

学 位 審 査 報 告 書

(ふりがな) 氏 名	きむら ひでのり 木村 英憲
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 24 年 3 月 26 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) Development of Axially Chiral Dicarboxylic Acid-Catalyzed Asymmetric Transformations (軸不斉ジカルボン酸触媒を用いた触媒的不斉合成法の開発)	
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

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	木村 英憲
論文題目	Development of Axially Chiral Dicarboxylic Acid-Catalyzed Asymmetric Transformations (軸不斉ジカルボン酸触媒を用いた触媒的不斉合成法の開発)		
(論文内容の要旨)			
キラルブレンステッド酸触媒反応は、有機分子触媒の発展とともに、10 数年前から急速に成長した研究分野で、優れた操作性、低環境負荷およびルイス酸触媒と異なる独自の反応性などの特徴を有することから、近年、不斉合成の分野において急速に発展を遂げている研究領域の一つとなっている。これまでキラルリン酸触媒など酸性度が強い触媒の開発が行われる中、申請者の研究室においては、それらよりも少し穏和な酸性度を有する軸不斉ジカルボン酸触媒の開発を行い、その結果、本触媒が独自の反応性や不斉環境を有することを見出した。申請者は、本触媒の性質についてさらに理解を深め、その特徴を活かした新規な触媒的不斉合成法の開発を行なった。以下にその概略を示す。			
1. 軸不斉ジカルボン酸の合成応用と構造の解明：(ジアゾメチル) スルホンを用いた不斉 Mannich 型反応			
2007 年に開発された軸不斉ジカルボン酸触媒を用いる N-Boc イミンとジアゾ酢酸エステルの不斉 Mannich 型反応において、新たな求核剤として (ジアゾメチル) スルホンが適用可能であることを見出し、合成上有用な β-アミノスルホンの高立体選択的合成法の開発に成功した。さらに、軸不斉ジカルボン酸の X 線結晶構造解析を実施し、二つのカルボキシル基の分子内水素結合によるビナフチル骨格の二面角が大きく広がっていることなど独自の不斉環境を構築していることを明らかにした。			
2. Strecker 反応代替法として機能する不斉イミノアザエナミン反応／酸化反応			
申請者は、不斉イミノアザエナミン反応において、軸不斉ジカルボン酸触媒がキラルリン酸触媒やキラルビナフトール触媒と比較して最も高い立体選択性および基質一般性を示すという特徴を活かし、本反応と酸化処理を組み合わせることで、不斉 Strecker 反応の代替法として機能するワンポット法の開発に成功した。さらに本反応系がスケールアップも可能で、極めて少量の触媒量 (0.1mol%) でも有効に機能することを明らかにした。			
3. ビニロガスアザエナミンを用いたイミンの形式的な不斉アルケニル化			
申請者は、α,β-不飽和アルデヒドを極性転換した化学種であるビニロガスアザエナミンを初めて触媒的不斉合成法に適用し、複雑な構造を有する光学活性アリルアミン類の合成を可能にしよう、軸不斉ジカルボン酸触媒を用いるイミンへの形式的な不斉アルケニル化反応の開発に成功した。			
4. 軸不斉ジカルボン酸触媒を用いた非環状アゾメチンイミンの発生とその利用			
非環状アゾメチンイミンは、一般性の高い化学種として、有機合成手法への適用が期待されるが、通常は不安定で、水和によりアミナールへと変換され易いためほとんど用いられなかった。申請者は、こうした不安定なアゾメチンイミンが、イミニウム塩を形成している場合、水存在下でも安定に存在することに着目し、軸不斉ジカルボン酸触媒存在下アルデヒドとヒドラジンの縮合によって不安定な非環状アゾメチンイミンを塩として発生させ、さらに求核剤を作用させることで立体選択的に求核付加が進行することを明らかにした。そして、検討の結果、非環状アゾメチンイミンを用いた触媒的不斉合成法の開発に初めて成功した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、軸不斉ジカルボン酸触媒の独自の性質の解明を図り、またその性質を有効に利用した触媒的不斉合成法の開発に成功した。

1. 軸不斉ジカルボン酸の合成応用と構造の解明：(ジアゾメチル) スルホンを用いた不斉 Mannich 型反応

N-Boc イミンとジアゾ酢酸エステルの不斉 Mannich 型反応は、副生物の生成を抑えられる点で軸不斉ジカルボン酸触媒の適用が最も優れている。申請者は、この性質を活かすことで新たに(ジアゾメチル) スルホンを求核種として適用可能であることを見出し、合成上有用な β -アミノスルホンの高立体選択的合成法への展開に成功した。さらに X 線結晶構造解析によって、本触媒の独自の不斉環境を明らかにした点は、今後の本触媒を用いる不斉反応開発において価値のある知見と言える。

2. Strecker 反応代替法として機能する不斉イミノアザエナミン反応／酸化反応

不斉イミノアザエナミン反応とその反応生成物のアザエナミン部位の酸化的処理を組み合わせたワンポット型反応の開発に成功し、毒性の高いシアニド源を用いることなく高立体選択的に Strecker 型生成物の合成が可能となった。さらにスケールアップや触媒量の大幅な低減が可能であることを明らかにし、軸不斉ジカルボン酸触媒を利用した実用性の高い不斉合成手法への展開を実現した。

3. ビニロガスアザエナミンを用いたイミンの形式的な不斉アルケニル化

申請者は、ビニロガスアザエナミンを用いる触媒的不斉合成法の開発に初めて成功し、軸不斉ジカルボン酸触媒の汎用性の拡大に成功した。また、ビニロガスアザエナミンへの置換基導入による求核付加の反応性および位置選択性の違いを検証することで、ビニロガスアザエナミンの新規なアルケニル種求核剤としての興味深い性質を明らかにした。

4. 軸不斉ジカルボン酸触媒を用いた非環状アゾメチンイミンの発生とその利用

申請者はキラルブレンステッド酸を用いることで、反応系中に非環状アゾメチンイミンを発生させ、それを不斉求核付加反応の求電子剤として利用するという革新的なコンセプトを打ち出し、非環状アゾメチンイミンを用いる触媒的不斉合成法の開発に初めて成功した。さらに本反応系において、アゾメチンイミンの異性化に由来した副生物が生成しうるが、ビナフチル骨格の 3,3' 位にシリル基を導入した軸不斉ジカルボン酸触媒を用いた場合、その生成を抑えられることを示し、軸不斉ジカルボン酸触媒が有する独自の不斉環境を活かした新規求電子剤の開発に成功した。今後幅広い反応開発が期待できる画期的な成果である。

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 1 月 17 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。

学識確認のための試問の結果

氏 名 木村 英憲

(試問の科目・方法・判定)

	(科 目)	(方 法)	(判 定)	(備 考)
<u>専 攻 学 術</u>	有機合成化学	口頭	合格	
	有機金属化学	口頭	合格	
<u>外 国 語</u>	英語	筆答	合格	

(試問の結果の要旨)

上記のとおり、専攻学術および外国語の学力に関する試問の結果、本学大学院博士後期課程を修了した者と同等以上の学力を有することを確認した。

試問担当者氏名

氏 名 丸岡 啓二

氏 名 林 民生

氏 名 大須賀 篤弘

氏 名 加納 太一

氏 名 白川 英二