

## 論文審査の結果の要旨

氏名：大谷 豊 弘

博士の専攻分野の名称：博士（工学）

論文題名：ポーダンド型ビナフトール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを不斉触媒に用いる

$\alpha$ -ニトロエステル及び $\beta$ -ケトエステルの高選択的不斉マイケル反応の研究

審査委員：（主査）教授 玉井 康文

（副査）教授（研究所）野田 吉弘 教授 根本 修克

東北大学大学院教授 服部 徹 太郎

医薬品、農薬、香料等の生理活性化合物の多くは実像と鏡像が重なり合わない“不斉分子”であり、実像型と鏡像型からなる二つの鏡像異性体が存在する。これらは一般に生体に対する作用が異なる。サリドマイド薬害は、不斉分子であるサリドマイドの鏡像異性体の1：1混合物を薬として使用したため、薬効を示さない一方の鏡像異性体由来する副作用が顕在化して起こった悲劇であることが知られている。このため、現在では医薬品として不斉分子を用いる場合、両方の鏡像異性体について薬効と副作用を調べることが義務づけられている。従って、一方の鏡像異性体のみを作る技術は医薬品開発において極めて重要である。不斉分子を作るために用いられる化学反応は非常に多いが、 $\beta$ -ケトエステルや $\alpha$ -ニトロエステルなどから発生させた安定化カルボアニオンと種々の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物とのマイケル反応は、生成物が種々の生理活性化合物の重要な中間原料になるため、極めて有用な化学反応である。化学反応で一方の鏡像異性体のみを作り出す方法としては、少量の触媒を用いる「触媒的不斉反応」が最も優れた方法であるが、このマイケル反応に関しては1970年代から研究されているにもかかわらず高い選択性で一方の鏡像異性体を作ることは極めて困難で、高選択的な触媒的不斉マイケル反応の開発は現在でも重要な研究課題となっている。

以上の背景から、本論文では、極めて有用な反応である $\alpha$ -ニトロエステル及び $\beta$ -ケトエステルから発生させた安定化カルボアニオンと種々の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応の研究に取り組み、触媒として入手容易で且つ環境負荷が少ない独自のポーダンド型2'-位置換1,1'-ビナフトレン-2-オール誘導体のアルカリ金属フェノキシドを用い、エステルとして適切な2-アルコキシフェニルエステルを用いると、極めて高い選択性で一方の鏡像異性体が得られることを明らかにした。この結果は本触媒系が様々な生理活性化合物の合成に応用できる可能性を示すと共に、鏡像異性体選択性の制御因子として2-アルコキシフェニルエステルを用いた不斉触媒反応の例は本研究以外ないため、今後、このエステルを利用することで鏡像異性体選択性が向上する反応系が見いだされる可能性も示唆している。従って、新規性の高い研究成果がまとめられていると評価できる。

本論文は4章から構成されている。第1章は序論であり、本研究で用いた触媒の特徴とこれまでに報告されている触媒的不斉マイケル反応の概説、本論文の目的、意義について述べている。

第2章は種々の $\alpha$ -ニトロエステルと $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉マイケル反応について述べている。この反応は天然ペプチドを含む天然物や酵素阻害剤などの生理活性化合物にも存在する非タンパク性の $\alpha$ -アミノ酸及び生理活性アミン類の合成法となり得る有用な反応であるが、95 %ee以上の極めて高い選択性を示す不斉触媒は知られていなかった。

そこで、分子模型を用いた考察から高い選択性が期待された2-アルコキシフェニルエステルを合成して不斉マイケル反応を検討し、触媒として2'-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-1,1'-ビナフトレン-2-オールのナトリウムフェノキシドを用い、エステルとして $\alpha$ -ニトロプロパン酸2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルを用いると、一方の鏡像異性体が最高95 %eeの選択性で得られることを明らかにした。さらに、 $\alpha$ -ニトロプロパン酸以外の原料化合物の反応も検討し、 $\alpha$ -ニトロブタン酸及び $\alpha$ -ニトロ $\beta$ -フェニルプロパン酸の2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルの反応でも、高い鏡像異性体選択性が得られることを明らかにした。

第3章は、第2章の成果を、生成物が多く生理活性化合物の合成中間体として利用されているβ-ケトエステルとα,β-不飽和カルボニル化合物との不斉マイケル反応に応用し、有用性の高い六員環骨格を含むα-置換β-ケトエステルの反応において現時点で最高の鏡像異性体選択性を達成した過程を述べている。まず反応原料となる様々な2-アルコキシフェニルエステルの合成法を確立し、続いて、最適な触媒及びエステルの構造及び反応条件について検討している。

その結果、α-ニトロエステルの場合と同じ触媒を用いる2-(ペンタン-3-イルオキシ)フェニルエステルの反応が最も良い結果を示し、極めて高い鏡像異性体選択性(97 %ee)及び化学収率(98%)が得られることを明らかにした。

第4章は、本研究で得られた結果を総括して述べている。

以上述べたように、本論文は独創性の高い不斉触媒反応系を開発し、いくつかの生成物については現時点で最高の鏡像異性体選択性を達成しており、優れた研究成果がまとめられたものであると判断できる。

このような研究成果が得られたことは、論文提出者の豊富な学識と優れた研究能力を裏付けるものである。

よって本論文は、博士(工学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成27年2月23日