

(論文内容の要旨)

相間移動条件下での反応は、水の存在下、穏和な条件で反応が進行するので、実験操作が簡便になり、大量スケールの反応に適しているなど数々の合成化学的利点を有しているので近年、実用的プロセスとして注目され、触媒的不斉合成への応用が積極的に試みられている。しかしながら、一般的に光学活性相関移動触媒を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応の基質適用範囲は極めて限られており、未だその有用性が十分に引き出されているとは言い難い状況にあった。実際、これまで報告されていた相間移動反応は、基質としてグリシンエステルのシッフ塩基を用いた α -アミノ酸誘導体の不斉合成を標的とするものがほとんどであった。そこで申請者は、基質の設計も含めた全く新しい反応系の開発に着手することにした。

目的化合物としては光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸を選ぶこととした。この化合物は生理活性を有する複雑な天然物の構成単位として数多く存在する。しかし、これまでの合成法は光学分割による方法か、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的なものがほとんどであり、触媒的不斉合成法は唯一モリブデン触媒を用いた方法が存在するのみであった。

申請者は、合理的な基質の設計、及びその基質に合った触媒デザインを行うことで、これまでほとんど報告例のなかった光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成に成功した。以下、その概略について述べる。

1、相間移動条件下におけるマンデル酸誘導体の不斉アルキル化反応の開発

マンデル酸に代表される α -ヒドロキシカルボン酸は、合成中間体や天然物の部分骨格として高い合成的価値を有している。既存の方法では、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的な反応がほとんどであり、触媒的不斉合成法はほぼ皆無であった。実用的プロセスとして近年注目されている相間移動触媒を用いた α -ヒドロキシカルボン酸の不斉合成法もわずかに報告されているが、これまでのところ第二級 α -ヒドロキシカルボン酸を合成する方法に限られていた。そこで申請者は、まず最初に反応基質の検討を行うことで、環状化合物であるオキサゾリジン-2,4-ジオンがアルキル化反応に有効な基質であることを見出した。この基質に適した新規相間移動触媒をデザイン及び合成し、不斉アルキル化反応に用いたところ、高エナンチオ選択的に第三級 α -アール- α -ヒドロキシカルボン酸誘導体を得ることに成功した。

2、第三級 α -ヒドロキシカルボン酸の実用的合成法の開発

これまでの方法では、マンデル酸誘導体を合成することは可能であったが、他の α -ヒドロキシカルボン酸を合成するには至っていなかった。より実用的な光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸の触媒的不斉合成を可能とするために、新たな反応基質としてシリルアセチレンを有するジオキソラン誘導体を用いた。新規相間移動触媒をデザイン及び合成し、不斉アルキル化反応に用いたところ、高収率、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した。これにより、これまで合成が困難であった α 、 α -ジアルキル- α -ヒドロキシカルボン酸を合成することに成功した。

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、既存の基質と相間移動触媒の組み合わせでは合成が困難であった反応系の開発を目指し、基質の設計および新規相間移動触媒のデザインを行うことで新たな反応系の開発を行った。その結果、触媒的不斉合成法の報告がほぼ皆無であった第二級 α -ヒドロキシカルボン酸のエノラートを利用した光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸を合成することに成功している。相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応は、これまでのところ α -アミノ酸誘導体や β -ケトエステルといった、反応性の高い基質を用いなければ反応が進行しないことが知られており、このように、他の基質を用いたアルキル化反応の開発は、相間移動触媒の新たな可能性を見出すことにつながるもので、学術的に価値があると言える。

第一部では、申請者は、合理的な基質の設計により相間移動条件下での不斉アルキル化反応に有効な基質を見出すことに成功し、また、新たな機能を有するこれまでにない触媒デザインを行い、触媒として用いることにより、不斉アルキル化反応を円滑に進行させ、第三級 α -ヒドロキシマンデル酸誘導体を高立体選択的に得ることに成功している。光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸は、複雑な天然物の構成単位や、中間体として有用な化合物であったが、相間移動条件下での合成が皆無であるだけでなく、触媒的不斉合成法自体がほとんど報告されていなかった。このような状況から、申請者が行った反応は、非常に価値のある結果であったと言える。

第二部では、申請者は、更に実用的な反応の開発を目指し、反応性の獲得および、反応後の他の官能基への誘導の容易さからシリルアセチレンを選び、また脱保護の点からジオキソラン骨格を有する基質を新たに合成し、アルキル化反応に有用な基質であることを見出した。ビナフチル骨格を有する新規相間移動触媒を新たにデザインおよび合成し、新規基質との不斉アルキル化反応に触媒として用いることで、目的の第三級 α 、 α -ジアルキル- α -ヒドロキシカルボン酸を高エナンチオ選択的に合成することに成功している。この反応系と第一部での反応系を合わせることで、これまで達成されていなかった様々な光学活性第三級 α -ヒドロキシカルボン酸の触媒的不斉合成法として確立することができる。これは、新規反応系を開発したという結果だけでなく、相間移動反応の新たな可能性を見出したことから非常に価値のある結果と言える。

以上の結果から、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。