

博士論文審査要旨

論文審査担当者

主査	明星大学	教授	町並	智也
副査	明星大学	教授	松本	一嗣
副査	明星大学	教授	田代	充
副査	慶應義塾大学	教授	西山	繁

申請者氏名 三浦 大介

論文題目 Application of asymmetric aqueous aldol reaction using water-compatible organocatalysts: Stereoselective synthesis of carbohydrates and spiroacetals

(水に適合する有機触媒を用いた水溶液中の不斉アルドール反応の応用：糖質及びスピロアセタール類の立体選択的合成)

(論文審査の結果の内容)

本論文は、Introduction の後、各章に分けた本論、Chapter 1. Synthesis of prolinamido-glycoside catalysts, Chapter 2. Synthesis of carbohydrates from aldehyde-sugar, Chapter 3. Stereoselective tandem aldol-aldol reaction, Chapter 4. Enantiospecific synthesis of spiroacetals, Conclusion、そして Experimentals より構成されている。

Introduction に本研究の背景、プロリン型触媒による不斉アルドール反応の研究の流れが、文献の確かな引用を基に概論されており、その中でプロリナミド糖触媒を適用して本研究を進めるに至った経緯と、本研究の概要が述べられている。

Chapter 1. 「プロリナミド糖触媒の合成」には、従来のプロリン型触媒とは一線を画して、水溶液中の不斉反応に適合する有機触媒として開発されたプロリナミド糖触媒の改良合成法が記述されている。また、合成された *re*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドと *si*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドそれぞれについて、立体配座の解析に基づく、

不斉触媒機能の立体化学の考察が述べられている。

Chapter 2. 「アルデヒド糖から炭水化物類の合成」に、プロリナミド糖触媒を適用したケトン類とアルドースとの水溶液中の不斉アルドール反応により、稀少糖を含むケトース類の不斉合成を達成した研究について、詳細に述べられている。プロリナミド糖触媒は、まずアセトンとイソプロピリデン保護各種アルドースとの水溶液中のアルドール反応に適用され、*re*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドと *si*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドのそれぞれ立体配置と、アルデヒド基質の立体配置との適合性が、不斉反応の効率を決定する反応機構が明らかになっている。適合する条件では極めて高いジアステレオマー過剰率で、ジデオキシケトヘキソース類やジデオキシケトオクトース類が水溶液中でそれぞれ不斉合成されることが明らかになった。これらのデオキシケトースの絶対構造は、次章以降に述べられているスピロアセタールへの誘導によって、確実に決定されている。次にアルデヒド基質のみをエステル保護アルドースに代えて、不斉アルドール反応を比較した結果が記述されている。非環状糖の立体化学の詳細な考察のもとに、対応するイソプロピリデン保護アルドースとの立体配座の違いが、反応の立体化学的制御を変える機構が導き出されている。無保護テトロースの D-エリスロースを水溶液中で用いるアセトンとの不斉アルドール反応の検討は、さらに本質的に水溶性の無保護アルドースにまで展開され、無保護テトロースの D-エリスロースでは極めて高い効率で、また、無保護トリオースの D-グリセルアルデヒドでは良好な効率でケトースが不斉合成され、プロリナミド糖触媒を適用した不斉アルドール反応が、無保護基質と水溶媒のプレバイオティックなプロセスで進行することが明らかにされている。プレバイオティック化学の観点から、この結果は新しい理解を産みだしたもので、学術的意義は極めて高い。次に、イソプロピリデン保護ジヒドロキシアセトンとイソプロピリデン保護各種アルドースとの水溶液中の不斉アルドール反応が検討され、ケトヘキソース類とケトオクトース類の水溶液中での不斉合成が初めて明らかになった [Synlett, 2013, 24, 1501]。 *re*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドと *si*-face 選択性の触媒 L-プロリナミド-グリコシドのそれぞれ立体配置とアルデヒド基質の立体配置との適合性が不斉反応の効率を決定する反応機構詳しく述べられている。ケトヘキソースの不斉合成は、本研究の確実な立体構造決定の方針のもとに、ケトヘキソース誘導体の単結晶 X 線構造解析によって証明されている [X-ray Structure Analysis Online, 2014, 30, 3]。

