

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	ソ ン ソ ナ 宋 先 和
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) Asymmetric construction of tetrasubstituted carbon center by amine organocatalysts (ア ミ ン 有 機 触 媒 を 用 い た 不 斉 四 置 換 炭 素 の 構 築)	
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	宋 先和
論文題目	Asymmetric construction of tetrasubstituted carbon center by amine organocatalysts (アミン有機触媒を用いた不斉四置換炭素の構築)		
(論文内容の要旨)			
ケチミンやケトンを求電子剤として用いた不斉反応は四置換炭素を構築する効率的な反応だと考えられる。しかし、これらはアルジミンやアルデヒドなどと比べ反応性が低いため、反応に求電子剤として用いることが困難であった。有機金属触媒を用いた幾つかの反応が報告されているが、二級アミン触媒を用いた反応では質範の適用範囲が狭く、報告例は限られていた。そこで、本申請者は反応性を高めた特殊なケチミンおよびケトンを合成し、二級アミン触媒を用いたマンニッヒ反応及びアルドール反応に適用することで、不斉四置換炭素を高い立体選択性で構築した。 本申請者はイミン炭素に電子吸引性の二種類のエステル基を導入し、また平面構造によって反応性を高めたケチミンを合成した。このケチミンの炭素は脱離可能な <i>o</i>-ヒドロキシフェニル基で保護されており、また反応性の異なる二種類のエステル基は選択的に変換が可能である。L-プロリン存在下でケチミンをアルデヒドと反応させたところ、反応は進行するものの生成物が不安定なため、単離後に得られる生成物はわずかだった。そこで、生成物を単離せずに還元することで、安定な γ-ラクトンに誘導することにした。得られた光学活性 γ-ラクトンは安定であり、シン体のみがほぼ完全なエナンチオ選択性で得られた。一方、当研究室で開発されたビフェニル型アミン有機触媒を用いたところ、光学的に純粋なアンチ体の生成物が得られた。得られた生成物は X 線結晶構造解析により、相対配置及び絶対配置が決められた。また、これらのマンニッヒ生成物は光学純度の失うことなく α-四置換アミンや、アミドおよびラクタムへと変換することができた。 一方アルドール反応は光学活性 β-ヒドロキシカルボニル化合物を与える重要な反応である。ケトンを求電子剤として用いたアルドール反応によって三級アルコールを構築できるが、アルデヒドに比べて反応性の低いケトンを利用するのは困難である。特に、アミン触媒によるアルデヒドを求核剤とする反応では、アルデヒドのホモアルドール反応が問題となってくる。そこで、本申請者はケトンの反応性を高めるため、立体的及び電子的性質の異なる二種類のエステル基で置換されたケトマロン酸エステルを考案し、合成を行ったところ、水化物の形で得られた。このケトマロン酸エステルを基質として用い、プロリン存在下でアルデヒドとアルドール反応を行ったところ、反応が高収率及び高いエナンチオ選択性で進行した。触媒をプロリン誘導体で変えたところ、ジアステレオ及びエナンチオ選択性が向上した。プロリン誘導体を用いた反応ではアンチ体のアルドール付加体が主生成物として得られた。得られたアルドール付加体を低温で還元することで、γ-ラクトンに変換することができた。また、ビフェニル型アミン有機触媒を用いることで、プロリン誘導体を用いたときとは逆のジアステレオマーであるシン体のアルドール付加体が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。生成物の相対配置及び絶対配置を決めるため、ビフェニル型アミン有機触媒によって得られた生成物を α-三級アミンに誘導し、立体化学が知られている α-三級アミンと旋光度を比較することで、本反応の生成物の立体化学が決められた。			

(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新たなケチミンとケトンのマンニッヒ反応及びアルドール反応を行い、高い立体選択性で α -三級アミンや三級アルコールの合成に成功している。

従来のケチミンとは異なる立体制御が可能で反応性の高い新たなケチミンを設計し、マンニッヒ反応に適応することでプロリンを触媒として用いた時はシン体の γ -ラク톤を、ビアリアル型アミン有機触媒を用いた時はアンチ体の γ -ラク톤を単一のジアステレオマーとして得られている。またこれらの γ -ラク톤はほぼ完全なエナンチオ選択性で得られている。この γ -ラク톤は光学純度の低下させることなく γ -ラクタムやアミド及び二級アミンなどの有用化合物へと変換も可能であることを明らかにした。

一方、アルドール反応においては立体的及び電子的に制御が可能なケトマロン酸エステルを新たなケトン求電子剤として合成し、プロリン誘導体を触媒として用いることでアンチ体のアルドール生成物を、ビフェニル型アミン有機触媒を用いることでシン体のアルドール生成物を得ることに成功した。得られた生成物は還元によって γ -ラク톤へと変換が可能であることを見出した。

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四置換炭素中心の構築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24年3月8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。