

氏 名	み すみ ゆき ひろ 美 澄 幸 弘
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 138 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	高圧環境における不斉ニトロアルドール反応に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 松本 澄 教授 山口良平 教授 山本行男

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は 3 章からなり、合成的に重要な不斉ニトロアルドール反応を高圧環境下で行った研究をまとめたものである。すなわち、1) 高圧環境における触媒を使用するエナンチオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究、2) 高圧環境における無触媒条件下でのジアステレオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究について述べるとともに、それぞれ高圧下で発生するカルバニオンの挙動と反応について論述している。

第 1 章は「序論と総括」である。研究の歴史的な背景と最近のニトロアルドール反応の報告例を述べたものであって、触媒を使用する不斉ニトロアルドール反応と、本反応を用いる、天然物や生理活性物質への応用例についてもまとめ、本反応の有用性を示している。次いで、高圧下で加速される反応例を簡単に述べ、本反応が高圧下で有効に進行することを述べている。さらに、本研究で用いた高圧装置について説明し、高圧力の発生が比較的容易であることを記述している。最後に各章での結果の要約を記述し、研究結果の位置付けとその意義を明らかにしている。

第 2 章は、「高圧環境における触媒を使用するエナンチオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究」である。一般にニトロアルドール反応は、カルボニル化合物と α 位に水素原子を有するニトロアルカンとの塩基性条件下での反応であって、その生成物である β -ニトロアルコールをさまざまな化合物に誘導できることから最も重要な炭素-炭素結合形成反応の一つとなっている。しかし、これまでに行われてきた不斉ニトロアルドール反応は、カルボニル化合物にアルデヒドを用いるものがほとんどであり、基質にケトン類を用いて不斉ニトロアルドール反応を行った例は見当たらない。本研究では、不斉触媒にキニジンなどのシンコナアルカロイド類を用いて、高圧下で同反応を行った。最初に、反応が進行しやすいベンズアルデヒドとニトロメタンとを用い、さまざまな条件下で反応を検討したところ、圧力の向上とともに不斉収率が低下する現象が観察された。これらの結果をふまえて、ケトン類に対する不斉ニトロアルドール反応を検討している。また、高圧下における本反応の機構について論述し、高圧下で不斉収率が低下する現象を考察している。

第 3 章は、「高圧環境における無触媒条件下でのジアステレオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究」である。これまでのジアステレオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究は、触媒や塩基性反応剤を用いるものがほとんどであって、添加触媒なしに、当反応を行った例は皆無である。そこで、 α -アミノアルデヒドを基質に用い高圧下、触媒や塩基性反応剤を用いずに同反応を検討した。

この反応においては、高圧下、基質内のアミノ基とニトロメタンが強く相互作用することによりカルバニオンが発生し、次いで求核的付加を経て進行すると考えられる。このようにして発生したカルバニオンとその反応性に関する観点から、種々の条件下で反応を検討した。例えば、*N,N*-ジベンジル-(*S*)-フェニルアラニナルとニトロメタンとの反応ではアセトニトリル中、圧力 0.8 GPa の条件下、収率 81%、*Anti*:*Syn* 選択性 = 83:17 で生成物が得られることを見出した。また、同様の α -アミノアルデヒドと 2-ニトロプロパンとの反応においては、*Anti*:*Syn* 選択性 = 99:<1 と非常に高い選択性で反応が進行した。さらに、本反応の立体発現の機構については、Felkin-Anh Model 型遷移状態を経由し進行していること

を論述している。本反応は触媒や塩基性反応剤などを使用しないことから環境にやさしく、さらに、後処理も必要としない。また、他の反応へも応用が期待できること、および初めて無触媒でアルドール反応に成功したことなどから、新たな炭素—炭素結合を構築する新しい方法論として期待できる。

最後に、各章の実験項においては、本論文中で行われた実験の詳細と種々の分析結果を記述し、本研究の結果に十分な再現性があることを明らかにした。

以上、本論文は高圧環境下における不斉ニトロアルドール反応に関する研究を、エナンチオ選択性とジアステレオ選択性の二つの側面から研究し、常圧下では見られない特徴的な現象を明らかにするとともに、高圧条件では無触媒で進行するニトロアルドール反応を開発した。本研究は、高圧不斉有機合成に関する基礎的かつ重要な知見を数多く含むものである。

