Title	Asymmetric Synthesis of -lactams through Copper-Catalyzed Alkyne-Nitrone Coupling [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	高山, ゆりえ
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第12918号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/67460
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Туре	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yurie_Takayama_review.pdf (審査の要旨)



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(理学) 氏名 高山 ゆりえ

宝查 教授 鈴木 孝紀 審查担当者 副查 教授 伊藤 肇 副查 教授 谷野 圭持 副查 教授 澤村 正也

学位論文題名

Asymmetric Synthesis of β -lactams through Copper-Catalyzed Alkyne-Nitrone Coupling (銅触媒によるアルキン-ニトロンカップリング反応を用いた β -ラクタム不斉合成)

精密有機合成化学において、単純な分子を出発原料として、医薬品などの複雑な化合物を一挙に構築する分子変換手法は、共通の中心骨格を有する多様なライブラリーを供給でき、かつ省エネルギーゆえに魅力的である。中でも末端アルキンは入手容易であり、炭素―炭素三重結合やその他の炭素源としての利用が活発に研究されている。末端アルキンは比較的酸性度の高い炭素―水素結合を有しているため、金属存在下において脱プロトン化を経て金属アセチリドを生じることがよく知られている。金属アセチリドは炭素求核剤あるいは求双極子剤として働いて、様々なプロキラル不飽和化合物と反応し、不斉炭素中心を導入することができる。そこで、申請者は原子効率の高い理想的な反応の開発として、系中で触媒的に金属アセチリド種を発生させ、立体選択的アルキニル化あるいはその他の炭素―炭素結合形成反応を行うことを目指した。本論文は、遷移金属触媒による末端アルキンの不斉官能基化法に関する背景について述べた緒言と、本研究の成果を記した二つの章から構成される。

著者は、末端アルキンを直接利用した反応として、銅触媒アルキン-ニトロンカップリング反応による光学活性 β -ラクタムの合成法に着目した。本反応は約四十年前に衣笠らによって発見されて以来、いくつかの研究グループによって触媒的合成ならびにその不斉化が達成されたものの、依然として課題が残っている。その一つは脂肪族アセチレンの利用である。環上 3 位にキラルなアルキル側鎖を有する β -ラクタムはコレステロール吸収阻害活性を示す医薬品などに見られる重要な骨格だが、その触媒的合成法は確立されていない。不斉衣笠反応においても、これまで脂肪族アセチレンを反応に用いた報告はわずか二例に限られており、エナンチオ選択性の発現も中程度にとどまっていた。

一方で澤村らは以前に、銅触媒および光学活性ヒドロキシアミノホスフィン配位子が、アルデヒド類のアルキニル化反応において協同的に基質を活性化し、効率的に不斉反応場を構築することを見出している。そこで、末端アルキンとニトロンとの反応においても同様に、協同的触媒作用によるエナンチオ制御が働くことを期待した。

上述の背景のもと種々検討したところ、10 mol 本反応系に関する DFT 計算の結果から、末端アルキン-ニトロン間の炭素 \neg -炭素結合形成段階において、ヒドロキシアミノホスフィン配位子に含まれる水酸基、およびピロリジン環上 3 位の C(sp3)-H 結合の水素原子と、ニトロン基質の間に 2 点の水素結合の形成が推測された。これは以前に報告された特徴と一致するものであり、本触媒系においても多点水素結合を介するエナンチオ選択的な基質活性化機構の存在が明らかとなった。

これを要するに、著者は有機合成における触媒設計の新しい指針を示すとともに有機合成における 新たな概念を提供する画期的な成果をあげたものであり、有機合成化学、有機金属化学のみならず錯 体化学を含む広い分野に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。