

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	白水 文貴			
論文題目	Development of Asymmetric Michael Additions of Aldehydes to Reactive Acrylates Using Axially Chiral Secondary Amino Diol Catalysts (軸不斉二級アミノアルコール触媒を用いるアルデヒドの活性アクリル酸エステルへの不斉マイケル付加反応の開発)					
(論文内容の要旨)						
マイケル付加反応は、穏和な条件下、炭素-炭素結合を形成することができる、有機合成上重要な反応であり、近年も盛んに研究が行われている。二級アミン触媒を用いる、アルデヒドの立体選択的なマイケル付加反応も、ニトロオレフィンやビニルケトンに代表される、様々な電子不足オレフィンを用いる反応が報告されているが、最も単純な構造で、入手も容易なアクリル酸エステルやアクリロニトリルを用いた反応は報告されていなかった。その原因として、ニトロオレフィンやビニルケトンと比較して、これらの化合物の反応性が、低いためであると考えられる。そこで申請者は、反応性の高いアクリル酸エステルおよびその等価体として、アクリル酸ポルフルオロアルキルと、メチレンマロン酸ジエステルに注目したが、これらの化合物は二級アミン触媒が直接 1,4-あるいは 1,2-付加し、失活してしまう可能性が考えられる。そこで二級アミン触媒の窒素原子周りに嵩高い置換基を導入し、二級アミン触媒の失活を抑制するとともに、触媒に導入したヒドロキシル基による、水素結合を介した活性化により、目的とするマイケル付加反応を進行させることができるのではないかと考えた。その結果、ビフェニル骨格を有した新規軸不斉二級アミノアルコールを触媒として用いることで、これまで困難であったアクリル酸エステル及びその等価体へのマイケル付加反応を、高い立体選択性で進行させることに成功した。以下、その概略について述べる。 1. ビフェニル骨格を有する二級アミン触媒によるメチレンマロン酸ジ <i>t</i>-ブチルへの不斉マイケル付加反応の開発 申請者は、アクリル酸エステルの等価体として、メチレンマロン酸ジ <i>t</i>-ブチルに注目し、ビフェニル骨格を有する二級アミノアルコール触媒を用いて反応を行ったところ、マイケル付加反応が円滑に進行し、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的生成物が得られることを見出した。また、マイケル付加生成物を様々な合成素子へと変換し、有機合成における本反応の有用性を示した。さらに、本反応を用いた生理活性物質の合成も検討し、pelitrexol の形式的全合成を達成した。 2. ビフェニル骨格を有する二級アミン触媒によるアクリル酸ヘキサフルオロイソプロピルへの不斉マイケル付加反応の開発 申請者は上述の研究に引き続き、活性化されたアクリル酸エステルとして、アクリル酸ヘキサフルオロイソプロピルに注目し、ビフェニル骨格を有する二級アミノアルコール触媒を用いた反応に適用したところ、マイケル付加反応が円滑に進行し、目的生成物が高エナンチオ選択的に得られることを見出した。マイケル付加生成物は様々な合成素子へと変換可能であり、本反応の有用性が示された。また、ピロリジン骨格を有する二級アミンとの触媒能の比較を行い、今回開発したビフェニル骨格を有する二級アミノアルコールの有する高い触媒能を明らかにした。						

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、従来の二級アミン触媒では実現が困難であった反応系の開発を目指し、ビフェニル構造を基本骨格とした、より高度に設計された光学活性二級アミンの開発を行った。その結果、エナミンを形成するための二級アミン部位、求電子剤の活性化基、最適な不斉環境を構築するための嵩高い置換基の三成分が触媒分子内で共同的に機能する、次世代型の新規軸不斉二級アミンの開発に成功した。また、本触媒を用いることにより、これまで報告例のない、アクリル酸エステル及びその等価体を用いる、アルデヒドの直截的マイケル付加反応を高い立体選択性で進行させることに成功した。

第二章では、申請者は、ビフェニル骨格を有する新規二級アミノアルコールをデザインおよび合成し、アクリル酸エステル等価体である、メチレンマロン酸ジ-*tert*-ブチルとアルデヒドとのマイケル付加反応に触媒として用いることにより、不斉マイケル付加反応を円滑に進行させ、高い立体選択性を得ることに成功した。本反応は様々な置換基を有するアルデヒドに適用できる、基質一般性の高い反応であることが示されている。また生成物は、アルデヒド部位とマロン酸ジエステル部位を有していることから、様々な変換反応が可能であり、エナンチオマー過剰率を低下させることなく、多様な合成素子へと変換することが可能であることが示されている。さらに、生理活性物質の全合成にも応用し、pelitrexol の効率的な合成法の開発に成功している。以上のことから、本反応はアクリル酸エステル等価体を用いる、アルデヒドのマイケル付加反応として初めての報告であるとともに、様々なキラルな合成素子を得ることができる手法として、有機合成上非常に高い価値を有する。

第三章では、活性なアクリル酸エステルとして、アクリル酸ヘキサフルオロイソプロピルに注目し、二級アミノアルコール触媒を用いる、アルデヒドのマイケル付加反応を行い、高立体選択的にマイケル付加生成物を得ることに成功した。本反応は様々なアルデヒドに適用できる、基質一般性の高い反応であり、生成物の様々な変換反応が可能であることが示されている。そのため本反応は、アクリル酸エステルを用いるアルデヒドのマイケル付加反応を初めて達成した反応であるとともに、様々なキラルな合成素子を得る手法として、有機合成上非常に高い価値を有する。また、ビフェニル骨格を有する二級アミノアルコールとピロリジン骨格を有する二級アミンの触媒能の比較を行い、二級アミノアルコールの本反応における触媒活性の高さが示されている。二級アミノアルコールは、ピロリジン骨格を有する二級アミンより窒素原子の求核性が低いために、触媒活性は低いと考えられていたが、基質を選別する反応空間の構築と、適切な位置への活性化基の導入により、高い触媒活性を獲得することができたと考えられる。これは新規有機分子触媒を開発する際に有用な、非常に興味深い知見である。

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 25 年 1 月 15 日に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。