論文審査の結果の要旨

本学位申請論文は3章からなり、有機合成化学的に極めて重要な不斉ニトロアルドール反応を、高圧環境におけるカルバニオンの発生とその挙動の観点から、エナンチオ選択性とジアステレオ選択性の二つの側面で行なった研究をまとめたものであって得られた主な結果は以下の通りである。

1. 「高圧環境における触媒を使用するエナンチオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究」においては、触媒に比較的安価なキニジンなどのシコナアルカロイド類を用いて反応を検討している。一般にニトロアルドール反応は、カルボニル化合物と α 位に水素原子を有するニトロアルカンとの塩基性条件下での反応であって、無水条件を必要とせずに進行する。さらに、その生成物である β -ニトロアルコールをさまざまな有用化合物に誘導できることから、最も重要な炭素—炭素結合形成反応の一つとなっている。しかし、これまでに行われてきた不斉ニトロアルドール反応に関する研究は、カルボニル化合物にアルデヒドを用いるものがほとんどであって、基質にケトン類を用いて不斉ニトロアルドール反応を行った例は見当たらない。そこで、反応が進行しやすいベンズアルデヒドとニトロメタンを用いて、さまざまな条件下で反応を検討したところ、圧力の上昇とともに不斉収率が低下することを見出している。この現象を説明するために高圧下での反応の遷移状態を推論し、高圧下で不斉収率が低下する原因について論じている。つまり、高圧下で不斉反応を行なう際には、圧力と反応時間などのパラメーターが重要であることを見出している。このように、圧力の上昇とともに不斉収率が低下する現象は、他の2、3の不斉反応でも見られているが、常圧下に比べて高圧下での不斉反応例が少ないことに鑑みて、今後、高圧下で不斉反応を行なうにあたって、分子設計をも含めて重要な指針を与えるものと考えられる。さらにこれらの結果をふまえて、ケトン類に対する不斉ニトロアルドール反応を検討している。残念ながら不斉収率は満足できるものではないが、置換基効果により不斉収率が向上するという興味ある知見を得ている。

2. 「高圧環境における無触媒条件下でのジアステレオ選択的ニトロアルドール反応に関する研究」においては、触媒やプロモーター（反応促進剤）などを用いずに、反応基質に塩基性部位を組み込んだ系について、本反応を検討している。今日に至るまで、不斉反応に関する研究は、新規触媒の調製や新規プロモーターの開発にその主眼がおかれている。本研究では、基質自身の塩基性部位を利用することで、基質触媒ジアステレオ選択的ニトロアルドール反応に成功している。具体的には、安価な天然アミノ酸から α -アミノアルデヒドを調製し、高圧下でこの基質のアミノ基とニトロアルカンとの相互作用によってカルバニオンが発生することに成功し、次いで、もう1分子の基質に求核的に付加する事を見出している。例えば、*N,N*-ジベンジル-(*S*)-フェニルアラニナルとニトロメタンとの反応ではアセトニトリル中、圧力0.8GPaの条件下において、収率81%、*Anti:Syn* 選択性=83:17で生成物が得られている。さらに、その他の種々の α -アミノアルデヒドについても反応が進行することから当反応の一般性を確認している。特に、*N,N*-ジベンジル-(*S*)-フェニルアラニナルと2-ニトロプロパンとの反応においては、*Anti:Syn* 選択性=99:<1と非常に高い選択性が得られている。さらに、本反応における高立体選択性の発現の機構については、Felkin-Anh Model型遷移状態を仮定して説明している。

本反応は、触媒や塩基性反応剤などを使用しないこと、従ってその後処理も不必要なこと、および、他の反応へも応用が期待できることから、立体選択的炭素—炭素結合における新しい方法論として学術上重要な研究と評価できる。

以上、本論文は、高圧環境における不斉ニトロアルドール反応について、エナンチオ選択性とジアステレオ選択性の二つの側面から研究し、常圧下では見られない特徴的な現象を明らかにすると同時に、高圧環境を用いて基質による自己触媒的

ニトロアルドール反応を確立している。本研究での新たな方法論の開発は、高圧不斉合成のみならず、不斉合成全般にわたる発展に貢献しており、学術上寄与するところが少なくない。また、本研究における合成的方策は環境調和型有機合成を指向したものであって、人間・環境学専攻、動態環境論講座における成果にふさわしいものと考えられる。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成14年1月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行なった結果、合格と認めた。