

氏名（本籍）	中島 康介（和歌山県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第366号
学位授与年月日	平成28年9月20日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	新規水素結合供与型有機分子触媒の開発と不斉反応への適用に関する研究
論文審査委員	主査 永澤 秀子 副査 宇野 文二 副査 大山 雅義

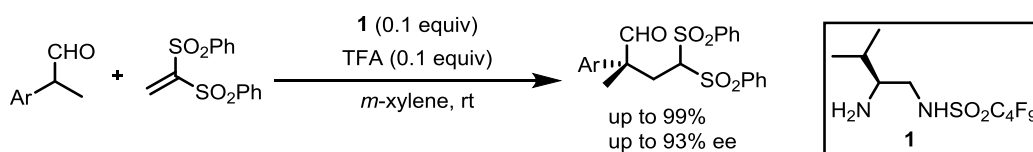
論文内容の要旨

近年、環境保護の重要性が地球規模で認識されつつある。有機化学の分野においても、環境に優しい化学、つまりグリーンケミストリーが注目されている。有機触媒は金属触媒に比べて一般に毒性が低いことから、金属触媒の代替となり得る有機触媒を用いる不斉反応は、環境負荷低減型反応として近年注目を集めている。

申請者は天然アミノ酸である L-valine から誘導したスルホンアミド型有機触媒の不斉反応への適用と、新規な水素結合供与型有機触媒であるジアミノメチレンマロノニトリル (DMM)触媒、さらにより強力な水素結合供与能を有することを期待して合成したジアミノメチレンインデンジオン (DMI)触媒の開発と不斉反応への適用を検討した。

1. スルホンアミド型有機触媒を用いたビニルスルホンと α 位分岐アルデヒドの不斉共役付加反応

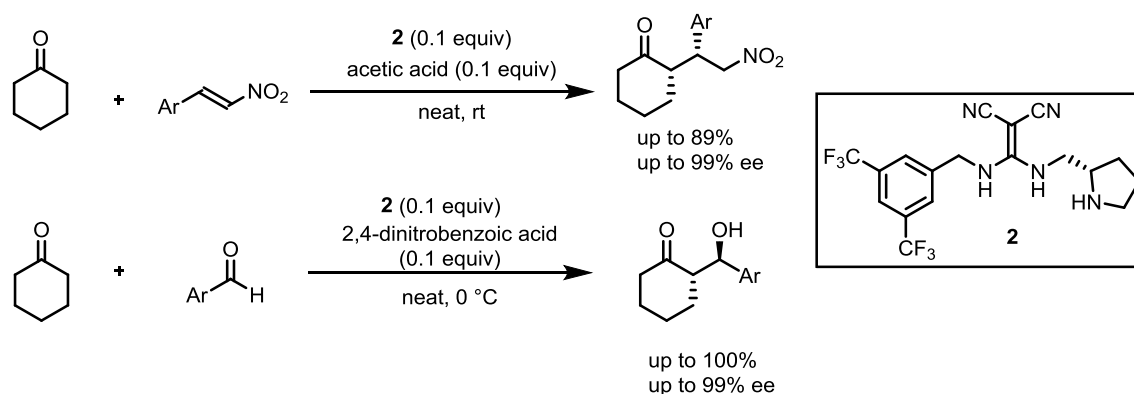
第四級不斉中心、特にすべての結合が炭素-炭素結合で構築された不斉中心の構築は一般に困難で、過酷な反応条件を必要とすることが多いことから、より緩和な反応条件下での効率的な新規不斉四級炭素構築法の開発が求められている。申請者は L-valine から誘導したスルホンアミド型有機触媒 **1** を用いて、 α 位分岐アルデヒドと 1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene の不斉共役付加反応による不斉四級炭素の構築に成功した (Scheme 1)。



2. ピロリジン-ジアミノメチレンマロノニトリル有機触媒を用いた不斉共役付加反応と

直接的不斉アルドール反応

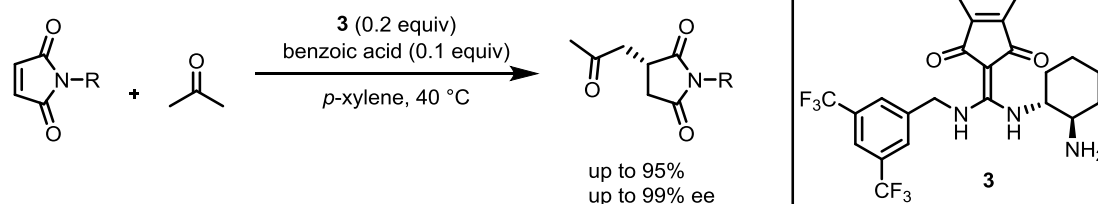
申請者は、これまでにチオウレア骨格やスクアラミド骨格に代わる新規な水素結合供与部位として、DMM 骨格を用いた有機触媒の開発および不斉反応への適用研究に携わってきた。そこで、DMM 骨格の更なる適用拡大と水素結合供与ユニットとしての有用性を実証するために、不斉源としてL-プロリン誘導体を利用した有機触媒 **2** を開発し、ニトロアルケンとカルボニル化合物の不斉共役付加反応、さらに芳香族アルデヒドとカルボニル化合物の直接的不斉アルドール反応に適用した (Scheme 2)。



Scheme 2

3. ジアミノメチレンインデンジオン有機触媒を用いたマレイミドへのカルボニル化合物の不斉共役付加反応

キラルなスクシンイミド骨格は天然物や医薬品候補化合物の中心骨格として構造中に散見される。有機触媒を用いたマレイミドへの不斉共役付加反応は、アルデヒドをマイケルドナーとして多数報告されているが、アセトンやシクロヘキサノンのような単純なケトンを用いた成功例は、現在までに三例しか報告されていない。このような背景から、申請者はDMI 有機触媒 **3** を開発し、*N*-フェニルマレイミド類とカルボニル化合物の不斉共役付加反応へ適用した (Scheme 3)。



Scheme 3

4. 総括

以上のように、申請者は水素結合供与型有機分子触媒 **1**, **2**, **3** を用いて、種々の不斉反応への適用に成功した。本研究により、有機触媒 **1** を用いた不斉四級炭素の構築に成功し、新規な水素結合供与ユニットである DMM 骨格, DMI 骨格の有用性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は、環境負荷の低い合成手法として注目される有機触媒を用いた4種類の新規な不斉反応の開発に関するものである。まず、L-valine から誘導したスルホンアミド型有機触媒をビニルスルホンと α 位分岐アルデヒド類との高立体選択的な不斉マイケル付加反応へ適用し、合成が困難な四級不斉炭素を効率的に構築することに成功した。次いで、新規なジアミノメチレンマロノニトリル型有機触媒を開発し、ニトロオレフィンとケトンの不斉マイケル付加反応、および芳香族アルデヒドとケトンの不斉アルドール付加反応へ適用し、2つの不斉中心を効率良く構築することに成功した。さらに、より強力な水素結合供与能を有するジアミノメチレンインデンジオン型有機触媒を開発し、成功例の極めて少ないアセトンとマレイミドとの不斉共役付加反応に適用し、薬学上重要なキラルなスクシンイミド骨格を効率的に構築することに成功した。これらの反応はいずれも、高い立体選択性と収率、優れた基質適用性を有し、有機合成上有用な反応と言える。このように本論文は、立体選択的な炭素-炭素結合形成に有用な有機触媒開発とその立体制御に関する種々の化学的な新知見を含むものであり、創薬化学、薬学研究に資する成果と言える。よって、博士（薬学）の学位論文として十分な価値を有していると判断する。