

氏 名	三 木 崇
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 3074 号
学位授与の日付	平 成 18 年 5 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	Studies on Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Centers on β -Keto Esters by Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation (相間移動条件下での β -ケトエステル類のアルキル化反応による不斉四級炭素構築法の研究開発)
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

本論文において申請者は丸岡らが開発した C_2 対称な *N*-スピロ型光学活性四級アンモニウム塩 1 を用い、相間移動条件下での β -ケトエステル類の不斉四級化反応について研究を行っている。

第二章では環状および非環状の β -ケトエステルを基質とした反応を検討している。はじめにインダノン誘導体と臭化ベンジルとの反応について、反応条件の検討を行い、触媒1の存在下、トルエン-水酸化セシウムの二相系において低温での反応が最適条件であることを見出している。この条件のもと、 -40°C で反応を行い、目的とするベンジル化体を収率90%、95%ee で得ている。また、求電子剤として臭化アリルやジメチル硫酸を用いた反応も試み、いずれも高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ている。

シクロペンタノン誘導体ではベンジル化の97%ee をはじめとして、アリル化やシンナミル化でも高いエナンチオ選択性を示している。さらに、基質として非環状の β -ケトエステル類を用いたベンジル化反応でも高エナンチオ選択的に反応が進行している。また、この四級化反応により得られた生成物を還元ならびに還元的アミノ化反応により、それぞれ β -ヒドロキシエステル、 β -アミノエステルへと変換している。

第三章では α -アシル- γ -ブチロラク톤を基質としたアルキル化反応を試みている。 α -ベンゾイル- γ -ブチロラク톤と臭化ベンジルとの反応では、トルエン-炭酸セシウムの二相系において、触媒1の存在下、 0°C での反応が最も良い結果を示し、収率85%、88%ee で目的とするベンジル化体を得ている。また、この条件の下に、種々の基質および求電子剤を用いて反応を試み、対応する α -アルキル- α -アシル- γ -ブチロラク톤を高光学収率で得ることに成功している。さらに生成物を還元することによりヒドロキシブチロラク톤へ、Schmidt 転移反応により α -アミノ酸誘導体へと変換している。

第四章では、官能基化された環状四級 α -アミノ酸類の触媒的不斉合成についての検討を行っている。申請者は、触媒1を用いることで、環状 α -アミノ- β -オキソ酸エステルの不斉アルキル化反応がオルトキシレン-飽和炭酸カリウム水溶液の二相系において、反応が円滑に進行し、高収率かつ高エナンチオ選択的に不斉四級炭素有する α -アルキル- α -アミノ- β -オキソ酸エステルが得られることを見出した。

3-オキソプロリン誘導体を基質とし、臭化ベンジルや臭化アリルなどと反応させ、高いエナンチオ選択性で目的生成物を得ている。また、3-オキソピペコリン酸誘導体を基質とした反応も試み、ベンジル化反応をはじめとして、高い光学収率で目的とするアルキル化体を得ている。反応生成物の変換反応も行っている。還元反応により、ヒドロキシプロリン誘導体を単一のジアステレオマーとしてほぼ定量的に得ている。また、グリニャール反応剤を用いることにより、高立体選択的に求核付加反応が進行し、連続する二つの不斉四級炭素有するヒドロキシプロリン誘導体を良好な収率でしかも立体化学的に純粋な形で得ることに成功している。

論文審査の結果の要旨

不斉四級炭素を構築することは、現在の有機化学における重要なテーマの一つであり、特に触媒的不斉合成法による四級炭素の構築が今なお大きな課題であると言える。申請者は種々の変換が可能な α 、 α -ジアルキル- β -ケトエステル類に着目している。この化合物群は不斉四級炭素を有する化合物の骨格形成反応を行う上で有用であるが、これまで β -ケトエステル類の触媒的不斉アルキル化反応は一般性と高エナンチオ選択性をかね備えた方法は報告されていなかった。

申請者は C_2 対称な N -スピロ型光学活性四級アンモニウム塩 1 を触媒として用いることで、相間移動条件下での β -ケトエステル類の不斉四級化反応の研究を行ってきた。その結果、高い光学収率で生成物を得ることに成功した。また、得られた生成物は種々の官能基を有する化合物へと変換できることを示した。

本論文において申請者はこの触媒 1 を用いた相間移動条件下での β -ケトエステル類の触媒的不斉アルキル化反応について詳細に検討を行っている。

第二章では環状および非環状の β -ケトエステルのアルキル化反応を検討しており、環状化合物では種々の基質と求電子剤との間で高収率かつ高エナンチオ選択的に反応が進行することを明らかにしている。他の触媒系では選択性の出にくい非環状の β -ケトエステル類を基質として用いたベンジル化反応でも高エナンチオ選択的に反応が進行している。この反応は選択性および基質一般性の点で、非常に優れた反応系である。

第三章では基質の α -アシル- γ -ブチロラク톤を基質としたアルキル化反応を行っている。様々な基質を用いて反応を行い、高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出している。生成物は転移反応の後に開環することにより、側鎖の末端に水酸基を有するアミノ酸誘導体へと変換できることから、合成的価値の高い反応である。第二章と併せたこれらの四級化反応および生成物の変換反応は骨格形成反応として有用な方法であることを示している。

第四章では、官能基化された環状四級 α -アミノ酸類の触媒的不斉合成についての検討を行っている。環状四級 α -アミノ酸類は配座固定型アミノ酸であり、薬理学や生化学においても重要な化合物であるが、その不斉合成法のほとんどは、光学活性な化合物を出発原料とするものであり、実用的な触媒的不斉合成法はほとんどない。

本論文では 3-オキシプロリン誘導体並びに 3-オキシピペコリン酸誘導体を基質として用い、高いエナンチオ選択性で反応が進行することを見出している。また、高立体選択的に官能基変換反応が行えることから、申請者の開発した合成方法は様々な置換基を有する環状四級 α -アミノ酸類を合成する有用な手段であると言える。

以上のように、申請者は C_2 対称な 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て用いることで、 β -ケトエステル類の不斉四級化反応を効率的に行うことに成功した。この反応により得られた化合物については種々の変換反応も試み、不斉四級炭素を有する様々な化合物へと変換できる骨格もつ有用な化合物であることを明らかにした。これらのことは、本手法が有機合成化学的に価値の高い方法であることを示すものである。

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。