



吉田 雅紀

(北海道大学 大学院工学研究院 有機プロセス工学部門)

<研究タイトル>

「第一級アミノ酸およびその塩を利用する不斉有機触媒反応の開発」

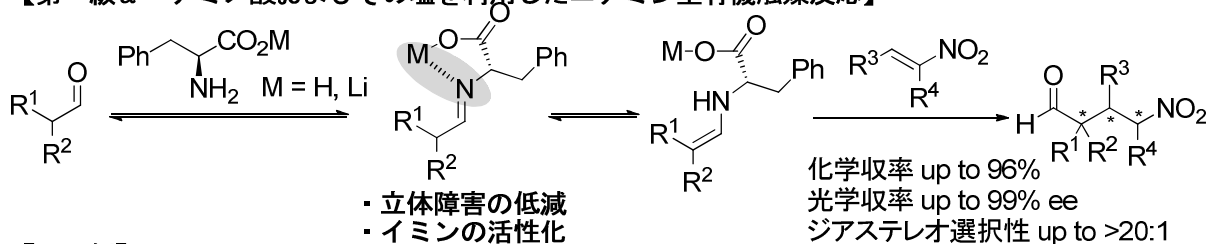
<研究概要>

分子量の小さな有機化合物を触媒として用いる有機触媒反応は、触媒が空気や湿気に対して安定なために取り扱いが容易であり自身の毒性が低いという特長を有しており、実験室レベルの小規模な合成から工業的な利用まで幅広く関心が寄せられている。また、鉱物資源に乏しい我が国にとって、安定供給が危ぶまれる希少元素に頼らない工業技術の開発は急務であり、有機触媒反応はその問題を解決する次世代の有機合成法の一つとして挙げられている。我々は、新たな不斉有機触媒の開発に取り組んできた結果、天然の有機化合物中に多く見られる構造である第一級 α -および β -アミノ酸が不斉触媒として利用可能であり、従来の不斉有機触媒反応では困難な反応を円滑に進行させることを見出した。

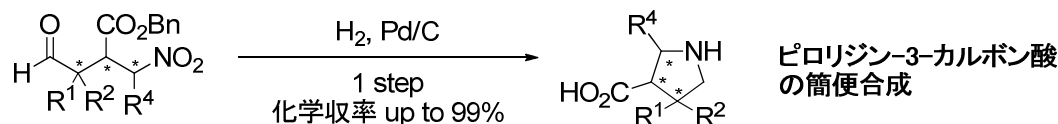
1. 第一級 α -アミノ酸およびその塩を利用した有機触媒反応による不斉四級炭素の構築

アルデヒドからエナミンを発生させ、ニトロアルケンへのマイケル付加を行う反応では、合成中間体として有用な γ -ニトロアルデヒドが得られる。これまで様々な第二級アミンを触媒として用いる不斉有機触媒反応が報告されてきたが、立体的に嵩高い基質である α 位分岐型アルデヒドを用いると、反応の活性種であるイミニウム-エナミン中間体が生成しづらくなるため目的生成物を得ることは困難となる。我々はこの問題に対し、触媒として第一級 α -アミノ酸を用いることによりイミン形成時の立体障害の問題を解消するとともに、分子内の酸性官能基によって効果的にイミンを活性化してエナミンの生成を促進する戦略を立てた。検討の結果、第一級 α -アミノ酸を水酸化リチウムで処理するだけで得られるアミノ酸リチウム塩をアミノ酸と共に触媒として用いると、不斉マイケル付加反応が良好に進行し、四級炭素を有する γ -ニトロアルデヒド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、基質として β -ニトロアクリル酸ベンジルを用いて得たマイケル付加体を水素添加条件で還元することにより、一段階でピロリジン-3-カルボン酸へと変換できることを見出し、有用化合物の類似体を簡便に合成することにも成功した。

【第一級 α -アミノ酸およびその塩を利用したエナミン型有機触媒反応】



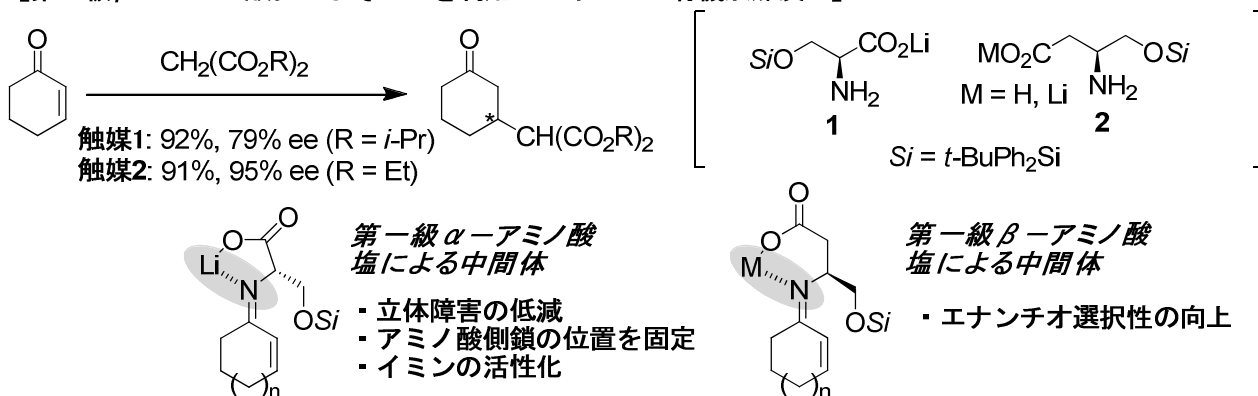
【応用例】



2. 第一級 β -アミノ酸およびその塩を利用したイミン型有機触媒反応

エノンに対して求核剤を作用させる場合、触媒量の第二級アミンを添加して反応を行うとイミニウム塩を経由して不斉マイケル付加反応が進行することが知られている。このような反応において、マイケル受容体としては鎖状エノンを用いた場合に高収率かつ高エナンチオ選択的に付加体が得られる例が数多く報告されているが、イミニウム塩中間体の立体障害が大きくなる環状エノンを基質として用いると、良好にマイケル付加体を得ることは比較的困難になる。我々はこの反応に対し第一級 α -アミノ酸リチウム塩を触媒として用いることにより、イミン形成時の立体障害を低減するとともに、リチウム塩を介したアミノ酸部位と側鎖の位置の固定およびイミンの活性化によって、求核剤によるマイケル付加反応を促進するモデルを提案した。種々検討を行ったところ、L-セリンから合成したアミノ酸塩 **1** が良好な不斉触媒となることを見出した。さらに検討を続け、第一級 β -アミノ酸およびその塩の混合物である触媒 **2** を新規に合成し反応に用いたところ、触媒 **1** よりも高エナンチオ選択的にマイケル付加体を与えることが分かった。求核剤としてはマロン酸エステルその他、種々の求核剤が利用可能であることを明らかにした。

【第一級 β -アミノ酸およびその塩を利用したイミン型有機触媒反応】



この度、日本化学会北海道支部奨励賞に選出いただき誠に光栄に存じます。これを励みに研究に一層努力する所存です。なお、本研究は北海道大学大学院工学研究院で行われたものであり、研究室にて叱咤激励と温かいサポートを頂きました原正治教授と仙北久典准教授に厚く御礼申し上げます。また、芳しくない結果にもめげることなく、一緒に本研究の芽を出し育てて下さった卒業生および在学生諸君に最大限の敬意を表すると共に深く感謝申し上げます。