

氏 名	とく だ おさむ 徳 田 修
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1488 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 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	Studies on Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reaction (有機触媒を用いた直截的不斉アルドール反応に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
教 授 丸 岡 啓 二 教 授 林 民 生 教 授 大 須 賀 篤 弘

論 文 内 容 の 要 旨

触媒的不斉アルドール反応は炭素-炭素結合形成反応の一つとして有機合成化学上最も重要な反応の一つであり、現在も幅広く用いられている。なかでも活性化した基質の調製を必要としない直截的アルドール反応は、原子効率の観点からもきわめて有用な反応であり、高い活性と選択性を兼ね備えた直截的不斉アルドール反応の触媒開発が精力的に行われてきた。近年、天然のアミノ酸であるプロリンのような分子内に金属を有さない低分子化合物が直截的不斉アルドール反応を触媒することが報告されたのを契機にこの分野の研究はさらに加速され、有機触媒を用いた直截的不斉アルドール反応に関する研究が数多く報告されてきているが、触媒量の低減、基質適用範囲の拡大など、更なる改善が必要とされている。このような背景の下、申請者は、まず、より高活性な触媒開発を目的として研究を行い、プロリンとは全く異なる構造を持つ軸不斉アミノ酸を開発し、直截的不斉アルドール反応へ適用することに成功した。さらに、代表的な有機触媒であるプロリンを用いた直截的不斉アルドール反応の基質適用範囲の探索を行い、フェニルグリオキシル酸エチルのようなケトンアクセプターとして行った場合にもプロリン触媒条件下、直截的不斉アルドール反応が高収率・高立体選択的に進行することを見出し、簡便な不斉四置換炭素構築法の開発に成功した。

1. 軸不斉を有するアミノ酸の合成及び直截的不斉アルドール反応への適用

プロリンと異なる構造としてビナフチル骨格に着目し、ビナフチル骨格を有する軸不斉アミノ酸を合成した。このアミノ酸を電子吸引基を有する芳香族アルデヒドとアセトンとの直截的不斉アルドール反応に適用したところ、高収率・高立体選択的に反応が進行することが明らかとなった。さらに、種々のケトンを用いた検討を行い、本触媒の基質適用範囲を明らかにした。

また、ビナフチル骨格を有するアミノ酸触媒はプロリンと比較して低触媒量（5-10mol%）で良好な結果を与えたが、実用的な観点からは更なる低減が必要であると考え、さらに高活性な触媒開発を行った。電子供与基により多置換されたビフェニル骨格を有する軸不斉アミノ酸を合成し、電子吸引基を有する芳香族アルデヒドとアセトンとの直截的不斉アルドール反応に適用したところ、アセトンを基質及び溶媒として用いた場合に極めて少ない触媒量（0.1mol%）でもビナフチル骨格を有するアミノ酸触媒と収率及び立体選択性において同程度の結果を与えることを見出した。

2. プロリンを触媒とした新規不斉四置換炭素構築法の開発

有機触媒による直截的不斉アルドール反応において用いられているアクセプターは、反応性の問題から、ほとんどアルデヒドに限定されていた。今回、フェニルグリオキシル酸エチルのようなケトンアクセプターとして用いることにより、シクロヘキサノンとの直截的不斉アルドール反応が、プロリン触媒下、高収率・高立体選択的に進行することを見出し、新規不斉四置換炭素構築法を開発した。さらに、本反応を鍵反応とし、頻尿治療薬のキラルスイッチ候補化合物である (S)-Oxybutynin の重要中間体の合成も達成した。

論文審査の結果の要旨

1. 軸不斉を有するアミノ酸の合成及び直截的不斉アルドール反応への適用に関して

申請者は、直截的不斉アルドール反応の代表的な有機触媒であるプロリンの抱える、触媒量の低減、基質適用範囲の拡大など、改善が必要とされている問題点を解決することを目的として、より高活性な触媒開発を目的として研究を行い、プロリンとは全く異なる構造をもつ、ピナフチル骨格を有する新規な軸不斉アミノ酸を開発した。また、このアミノ酸をプロリンでは満足のいく結果が得られていなかった、電子吸引基を有する芳香族アルデヒドとアセトンとの直截的不斉アルドール反応に適用することにより、高収率・高立体選択的に反応が進行することを見出すとともに、その触媒量を5 mol%まで低減可能であることも見出した。また、その他種々のケトンを用いた検討も行い、本触媒の基質適用範囲も明らかにした。

さらに、申請者は、ピナフチル骨格を有するアミノ酸は、プロリンと比較して低触媒量（5-10mol%）で良好な結果を与えたが、実用的な観点からは更なる触媒量の低減が必要であると考え、より高活性な触媒開発を行った。その結果として、電子供与基により多置換されたビフェニル骨格を有する軸不斉アミノ酸を開発した。このビフェニル骨格を有するアミノ酸を電子吸引基を有する芳香族アルデヒドとアセトンとの直截的不斉アルドール反応に適用することにより、アセトンを基質及び溶媒として用いた場合に極めて少ない触媒量（0.1mol%）でも高収率及び高立体選択的に反応が進行することを見出し、ピナフチル骨格を有するアミノ酸よりもさらに高活性な有機触媒の開発に成功した。

2. プロリンを触媒とした新規不斉四置換炭素構築法の開発

有機触媒による直截的不斉アルドール反応において用いられているアクセプターは、反応性の問題から、ほとんどアルデヒドに限定されていたが、申請者は簡便な不斉四置換炭素構築法の開発を目的として、ケトンアクセプターとして利用することを試みた。その結果、フェニルグリオキシル酸エチルのようなケトンアクセプターとして用いることにより、シクロヘキサノンとの直截的不斉アルドール反応がプロリン触媒下、高収率・高立体選択的に進行することを見出し、新規不斉四置換炭素構築法の開発に成功した。さらに、本反応を鍵反応とし、頻尿治療薬のキラルスイッチ候補化合物である(S)-Oxybutyninの重要中間体の効率的な合成法を開発した。

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、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。