

(論文内容の要旨)

四級アンモニウム塩に代表される相間移動触媒は、有機相および水相に対する両親媒性を有しており、水相に可溶性な化学種を有機相に移動させることで、反応を進行させる役割を持つ。相間移動触媒を用いる有機合成は、温和な条件で反応が進行し、有機溶媒を脱水する必要が無い。また、高価で毒性が懸念される金属錯体を用いずに反応が進行することから大規模な合成にも適した反応系である。

これまでに申請者の所属する研究室では、2つの異なる光学活性ビナフチル誘導体から合成される不斉相間移動触媒を利用した触媒的不斉合成法の開発に取り組んできた。その研究課題の一つとして、1 mol%の同触媒を利用したグリシン- α -ブチルエステルベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応において、非天然アミノ酸誘導体が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られる事を報告している。しかし、同触媒は多段階合成が必要であり、実用化の観点から改善点を残していた。

1) 不斉相間移動触媒の単純化および同触媒を用いた高エナンチオ選択的不斉アルキル化反応の開発

申請者は、これまでに報告されていた不斉相間移動触媒の一方のビナフチル基を導入が容易なジブチル基に置換した、新規不斉相間移動触媒を合成した。本触媒は、従来の触媒と比較して、合成経路が簡略化されたため安価な合成が可能となった。これまでと同様の不斉アルキル化反応に本触媒を用いたところ、ほぼ完璧な不斉収率で目的とするアミノ酸誘導体を得ることに成功した。また、触媒量の低減に関する研究を行った結果、触媒量を 0.05 mol%まで下げても反応が進行する事を見出した。本触媒は四置換炭素の構築にも有効であり、アラニン誘導体と水酸化セシウムを用いた反応系において、高エナンチオ選択的に不斉アルキル化反応を進行させられることも見出した。

2) 不斉相間移動触媒を用いたグリシンアルジミンシッフ塩基の高エナンチオ選択的モノアルキル化反応の開発

従来の基質と比較して入手が容易なグリシンアルジミンシッフ塩基を用いた不斉アルキル化反応への展開を行った。グリシンアルジミンシッフ塩基は、相当するベンゾフェノンシッフ塩基に比べ安価に合成できることから、本反応はプロセス化学を指向した α -アミノ酸誘導体の実用的合成法として有用である。しかしながら、本反応系では生成物が反応系中でラセミ化する可能性があり、不斉反応には適さないと考えられてきた。実際に触媒を用いた反応において、反応が長時間に及ぶと、強塩基である 50%水酸化カリウム水溶液系が系中に存在するため、懸念されていた生成物の脱プロトン化に伴うラセミ化が進行し、生成物を高い不斉収率で得る事は困難であった。そこで、攪拌効率を上げて速やかに反応を終了させる事でラセミ化を回避し、高収率かつ高エナンチオ選択的に生成物を得る事に成功した。

(論文審査の結果の要旨)

申請者は不斉相間移動触媒を利用した実用的なアミノ酸合成法の開発を目的とした研究を行った。従来の不斉相間移動触媒は2つのビナフチル誘導体から合成されており、それぞれのビナフチル誘導体を別々に合成する必要があったため多段階合成が必要でありプロセス化学の観点から合成経路の簡略化が望まれていた。今回は片方のビナフチル誘導体であるビナフチルアミンを市販されている安価でアキラルな二級アミンに置き換えることで、より安価かつ合成経路の簡略化された触媒をデザインした。市販されている二級アミンをスクリーニングした結果として、ジブチルアミンから誘導される触媒を用いた場合、高エナンチオ選択的に生成物が得られることを見出した。グリシンベンゾフェノンシッフ塩基の不斉アルキル化反応はこれまで、高エナンチオ選択的に反応を進行させる不斉相間移動触媒が既に数多く報告されている。しかしながら、申請者の開発した不斉相間移動触媒は高エナンチオ選択的に反応を進行させるとともに、その触媒量をわずか 0.05 mol%まで下げてもグリシンシッフ塩基の不斉アルキル化反応が速やかに進行した。高い不斉収率で生成物を得るとともに、これほどまでに高活性を有する触媒は他に報告例がなく素晴らしい研究成果である。

グリシンアルジミンシッフ塩基を不斉モノアルキル化反応に用いた場合、ダブルアルキル化体が得られる可能性がある。また、生成物であるモノアルキル化体のラセミ化も懸念されるため、これまで高エナンチオ選択的なモノアルキル化反応は報告されていない。しかしながら、グリシンアルジミンシッフ塩基は不斉アルキル化反応の後に、アルジミンの脱保護を行うことで、*p*-クロロベンズアルデヒドが得られる。このアルデヒドは再び、原料の合成に用いることが可能であるため、従来の基質であるグリシンベンゾフェノンシッフ塩基と比較して、廃棄物が少なく、安価な合成が可能である。申請者はアルキルハライドを基質であるグリシンアルジミンシッフ塩基に対して小過剰のみ用いることで、ダブルアルキル化体が生成することなく、モノアルキル化体のみを得ることに成功した。しかしながら、反応が長時間に及ぶと生成物のラセミ化が進行したため、攪拌効率を高めて速やかに反応を終了させることでラセミ化を回避し、高エナンチオ選択的にモノアルキル化反応を進行させた。本反応系は大規模な合成を指向した将来の実用的なアミノ酸合成の方法論として期待が持たれる反応系である。

以上のように、申請者は非天然アミノ酸の実用的な不斉合成法の開発を行い、その結果、合成経路を単純化した不斉相間移動触媒を開発した。本触媒を用いてアミノ酸誘導体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た。また、入手容易なグリシンアルジミンシッフ塩基を用いた高エナンチオ選択的モノアルキル化反応の開発にも成功した。

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試問の結果合格と認めた。