プロリン型触媒によるエナミン中間体を経由する反応機構のもとで、水溶液中の不斉アルドール反応を見い出した例は極めて僅かであり、学術的意義がある。

Chapter 3. 「立体選択的タンデムアルドール-アルドール反応」に、本研究で見い出された新規な立体選択的反応が詳しく述べられている。アルデ

ヒド基質にイソプロピリデン保護アルドースを用いたアセトンとのプロリナミド触媒下の水溶液中の反応の場合のみ、この新規な立体選択的反応が発見されている。アルデヒド基質の立体配置とプロリナミド糖触媒の立体配置とが適合する条件では、効率良く唯一の生成物として、ケトデオキシ多炭糖が不斉合成され、次章に記述のスピロアセタール類の立体特異的合成に応用された。新規な立体選択的二段階反応の発見は、エナミン中間体を經由する反応機構のアルドール反応の研究に新たな局面を拓いた研究成果であり、学術的意義は極めて高いと評価される。

Chapter 4. 「スピロアセタール類の立体特異的合成」には、先に述べた立体選択的タンデムアルドール-アルドール反応の生成物ケトデオキシ多炭糖から、保護基の除去と立体特異的スピロアセタール化が1プロセスで進行し、スピロ中心がキラルな[5,5]スピロアセタールの効率良い生成を見出した結果が記述されている。トリオースの D-グリセルアルデヒドと D-及び L-アラビノースなどのペントース類について、アルドースより出発し立体選択的タンデムアルドール-アルドール反応を經由する2プロセスでの[5,5]スピロアセタールの立体特異的合成に到達している。キラルなスピロアセタールの絶対構造については、直接に単結晶 X線構造解析で決定されており、最も確実で疑義のないデータが提供されていることは、本研究の学術的信頼性をさらに高めるものとなっている。この立体特異的合成に至る反応が、出発物質非環状アルドースの立体配置と立体配座によって制御されていることが、糖化学・立体化学に深い理解を持つ論文著者の考察によって論じられている。

Conclusion 「結論」の項には、プロリナミド糖触媒を用いるケトン類とアルデヒド糖との水溶液中でのアルドール反応を研究の研究成果がまとめられている。プレバイオティックなプロセスでの糖の不斉合成、立体選択的反応の制御機構の解析、立体選択的タンデムアルドール-アルドール反応の発見、スピロアセタール類の立体特異的合成への到達の順でまとめられている。

Experimentals 「実験の部」には、Chapter 1 から Chapter 4 までの本論の論旨を支持する確実な実験の記録が、詳細に記載されており、本論文の内容が十分に保証されている。

このように本論文は、アミノ酸プロリンとグルコサミンから構成されるプロリナミド糖に、水溶液中の反応に適合する不斉触媒の性質を見出し、アルデヒド糖をアルデヒド基質に適用して、有機化学分野の基本的反応である不斉アルドール反応が、水溶液中無保護基質を用いるプレバイオティックなプロセスで十分に進行することを明らかにした研究について記述されたものである。確実な立体構造

解析のもとに、立体選択的反応の制御機構の解明にまで至っており、本論文に記載の研究成果の学術的意義は高い。また、プレバイオティックなプロセスでの不斉合成は、環境科学・生命科学の両複合分野にもたらす影響は大きい。

よって、本研究は博士（理学）の学位を授与するに十分価値あるものと認める。

（試験および試問の結果の要旨）

学位申請論文については、各審査委員の予読の後に、まず、平成26年1月11日に主査（町並智也教授）及び審査委員3名（松本一嗣教授、田代充教授、西山繁 慶應義塾大学教授）出席のもとで予聴会を行い審査した。学位申請者の論文内容説明（40分）の後に、各委員から専門分野の細部にまで亘る口頭試問を行い、研究内容の学術的意義は高く、博士学位申請論文として十分な水準にあるものと認められた。また、論文記述と内容説明の一部に、より改善すべき点の指導があった。

公聴会は、平成26年2月15日に行われた（明星大学日野校舎23号館105室）。学位申請者の論文内容発表（45分）の後に、別専門分野からの質疑も加えて、質疑と応答が進められた。公聴会終了後直ちに最終審査が行われて、[最終試験 専攻学術 合]と認定された。また、本論文が水準に達している英文で記述されていることから、[最終試験 外国語 合]と認められた。

以上の所見を加えて慎重に審査した結果、合格と判定した。