

氏 名	さい とう あき ら 齋 藤 明 良
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2633 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 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	光学活性有機金属錯体を用いた不斉炭素—炭素結合生成反応の研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 丸 岡 啓 二 教 授 林 民 生 教 授 時 任 宣 博

論 文 内 容 の 要 旨

申請者は、有機化合物の基本骨格を構築する炭素—炭素結合生成反応の中で、特に近年著しい発展を遂げている不斉炭素—炭素結合生成反応について研究を行っている。論文は大きな二つのテーマについて書かれており、第1部ではホモキラルビス（アミノアルコール）触媒を用いたジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応について述べている。ヘテロ原子を有する光学活性化合物を触媒として用いた有機金属反応剤のカルボニル化合物への立体選択的求核付加反応は、近年の精密有機合成において中心的な役割を担っており、これまでに数多くの研究がなされている。申請者はこれまでに分子内に二つの等価な金属中心を有する二点配位型ルイス酸の研究を通じて、分子内に存在する二つの金属中心の関与によるカルボニル基の精密認識の知見を得ており、このことが不斉合成反応においても有効に働くと考え、これを触媒的不斉合成反応に応用した研究を行った。そこでこの概念の意義を明確に示すため、通常、それ自身では選択性の得られない（S）-プロリノールを不斉源として用い、これを分子内に二つ配置した C₂ 対称なホモキラルビス（プロリノール）を創製しこれを触媒として、代表的な不斉合成反応であるジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応を試みたところ、高いエナンチオ選択性で相当するアルキル化体が得られることを見出している。モノプロリノールを用いた際に選択性が得られないことから、反応系中で形成される亜鉛二核錯体が効果的な不斉反応場の構築に大きく関与していることを明らかにしている。

第2部では α 、 α -ジアルキル- α -アミノアルデヒド類の不斉骨格転位反応について述べている。アルキル基の 1,2- 転位反応は炭素—炭素結合生成法として特徴的な反応であるが、この反応を基盤とした不斉合成反応について、これまでにキラルな化合物を出発物質とした立体特異的な反応は広く研究が行われていたものの、プロキラルな基質に新たに不斉を導入するエナンチオ選択的な反応はその報告が極めて少なく、ほとんど知られていなかった。申請者はアミノアルデヒド類がキラルルイス酸存在下、不斉骨格転位反応を起こすことを明らかにし、生成物として光学活性 α -ヒドロキシケトンが高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを見出している。これはこれまでに実現例のほとんどない実用的なエナンチオ選択的 1,2- 転位反応として新規なものである。従来アミノアルデヒド類は強熱・強酸条件下で進行する熱的な転位反応を起こすことは知られていたが、申請者はまず、ルイス酸を用いることで温和な条件でこの反応を進行させることに成功し、 α -ヒドロキシケトンが単一の生成物としてかつ高収率で得られることを見出した。次に、この反応をキラルルイス酸を用いて行うことで不斉化し、光学活性 α -ヒドロキシケトンを得る新しい手法を見出しており、これまでに報告例のほとんどないエナンチオ選択的な 1,2- 転位反応を実現した。さらに申請者は分光学的な手法を駆使してこの反応の系中での様子を捉え、反応のメカニズムについても考察している。また、反応系中で対イオン性イミニウム塩が得られることを利用して、これを還元的に処理し、薬理学的及び生物学的に有用な光学活性 1,2-アミノアルコールが得られることも併せて見出している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

第1部で報告された内容は、ジエチル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応に対して新規な C₂ 対称ホモキラルビスアミノ

アルコールがキラル触媒として有効に機能することを示したものであり、従来それ自身では立体選択性が得られないアミノアルコール骨格を分子内に二つ導入することで、立体選択性の発現を引き出した興味深い内容である。これまでに申請者らは複数の配位座を分子内にもつ配位子の設計を行っているが、本論文においてアルデヒドに対するジエチル亜鉛の不斉付加の触媒としてこのような配位子とジエチル亜鉛の複合体が有効に作用し、十分な鏡像体過剰率を持った sec-アルコールが得られることを示している。さらに二つのキラルな配位座である β -アミノアルコール部位が共同的に作用することを示している本結果は、多くの研究者の興味を引くものと考えられる。

第2部で報告された内容は、 α , α -ジアルキル- α -アミノアルデヒド類の不斉骨格転位反応について述べられたものであり、光学活性な α -ヒドロキシケトンの新規合成法として実用的な手法を示したものである。本論文は、従来熱的な転位反応として知られていた α -アミノアルデヒド類の骨格転位反応を、ルイス酸を用いて温和な条件下で行い、生成物として α -ヒドロキシケトンを得るという新しい手法を提供したものであり、 α -アミノアルデヒドの合成素子としての可能性を大きく引き出した独創的な研究内容である。

さらに、キラルルイス酸を用いることで不斉合成反応へと応用し、これまでに報告例のほとんどないエナンチオ選択的な 1,2-アルキル転位反応を基盤とした新しい不斉合成反応を実現している。従来の 1,2-転位を基盤とした不斉合成反応はキラルな化合物を出発物質とした立体特異的反応がほとんどであったため、本内容は、これまでの手法と相補的な手法として合成化学の利用価値は高いと考えられる。また、この反応で得られる光学活性 α -ヒドロキシケトンは、従来の合成法では得ることが困難な炭素骨格を有するものがほとんどであり、その光学収率もおおむね 90%ee 以上と、実用的な不斉合成反応の例を示した結果であると言える。さらにこの反応の反応機構についても詳細に検討が行われており、反応系中で得られる中間体の構造も明らかにされている。また、反応中間体である対イオン性イミニウムイオンを還元的に処理することで、光学活性 1,2-アミノアルコールへと変換可能であることを示し、二つの不斉中心を新たに導入した有用な変換反応についても述べられている。

以上の審査結果から、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。

論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。