

審査の結果の要旨

氏名 青山尚寛

有機反応を行う際、これまで広く用いられてきた有機溶媒とは異なる媒体として、近年、水やフルオラス溶媒、イオン性液体、超臨界流体などが注目されている。本論文は、その中でも特に、水とフルオラス溶媒に着目し、それらの特徴を活かした有機合成反応の開発を行った結果について述べたものである。

まず第一章では、塩化鉄(III)を触媒とする水中でのジアステレオ選択的アルドール反応の開発について述べている。すでに当研究室では、向山アルドール反応をモデル反応とし、水と有機溶媒の混合溶媒 ($\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) 中で機能する Lewis 酸の検討を行っている。しかしながら、水中で機能する Lewis 酸の性質をより詳細に解明するためには、有機溶媒を用いない水中においても Lewis 酸の検討を行う必要があると考え、本論文ではまず、界面活性剤存在下に様々な金属塩の効果について調べている。その結果、 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 中での検討では必ずしも良い結果を与えなかった塩化鉄(III)が水中において有効に機能すること、すなわち、SDS (sodium dodecyl sulfate)存在下に水中で反応を行うと、収率のみならずジアステレオ選択性も向上することを見出している。特に本論文では、 $\text{Sc}(\text{DS})_3$ を用いた場合との顕著なジアステレオ選択性の違いに興味を持ち、これらのジアステレオ選択性の発現に関して詳細に検討し、両触媒ともに生成物のジアステレオ選択性はエピマー化を伴い熱力学的に発現しているのではなく、速度論的に発現していることを示唆している。

次に、 FeCl_3 を用いる本触媒系の反応条件の最適化を行い、得られた条件の下、本触媒系の基質一般性に関して検討を行っている。芳香族、不飽和、脂肪族のそれぞれアルデヒドに関して、収率は中程度ながらも良好なジアステレオ選択性で目的物が得られ、また、ケイ素エノラートに関して、プロピオン酸チオエステル由来の *E* 体のケイ素エノラートではジアステレオ選択性は高いものの、ケイ素エノラートの加水分解のために収率が低くとどまることを明らかにしている。しかし、反応系に触媒量の NaOH を加えることでジアステレオ選択性を損なうことなく、収率を改善することができることも示している。一方、*Z* 体のケイ素エノラートでは、収率、ジアステレオ選択性ともに低くとどまり、シクロヘキサノン由来のケイ素エノラートでもジアステレオ選択性は低い、 α 位にメチル基を導入したケイ素エノラートでは高いジアステレオ選択性が発現することを明らかにしている。

第二章では、界面活性剤型 Brønsted 酸触媒を用いる水中での脱水的グリコシル化

反応の開発について述べている。当研究室ではこれまでに、DBSA (dodecylbenzenesulfonic acid)などの界面活性剤型 Brønsted 酸触媒が、疎水性基質存在下水中において疎水的反応場を形成し、水中での脱水的エステル化やエーテル化、ジチオアセタール化反応などにおいて有効に機能することを見出している。一方で、糖質は、エネルギー代謝や細胞外マトリックスの主要な構成成分であるだけでなく、細胞間の認識、輸送、接着に関わる重要な情報分子の担い手でもあり、有機合成において糖質合成の根幹をなすグリコシド結合生成反応の開発が重要な研究課題として注目されている。そこで本論文では、DBSA を触媒とする水中での脱水的グリコシル化反応について検討し、まず、3位と5位をベンジル基で保護した2-デオキシリボースと1-ドデカノールを基質とし、10 mol%のDBSA存在下、40 °Cで反応を行ったところ、 α/β 選択性は低いものの、高収率で目的物が得られることを見出している。さらに、同様の条件下、2,3,5位をベンジル基で保護したリボースと1-ドデカノールを基質として反応を行うと、高い β 選択性、かつ良好な収率で目的物が得られること、また、2,3,4,6位をベンジル基で保護したグルコースやガラクトースを用いた場合には、高い反応温度が必要なものの、中程度の収率で反応が進行すること、さらに、 α/β 選択性に関しては、2,3,4,6位をベンジル基で保護したマンノースを用いると、高い α 選択性をもって目的物が得られることを明らかにしている。

