

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	くまの たけし 熊野 岳
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 号
学位授与の日付	平成 25 年 5 月 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
(学位論文題目) Enantioselective Synthesis of Cyclic α-Amino Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis (不斉相間移動触媒を用いた環状α-アミノ酸のエナンチオ選 択的合成)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 丸岡 啓二 教授 時任 宣博 教授 大須賀篤弘 教授

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	熊野 岳
論文題目	Enantioselective Synthesis of Cyclic α -Amino Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis (不斉相間移動触媒を用いた環状 α -アミノ酸のエナンチオ選択的合成)		
(論文内容の要旨) 環状骨格を有するアミノ酸は、新薬の創製、及び薬理活性の研究に有用であることが知られている。更に近年、不斉合成における有機触媒としての使用が広く検討されている。しかしながら、これまで報告されている環状アミノ酸の合成方法のほとんどは天然アミノ酸等を用いたキラルプール法や光学分割を用いた方法であり、触媒的不斉反応を用いた報告は数例に限られている。更に、環に複数置換基を有する環状アミノ酸誘導体の立体選択的合成方法についても報告例は少ないことから、現在、一般性が高く、かつ実践的な合成方法が望まれている。今回、申請者は相間移動触媒による不斉共役付加反応、及び不斉アルキル化反応を用いた合成ルートの検討を行い、環状に複数の置換基を有する環状アミノ酸誘導体のエナンチオ選択的、かつ立体選択的合成方法の開発に成功した。本合成手法について、概略を以下に述べる。 1. 相間移動触媒を用いた共役付加反応における塩化セシウムによる加速効果 本項では、環状アミノ酸合成検討の前段階の研究として、相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応の検討を行った。今回、申請者は反応促進効果を有する添加剤の検討を行い、塩化セシウムを触媒量用いることで、弱塩基を用いた場合にも相間移動触媒による共役付加反応が円滑に進行することを見出した。また、本手法は不斉合成反応にも適用することが可能であり、キラル相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応により、高エナンチオ選択的な光学活性グルタミン酸誘導体の合成に成功した。 2. 有機触媒を用いたピロリジン、ヘキサヒドロピロリジン、及びオクタヒドロインドリジン環構造のエナンチオ選択的ワンポット合成 本検討では、前項において見出したα, β-不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応によってグリシン誘導体のα位に不斉炭素を構築し、続く有機酸と還元剤を用いた分子内での還元的アミノ化反応によって立体選択的にピロリジン環、及びピロリジン環を含む二環性化合物をワンポットで合成できることを見出した。 3. 環状アミノ酸、及びアルカロイド誘導体の触媒的不斉合成: (+)-ジヒドロピニジン、セルフォテル合成への応用 前項においてピロリジン骨格を有する環状アミノ酸誘導体の簡便な合成方法の確立に成功したが、得られる環状アミノ酸は五員環化合物に限定され、六員環以上の環状アミノ酸合成への適用は困難であった。そこで、本項では相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応、その後の還元的アミノ化反応の検討を行った結果、ピペリジン、アゼパン骨格を有する環状アミノ酸誘導体を合成することに成功した。特に、ピペリジン誘導体に関しては、2、4、5、6位に立体選択的に置換基を導入することが可能であり、本手法を用いることによりNMDA受容体のアンタゴニストの候補化合物であるセルフォテルを簡便に合成することに成功した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、キラル相間移動触媒による不斉反応を利用した、高立体選択的な環状 α -アミノ酸合成法の開発に成功した。本手法は効率的に様々な環状アミノ酸誘導体を高立体選択的に合成できることから、今後幅広い適用用途が期待できる画期的な成果である。

1. 相間移動触媒を用いた共役付加反応における塩化セシウムによる加速効果

申請者は、共役付加反応において触媒量の塩化セシウムを添加することにより著しく反応速度が向上することを見出した。また、同効果はキラル相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応にも適用可能であることを見出し、グルタミン酸誘導体の高エナンチオ選択的合成法への展開に成功した。本手法は、反応性と選択性の両立が困難とされていた不斉共役付加反応開発において価値のある知見と言える。

2. 有機触媒を用いたピロリジン、ヘキサヒドロピロリジン、及びオクタヒドロインドリジン環構造のエナンチオ選択的ワンポット合成

申請者は、キラル相間移動触媒を用いた不斉共役付加反応と、続く還元的アミノ化反応を組み合わせたワンポット型反応によるピロリジン誘導体の高立体選択的な合成方法の開発に成功した。また、多くのアルカロイドの主骨格であるヘキサヒドロピロリジン等の二環性化合物合成への展開にも成功した。

3. 環状アミノ酸、及びアルカロイド誘導体の触媒的不斉合成：(+)-ジヒドロピニジン、セルフォテル合成への応用

申請者は、キラル相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応と、続く還元的アミノ化反応を組み合わせたピペリジン誘導体、及びアゼパン誘導体の高立体選択的な合成方法の開発に成功した。また、本手法は環状に複数の不斉点を有するピペリジン誘導体の高立体選択的な合成にも展開可能であり、医薬品候補化合物セルフォテルの短工程合成にも成功した。

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の結果合格と認めた。

要旨公開可能日： 年 月 日以降