

氏 名	佐々木 弘 司
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2899 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	Development of Enzyme-Mimetic Approaches for Selective Organic Synthesis (選択的有機合成を目的とする酵素を模倣した合成手法の開発)
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

生体内における酵素反応はきわめて特異的かつ効率的に進行する。優れた触媒能を持つ酵素の反応メカニズムを模倣し有機合成化学に適用することは、今や反応の官能基、位置及び立体選択性を制御する上で重要な手法の一つとなっている。申請者は2つの観点から酵素反応を模倣し、有機合成に応用した。1つには、空孔内に活性中心を有する酵素の形状に着想を得て、半球型の構造を水素化スズ化合物に導入した。これを機能的な還元剤として用いることで、ラジカル及び親電子的反応において既存の反応剤では成し得なかった、高度に制御された立体及び官能基選択的反応を実現した。また2つ目に、代表的な補酵素であるチアミンピロフォスフェート(ビタミンB₁)の触媒機構に基づいて、その活性種である複素環カルベンを触媒に用いた反応を試みた。その結果、キラルカルベン触媒を用いることで第二級アルコールの不斉アシル化反応を高い選択性で実現した。また、ルイス塩基触媒として初めてカルベンを用い、効率的なアルデヒド及びケトンのシアノ化に成功した。以下にその概略を示す。

これまでラジカル反応に関して数多くの研究が報告されているが、未だその位置及び立体制御は難しい。申請者はこれらの問題を解決すべく、ラジカル反応において還元剤として汎用される水素化スズ化合物に、半球型の構造を導入することを試みた。すなわち、反応部位であるスズ上の水素の周辺が大きく覆われた半球型のトリス(2,6-ジフェニルベンジル)スズヒドリド(TDTH)をデザイン、合成し、これを還元的ラジカル環化反応に用いたところ、既存の反応剤に比べてはるかに高い立体選択性で反応が進行することを見出した。

また、申請者は親電子的反応においてもTDTHを応用し、官能基選択的な還元反応を確立した。従来、二種類のアルデヒドの一方のみを選択的に官能基変換することは、その反応性の高さから困難とされてきたが、TDTHは高度に基質を認識し、芳香族あるいは α 、 β -不飽和アルデヒドの共存下、飽和アルデヒドのみを高選択的に還元することを見出した。

イミダゾリウム塩から調製される求核性の高い複素環カルベン、イミダゾール-2-イリデンは金属配位子として汎用されているが、これまでにそれ自体を有機触媒として用いた不斉反応は報告されていない。申請者は、第二級アルコールの不斉アシル化反応において、市販の光学活性アミンから容易に調製が可能なキラルカルベン触媒を用い、アルコールの一方のエナンチオマーのみを高い選択性でエステルへと変換することに成功した。

また申請者は、ルイス塩基触媒として初めてカルベンを用いることにも成功した。遷移金属-カルベン錯体は、オレフィンメタセシスやカップリング反応において有用な有機金属触媒として幅広く利用されている。しかし、これまでにルイス塩基触媒という観点からカルベンを利用した報告はなされていない。申請者は、カルベンの強い求核性を利用することで、有機合成化学上多用される有機ケイ素化合物を活性化できるのではないかと考えた。その結果、触媒量のイミダゾール-2-イリデンの存在下、アルデヒド及びケトンに対しトリメチルシリルシアニドを作用させたところ、効率良くシリルシアノ化が進行することを見出した。

論文審査の結果の要旨

申請者は酵素反応を精密に設計された化学反応にとらえ、その特徴ある反応メカニズムを模倣して有機合成化学に応用すべく研究に取り組み、立体及び官能基選択性の高度な制御や、効率的な反応系の確立を実現した。

前半部において申請者は、酵素に見られる活性中心の形状を模倣した化合物として、半球型の構造を持つ水素化スズ化合物トリス(2,6-ジフェニルベンジル)スズヒドリド(TDTH)を合成し、これをラジカル反応に応用した。TDTHの構造は、X線結晶構造解析により分子ポケットとも言うべきキャビティーを持ち、その奥深くにスズが存在していることが確認されている。ラジカル反応における立体制御の方法の1つにかさ高い還元剤を用いる方法が挙げられるが、その合成には限界があることから、申請者はTDTHを用いて問題の解決を図った。すなわちTDTHの構造的長により、ラジカル中間体の立体を正確に認識して、より高度な立体制御を目指すものである。これにより、既存のヒドリド反応剤では実現が不可能な高い立体選択性で反応が進行することを見出しており、ラジカル反応における選択性向上のための新しい手段を提供したといえる。

また申請者は親電子的反応において、TDTHが二種類のアルデヒドの一方のみを官能基選択的に還元することを報告している。この手法によると、不飽和アルデヒドの存在下、飽和アルデヒドのみを極めて選択的に還元することが可能であり、また、その基質一般性の高さは特筆すべき点である。これまでに同様の方法論は確立されておらず、本法は有機合成化学上価値のある手法を提供している。

後半部において申請者は、補酵素チアミンピロフォスフェートの活性種が求核性の高い複素環カルベンであることに注目し、そのモデル化合物としてイミダゾール-2-イリデンを触媒として利用することに成功した。申請者はまず、キラルカルベンを触媒とした第二級アルコールの不斉アシル化反応を検討した。その結果、一方のエナンチオマーのみを高い光学純度でエステルへと変換する触媒系を確立した。これまでに多くの有機触媒が開発され、不斉アシル化反応に応用されてきたが、多段階合成を必要とするものが少なかった。この点で本法におけるキラルカルベン触媒は、市販の光学活性アミンから短段階で調製が可能で、かつ高い選択性を発現する事から今後の発展が期待される。

また申請者は、イミダゾール-2-イリデンを触媒として、トリメチルシリルシアニドを用いたアルデヒド、ケトン及びイミンの効率的なシリルシアノ化を達成した。これは、複素環カルベンをルイス塩基触媒として応用した初めての報告例であり、その先駆的研究としての意義は大きい。

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。