

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 12282 号
------	---------------

氏 名 山川 勝也

論文題目

Enantioselective Cyanation of Ketones and α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxides

(キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いるケトン及び α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノ化反応)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫

論文審査の結果の要旨

山川勝也君提出の論文「Enantioselective Cyanation of Ketones and α, β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxides (キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いるケトン及び α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノ化反応)」は、カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノ化反応に有効な新規キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒の開発と反応機構の解明、および生物活性物質の合成への応用について論じている。各章の概要は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景となる光学活性 α -シアノヒドリンの有用性、およびその合成に用いられる従来の触媒システムの特徴、新規触媒の設計について紹介されている。カルボニル化合物のエナンチオ選択的シアノ化反応で得られる光学活性 α -シアノヒドリンは、シアノ基をカルボン酸やエステル、アミド、アミンなどに容易に変換できるため、合成化学上重要な化合物である。これまでに、ケトンのエナンチオ選択的シアノ化反応に有効ないくつかの触媒が開発されているが、基質適応範囲や反応時間、スケールアップの点で開発の余地が未だに残っていた。このような背景のもと、リチウム(I)塩に由来する高活性5配位シリカートを経由するケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応に有効な新規Lewis酸-Lewis塩基複合型キラルリチウム(I)塩触媒の開発を研究目的として紹介している。また、新規触媒の設計では、アルデヒドと一部のケトンに有効であった第1世代及び第2世代触媒をもとづく第3世代のキラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒の設計経緯や特徴、シンプルで両エナンチオマーが安価に入手容易なビナフトール誘導体からの3ステップでの合成法を示している。

第2章では、キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いるケトンのエナンチオ選択的シアノシリル化反応について記述した。最初に、水や反応剤などの添加量の検討、反応条件の最適化について示し、水とトリメチルシリルシアニド、リチウムシアニドが重要な反応剤であることを見出した。また、本触媒を用いることで幅広い基質に対して短時間(2~9時間)での高収率、高エナンチオ選択的な光学活性 α -シアノヒドリンの合成法や基質適応範囲、最高30グラムスケールでの適用例について紹介されている。さらに、得られた光学活性 α -シアノヒドリンから(+)-13-hydroxyisocyclocelabenzineの鍵中間体を光学的に純粋に得る手法を開発し、世界で初めての触媒的不斉合成法を示している。最後に、ESI-MS分析やNMR実験、コントロール実験などから本触媒システムの詳細な反応機構の解明について記述されている。これらの実験結果から、水によるリチウム触媒のモノマー制御とトリメチルシリルシアニドとリチウムシアニドから調製される5配位シリカートが触媒活性種であることを見出している。

第3章では、 α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的1,4-シアノ化反応で得られる光学活性 β -シアノカルボニル化合物の有用性と α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的1,4-シアノ化反応の開発について記述されている。 α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的1,4-シアノ化反応によって得られる光学活性 β -シアノカルボニル化合物は、 γ -アミノ酪酸(GABA)を含む様々な天然物や医薬品の重要な合成鍵中間体である。しかし、 α, β -不飽和カルボニル化合物はケトンと同様に反応性が低い上、配位点であるカルボニル基から遠隔の β 位でのエナンチオ面認識が困難なため、 α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的1,4-シアノ化反応の開発例は未だ限られていた。このような背景のもと、第2章で開発した高活性5配位シリカートの生成を経由するキラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いた α, β -不飽和カルボニル化合物のエナンチオ選択的1,4-シアノ化反応の開発経緯について紹介されている。最初は、反応条件の最適化について述べられており、その後、キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒を用いた高収率、高エナンチオ選択的な光学活性 β -シアノカルボニル化合物の合成成功例について紹介されている。また、反応機構を考察するためのコントロール実験なども示されている。さらに、得られた光学活性 β -シアノカルボニル化合物を変換し、キラルコハク酸ジエステルやParaconic acid、Baclofen、Pregabalinなどの生物活性物質への合成についても紹介されている。

以上のように、本論文は新規Lewis酸-Lewis塩基複合型キラルリチウム(I)ホスホリルフェノキシド触媒の設計と5配位シリカートの生成を経由することで、これまでの課題を解決している。本研究によりシアノ化反応の高効率な新規触媒システムを構築した上、基質適応範囲や反応時間の短縮、グラムスケールでの適用など実用性が大きく改善するなど重要な成果が述べられている。以上より、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できることから本論文の提出者である山川勝也君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資格があると判断した。