



TITLE:

Molecular design of N-spiro C₂-symmetric chiral phase-transfer catalysts for practical asymmetric synthesis of α -amino acids(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kameda, Minoru

CITATION:

Kameda, Minoru. Molecular design of N-spiro C₂-symmetric chiral phase-transfer catalysts for practical asymmetric synthesis of α -amino acids. 京都大学, 2004, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2004-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/147838>

RIGHT:

氏名	かめ だ みのもる 亀 田 稔
学位の種類	博士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2778 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	Molecular Design of <i>N</i> -Spiro C_2 -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalysts for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids (<i>N</i> -スピロ環骨格を有する C_2 対称な光学活性相間移動触媒の分子デザインと α -アミノ酸の実用的不斉合成への応用)
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

相間移動触媒を用いた反応は水の存在下、温和な条件で行うことが可能なため、実験操作が非常に簡便になり、ラージスケールの反応にも適しているなど数々の合成化学的利点を有する。また金属を必要としないにも関わらず、高い活性が期待できることから環境調和型の反応システムとしても注目されている。しかし、これまでに報告されている光学活性相間移動触媒として有効なものほとんどが、天然アルカロイド誘導体に限られていたため、新たな反応性、選択性の獲得、及び多様な不斉反応の開発を指向した触媒の設計、修飾における限界は明白であった。そこで申請者は独自のアプローチとして、光学活性な有機分子をデザインすることによる、言わば人工の相間移動触媒の創製を機軸とした新しい反応設計に着手した。その結果、*N*-スピロ環という特徴的な部分構造を有する新規光学活性相間移動触媒の開発に成功し、これを用いた各種 α -アミノ酸の実用的不斉合成法を確立した。

1. 新規光学活性相間移動触媒の分子デザインとグリシン誘導体の不斉アルキル反応への適用

市販の光学活性ピナフトールを出発原料として、*N*-スピロ環骨格を有する C_2 対称な新規光学活性四級アンモニウム塩を設計、合成した。これを相間移動触媒として用いてグリシン誘導体の不斉アルキル化反応を試みたところ、温和な条件で反応が進行し、非常に高い触媒活性及びエナンチオ選択性が得られることを見出した。さらに本反応を機軸とすることで各種有用 α -アミノ酸の効率的な不斉合成法を確立した。

2. 相間移動条件下での直截的不斉アルドール反応による *anti*- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の実用的不斉合成プロセスの開発

適切に分子デザインされた触媒を用いることで、相間移動条件下でのグリシン誘導体とアルデヒドとの直截的アルドール反応を高立体選択的に進行させることに成功した。しかし本反応には、適用可能なアルデヒドに説明し難い制限があった。そこで反応機構を詳細に検討した結果、キラルな触媒が介在する逆アルドール反応の関与を見出し、これが生成するアルドール付加体の立体選択性に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。この知見を基に反応条件を改良することで本法の一般性を改善し、極めて高いジアステレオ及びエナンチオ選択性で各種 *anti*- β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルを合成することに成功した。

3. 相間移動条件下での直截的マンニッヒ反応による酒石酸エステル窒素類縁体の不斉合成とその有用性

これまでに開発した光学活性相間触媒を用いることで、グリシン誘導体と α -イミノエステルとの直截的マンニッヒ反応を開発し、酒石酸エステルの窒素類縁体の効率的な不斉合成に成功した。さらに、本反応の生成物が官能基ごとにそれぞれ異なる保護基を有するという特徴を有効に活用することで、ストレプトリジンラクタム前駆体の短段階での立体選択的合成法を確立した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、光学活性な有機分子を合理的にデザインするという独自のアプローチに基づいて、新規光学活性相間移動触媒

を創製し、これを用いた各種の α -アミノ酸の実用的不斉合成法を確立した。

まず、市販の光学活性ピナフトールを出発原料として、 N -スピロ環骨格を有する C_2 対称な新規光学活性四級アンモニウム塩を設計し、合成した。これを相間移動触媒として用いてグリシン誘導体の不斉アルキル化反応を試みたところ、温和な条件で反応が進行し、高い触媒活性及びエナンチオ選択性が得られることを見出した。ここで、触媒の一方のピナフトール骨格の3,3'-位にアリール置換基を導入することで触媒の修飾を行い、その効果について詳細に検討した結果、反応性及び選択性を飛躍的に向上させることに成功した。さらに本反応を機軸とすることで各種有用 α -アミノ酸の効率的な不斉合成法を確立した。

続いて、適切に分子デザインされた触媒を用いることで、相間移動条件下でのグリシン誘導体とアルデヒドとの直截的アルドール反応を高立体選択的に進行させることに成功した。しかし本法には、適用可能なアルデヒドに説明し難い制限があった。そこで本反応における反応機構を詳細に検討した結果、キラルな触媒が介在する逆アルドール反応の関与を見出し、これが生成するアルドール付加体の立体選択性に大きな影響を及ぼすことを明らかにした。この知見を基に反応条件を改良することで本法の一般性を改善し、極めて高いジアステレオ及びエナンチオ選択性で各種 $anti$ - β -ヒドロキシ- α -アミノ酸エステルを合成することに成功した。

さらに、これまでに開発した光学活性相間移動触媒を用いることで、グリシン誘導体と α -イミノエステルとの直截的マンニッヒ反応を開発し、酒石酸エステルの窒素類縁体の効率的な不斉合成に成功した。さらに、本反応の生成物が官能基ごとにそれぞれ異なる保護基を有するという特徴を有効に活用することで、ストレプトリジンラクタム前駆体の短段階での立体選択的合成法を確立した。

以上のように申請者は、独自の発想に基づいて光学活性な有機分子をデザインすることによる、言わば人工の相間移動触媒の創製を機軸とした新しい反応設計の方向性を示した。本研究により光学活性相間移動触媒を用いた不斉合成反応の開発がさらに加速されることが期待される。

よって、本論文は博士（理学）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。