第三章では、フルオラス溶媒を用いる無保護糖の直接的脱水的グリコシル化反応の開発について述べている。第二章で述べたグリコシル化反応を含む水中での脱水反応では、疎水性の高い基質でのみ反応が進行し、親水性の高い基質を用いることができないという問題点があった。特にグリコシル化反応の場合、高い水溶性を有する無保護の糖を疎水的にするには保護・脱保護を含む数段階の化学変換が必要であり、必ずしも効率的とは言えない。そこで、本章ではこれまでの知見をもとに、無保護糖のグリコシド化反応を効率的に行うための新規触媒系の探索を行っている。

DBSA を触媒とする水中でのグリコシル化反応では、疎水的な基質と DBSA により水中において疎水的な有機液滴が形成され、脱水反応が進行する。一方で、親水的な無保護の糖を基質とする場合には、反応媒体としては非水系溶媒が適当であると考えられる。さらに、平衡を目的とする方向に傾けるために水を反応系中から除く必要があるが、この際に、水溶性の液滴から脱水反応が効率的に進行するよう水溶性の液滴が非水系溶媒中に細かく分散している状態が望ましいと考えられる。本論文では以上の点を念頭に置き検討を行った結果、反応媒体としてはフルオラス溶媒である perfluoromethylcyclohexane (PFMC)を用い、加熱還流させることで反応が進行することを明らかにしている。これは加熱還流により、反応系中に存在する水（ア

ルコールとなじみやすくするため糖の水溶液を用いたている) とともに反応によって生じた水が系外に除かれ、平衡が生成物側に傾くためと考えられる。さらに、フルオラス置換基を有する界面活性剤型 Brønsted 酸触媒を用いることで、水相(無保護糖)と有機相(アルコール)の二相がフルオラス相に分散し、効率よく反応が進行することも明らかにしている。

最後に第四章では、水相-有機相-フルオラス相の三相系を用いる相間移動触媒反応の開発を行った結果について述べている。第三章で述べた無保護糖の脱水的グリコシル化反応では、フルオラス Brønsted 酸触媒存在下にフルオラス相が水相-有機相の分散媒体として機能し、目的とする脱水反応が効率的に進行したと考えられる。しかしながら、本脱水反応は反応の進行とともに、水相-有機相-フルオラス相の三相系から有機相-フルオラス相の二相系へと変化するなど、分散媒体としての評価系として必ずしも適当ではないことも示唆された。そこで本章では、より単純な反応系での検討を行うことし、水相-有機相の二相からなる相間移動触媒反応をモデル反応とし、フルオラス溶媒中での挙動を調べている。

基質として benzyl phenyl ketone と benzyl bromide、触媒として tetrabutylammonium bromide (TBAB)を用い、フルオラス溶媒である PFMC 存在下に、フルオラス界面活性剤の添加効果を調べた結果、フルオラス性と疎水性の置換基を有する界面活性剤では収率が低下したが、フルオラス性と親水性の置換基を有するアルコールを用いると反応が加速され、収率が向上することを明らかにしている。一方で、親水性の置換基でも、カルボン酸塩やスルホン酸塩では収率が低下したが、フルオラスジオールを用いると最も効率よく反応が進行し、触媒量も 5 mol%まで減じることができることを明らかにしている。次に、本触媒系におけるジオールのフルオラス置換基やフルオラス溶媒の効果について調べ、フルオラス置換基を持たないジオールを用いた場合は、何も添加しない系と収率がほとんど変わらないこと、また、フルオラス溶媒を用いずフルオラスジオールのみを添加した場合には、収率は少し向上するもののフルオラス溶媒を用いた方がより高い収率で目的物を与えるという結果から、収率の向上にはフルオラスジオールとフルオラス溶媒の両方が必要であることを明らかにしている。

以上、本論文は、水とフルオラス溶媒の特徴を活かした効率的な有機合成反応の開発を行ったものであり、有機合成化学、医薬化学の分野に貢献するところ大である。よって、博士(薬学)の学位に値するものと判定した。