

氏 名	たけ うち み ふね 竹 内 三 舟
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2905 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 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	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Practical Synthesis of Optically Active α , α -Disubstituted α -Amino Acid Derivatives by Phase-Transfer-Catalyzed Asymmetric Alkylation (相間移動触媒を用いた不斉アルキル化反応による, 光学活性 α -二置換型 α -アミノ酸の実用的合成)
論文調査委員	(主 査) 教 授 丸 岡 啓 二 教 授 大 須 賀 篤 弘 教 授 林 民 生

論 文 内 容 の 要 旨

炭素-炭素結合形成反応は化合物の骨格を形成する最も重要な反応の一つであるが, その中でも不斉四置換炭素の構築は未だ困難な課題である。特に, 二つの異なるアルキル側鎖をもつ α -二置換型アミノ酸は, α 位が高度に置換されているために通常の α -アミノ酸とは異なる特徴を有し, 新たなキラル素子としても興味深いことから, これらを光学的に純粋に得るための効率的合成法の開発が強く望まれていた。これまでに申請者は, C_2 -対称軸を有する *N*-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩を触媒とした相間移動反応により, 主として α -アミノ酸誘導体を含む様々な基質の不斉四置換炭素構築反応の実現に成功している。

一連の研究の基礎となった反応は, α -アミノ酸誘導体の不斉四置換炭素構成反応である。すなわち, 1mol%の触媒存在下, 水酸化セシウム-水和物を塩基としてトルエン中で反応を行うことでアラニン誘導体に様々なアルキル基を高エナンチオ選択的に導入し, 各種 α -二置換型アミノ酸へと変換することができる。また種々の α -アミノ酸誘導体が基質として適用可能であり, 本法が高い一般性を兼ね備えていることがわかる。

本触媒反応の最大の特徴は, ワンポットダブルアルキル化反応である。これにより, α 位に置換基をもたないグリシン誘導体を基質として, 二つの異なるアルキル基を同一容器内で一挙に導入することができる。このダブルアルキル化反応により任意の置換様式の光学活性 α -二置換型アミノ酸が合成可能であり, 非天然型アミノ酸合成における強力な手段となりうる。

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸はフェニルアラニンより派生した特殊な環状アミノ酸である。本触媒反応においてハロゲン化アルキルの形を工夫すれば後処理の際に分子内環化反応を誘発し, 不斉四置換炭素を有する非天然型ヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体を合成することができる。

さらに, より嵩高く修飾された触媒を用いることで, エステルのみならずアミド誘導体の不斉アルキル化反応にも成功した。本反応の特徴として, 本来不活性とされる二級のハロゲン化アルキルをもアルキル化剤として使用できること, さらに得られた光学活性アミドが付加価値の高い1,2-ジアミンへ容易に変換可能なことが挙げられる。

このように, α -アミノ酸のシッフ塩基のアルキル化反応を機軸としたアプローチにより不斉四置換炭素の構築を行ってきたが, より実用的な触媒的不斉合成法の開発を目指し, 天然物の部分骨格の直接的な不斉アルキル化反応を試みることにした。チアゾール等の複素芳香環とチアゾリンが連結した化合物は天然物中に多く見られるが, 不斉四置換炭素を有するチアゾリン部位の合成はこれまで光学分割によってのみ行われてきた。そこで, これら複素環化合物の不斉アルキル化反応を検討した結果, 高い収率と選択性で生成物が得られることを見出した。

以上のように, *N*-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩を触媒として用いた相間移動反応は, 様々な不斉四置換炭素を構築するための強力な手段となる。一部の触媒は既に Aldrich および和光純薬より購入可能であり, 不斉四置換炭素構築反

応を行う際の有力な選択肢の一つであるといえる。

論文審査の結果の要旨

光学活性 α -二置換型アミノ酸の触媒的不斉合成法に関しては、これまでに遷移金属触媒を用いた反応系ではいくつかの例が報告されているものの、有機触媒による反応系で実用的なレベルに到達したものは皆無であった。申請者による今回のN-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩を相間移動触媒とした α -アミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応は、有機触媒を用いた初めての実用的なアプローチである。

シンコナアルカロイド誘導体を相間移動触媒としたこれまでの典型的な α -アミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応では、(1)適用できるアルキルハライドの種類が高活性なベンジルブロミドとその類縁体に限られていたこと(2)適用できる α -アミノ酸誘導体の種類がアラニンに限られていたこと(3)概ね10mol%もの触媒量を必要としたこと、などが挙げられる。これに対し申請者の反応系では、(1)アルキルハライドの適用範囲が、ベンジルブロミドなどの高活性のものからヨードエタンのような低活性なもの、さらにはクロロヨードメタンや3-(プロモメチル)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)インドールなど、非常に特殊なものにまで飛躍的に拡大(2) α -アミノ酸誘導体の適用範囲が、アラニンからフェニルアラニン、ロイシン、フェニルグリシンにまで拡大、さらには後述するダブルアルキル化反応によりグリシンも包括(3)必要とされる触媒量を1mol%にまで低減したことなど、ほぼ全ての問題点を解決したと言える。また、ダブルアルキル化反応により同一の反応容器内で一挙にグリシン誘導体から光学活性 α -二置換型アミノ酸を合成できるほか、多官能基化されたアルキルハライドを用いることで不斉四置換炭素を有するテトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体も合成可能であることを示した。尚、いずれの反応も非常に高いエナンチオ選択性で進行している。

続いて申請者は、この手法を相間移動反応としては初めてアミノ酸アミド誘導体の不斉アルキル化反応に適用し、高収率・高選択的に生成物を得ている。この反応系では、非常に不活性で本来反応剤として用いられることの少ない二級のアルキルハライドを用いた場合にも、反応が円滑に進行することを見出している。得られた光学活性 α -二置換型アミノ酸アミドは、選択性を損なうことなく対応する1,2-ジアミンへと変換可能であることも確かめている。

さらに、申請者はこの反応系を天然物の部分骨格の直接的な不斉アルキル化反応に適用し、不斉四置換炭素を有するチアゾリン誘導体およびポリヘテロ環状化合物の合成も行っている。これにより、この相間移動反応が典型的なアルジミンシッフ塩基以外の様々な基質に適用可能であることを証明した。

今回、主として合成した光学活性 α -二置換型アミノ酸は、医薬品の合成で頻繁に用いられる有用な中間体であるが、人間が服用する医薬品合成においては微量な金属の混入でさえも重大な問題であり、その合成が最終ステップに近づくほど金属触媒の使用は避けられるべきである。したがって、この相間移動反応による有機触媒的なアプローチの達成は大変意義深い。

よって、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。