法の開発に成功した。このような、3,3' 位に置換基を有するビナフチルジアミンは、金属錯体の配位子として、あるいは有機触媒として利用できることから、その有用性は明らかである。また、得られたビナフチルジアミンを対応するビストリフルアミドへと変換することで、ブレンステッド酸として作用する化合物の開発にも成功している。本学位論文においては、これらが触媒として極めて効果的に作用するような反応系の実現には至っていないものの、これらビストリフルアミドは、キラルブレンステッド酸触媒を用いた反応開発において重要な選択肢の一つとなりうるものである。

最後に、申請者は、特にアルキニル基を置換基として有する Boc 保護アミナールに注目し、キラルリン酸触媒を用いた高立体選択的なプロパルギルアミンの合成を実現している。これまで、光学活性プロパルギルアミンの合成では概ね末端アルキンのイミンに対する付加反応が採用されており、不斉炭素の構築はアミノ基の付け根の炭素原子においてのみであった。一方、本反応では、プロキラル性を有する α 置換 β -ケトエステルを求核剤として用いることで、高立体選択的に、連続する二つの不斉炭素中心を一挙に構築することに成功している。また、そのうち一方は、一般的に構築の困難な不斉四級炭素である。このようなプロパルギルアミンを合成した例はこれまでに存在せず、この手法でそれが初めて実現された。また生成物の変換を行うことで、アルキニル基を有する Boc 保護アミナールが、合成の困難な (*Z*)-アルケニル基やアルキル基を有する Boc 保護イミンの前駆体としても、間接的に利用できることを明らかにしており、これらアミナールの高い有用性が示されている。

本学位論文で示されている一連の方法論は、Boc 保護イミンを用いた反応において、学術性、及び、実用性の両面から見て、極めて重要なものであると考えられる。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 25 年 3 月 12 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。