

氏 名	堂 田 佳 奈 恵
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2783 号
学位授与の日付	平成 16 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	Development of Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions Using Novel Catalysis of Chiral Quaternary Ammonium Fluorides (光学活性四級アンモニウムフルオリドを触媒とする高立体選択的炭素-炭素 結合形成反応の開発)
論文調査委員	(主 査) 教 授 丸 岡 啓 二 教 授 林 民 生 教 授 大 須 賀 篤 弘

論 文 内 容 の 要 旨

四級アンモニウムフルオリドは、フッ素-ケイ素間の高い親和性を基盤とする諸反応や、アンモニウムフルオリド自身の塩基性を利用した炭素-炭素結合形成反応の触媒として用いられ、有機合成上極めて重要な役割を担ってきた。しかし、非常に高い吸湿性と空气中で容易に潮解する不安定な物性のため、現実的にはその用途は制限されたものであり、不斉化の成功例もごくわずかであった。

この問題を克服するため、申請者は、四級アンモニウム硫酸水素塩の THF 溶液に過剰量のフッ化カリウムを加え攪拌することで、固相-液相間の円滑な陰イオン交換を行い、系内で効果的に四級アンモニウムビフルオリドを発生させ得ることを見出した。ここで系内発生させたアンモニウムビフルオリドは単離することなく望む反応の触媒として用いることができる。特に、フッ素-ケイ素間の高い親和性を利用したエノールシリルエーテルとアルデヒドのアルドール反応では、この系内発生法を用いることで触媒活性の際立った向上が見られ、高収率で目的のアルドール体を得ることに成功した。さらに本法を C_2 -対称軸を有する光学活性四級アンモニウムビフルオリドの調製に適用しこれを触媒とすることで、これまで成功例のほとんどないアンモニウムエノラートを經由した高立体選択的アルドール反応を実現した。また、四級アンモニウムビフルオリドの系内発生法をグリシンから誘導したケテンシリルアセタールと様々なアルデヒドとの不斉アルドール反応に応用したところ、高いアンチ選択性及びエナンチオ選択性で反応が進行し、望む β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルを得ることに成功した。

系内発生法は、硫酸水素塩に代表される合成・取り扱いの容易な四級アンモニウム塩から相当する四級アンモニウムビフルオリドを簡便に調製でき、しかも、既成のアンモニウムフルオリドを用いる場合よりも高い触媒活性が実現できるという利点を持つ。しかし、例えばシリルニトロナートとアルデヒドのニトロアルドール反応のように、基質（シリルニトロナート）の少量の水による加水分解や、生成物（2-ニトロアルカノール）の塩基性条件下でのラセミ化が無視できない反応系には、フッ化カリウムを過剰に用いる本法を適用することができなかった。そこで、アンモニウムフルオリドよりも安定でありながら同等の触媒活性を有するキラルアンモニウムビフルオリドを新たに合成・単離し、これのみを触媒として用いる中性条件下で反応を行ったところ、高アンチ選択的、および高エナンチオ選択的に望みのニトロアルドール体をほぼ定量的に得ることができた。これは有機分子触媒を用いた不斉ニトロアルドール反応のはじめての成功例である。

さらに、効果的な分子修飾を施した光学活性四級アンモニウムビフルオリドを触媒とすることで、通常位置選択性の制御が困難であるシリルニトロナートの α, β -不飽和アルデヒドへの付加反応を、ほぼ完璧な 1,4-選択性で進行させ、望みの γ -ニトロアルデヒドを高収率および高立体選択的に得ることはじめて成功した。また酸処理を行わないことで、ニトロ基を有した光学活性エノールシリルエーテルを容易に単離できることから、本法は合成化学的に極めて有用な反応であると言える。

論文審査の結果の要旨

申請者は、分子修飾の容易な *N*-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩を、高い活性を有するアンモニウムビフルオリドへと導き、触媒として用いることで、フッ素-ケイ素間の結合開裂をともなう高立体選択的炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。

四級アンモニウムフルオリドは、フッ素-ケイ素間の高い親和性を基盤とする諸反応や、アンモニウムフルオリド自身の塩基性を利用した炭素-炭素結合形成反応の触媒として用いられ、有機合成上極めて重要な役割を担っている。しかし、非常に高い吸湿性と空気中で容易に潮解する不安定な物性のため、現実的にはその用途は制限されたものであり、不斉化の成功例もごくわずかであった。申請者は、この問題の克服のため、 C_2 -対称軸を有する光学活性な四級アンモニウム硫酸水素塩の THF 溶液に過剰量のフッ化カリウムを加え攪拌することで、系内に効率的にキラルな四級アンモニウムビフルオリドを発生させ得ることを見出し、これを触媒としたキラルなアンモニウムエノラートを經由する高立体的選択的アルドール反応を実現した。

一方、シリルニトロナートとアルデヒドのニトロアルドール反応において、基質（シリルニトロナート）の少量の水による加水分解や、生成物（2-ニトロアルカノール）の塩基性条件下でのラセミ化が無視できないことから、過剰量のフッ化カリウムを用いる系内発生法を適用することが困難であったため、アンモニウムフルオリドよりも安定で同等の触媒活性を有するキラルなアンモニウムビフルオリドを新たに合成・単離し、これのみを触媒として用いる中性条件下で反応を行うことで、高アンチ選択的、および高エナンチオ選択的に望みのニトロアルドール体をほぼ定量的に得ることに成功した。

さらに、効果的な分子修飾を施した光学活性四級アンモニウムビフルオリドを触媒とすることで、通常位置選択性の制御が困難であるシリルニトロナートの α, β -不飽和アルデヒドへの付加反応を、ほぼ完璧な 1,4-選択性で進行させ、望みの γ -ニトロアルデヒドを高収率および高立体選択的に得ることに初めて成功した。また酸処理を行わないことで、ニトロ基を有した光学活性エノールシリルエーテルを容易に単離できることから、本法は合成化学的に極めて有効な反応であると言える。

以上のように、申請者は、各反応に合わせて分子修飾した *N*-スピロ型の光学活性四級アンモニウム塩を、高い活性を有するアンモニウムビフルオリドへと導き触媒とすることで、これまで困難とされてきた様々な不斉反応が実現できることを明確に示した。よって、本論文は博士（理学）学位論文として価値のあるものとして認める。また、論文内容とそれに関した事項について試問を行った結果、合格と認めた。