

# 博士論文審査報告書

論文題目：光延反応を用いたアルコールの速度論分割および新規光延試薬 DMEAD の開発

申請者：萩谷一剛

## 1. 論文内容の要旨

光学活性物質は、医薬品・農薬・生分解性ポリマー・液晶材料など、需用が多く、これまで数多くの光学活性物質を得る手法が開発されてきた。中でもラセミアルコールの速度論分割は原料の調達が容易であること、および生成物の有用性が高いことから工業的には重要な位置付けにある。しかしながら、 $S_N2$  反応を用いた速度論分割は利用価値が非常に高いにもかかわらず過去にほとんど報告例がない。本研究では、 $S_N2$  反応として光延反応を用いたアルコールの速度論分割の研究および後処理が容易な新規光延試薬 DMEAD (di-2-methoxyethyl azodicarboxylate) の開発を行なった。

アルコールの速度論分割では、キラル求核種、光延反応試薬、溶媒および反応条件の最適化を行なった。その結果、キラル求核種として光学活性 BINOL (1,1'-bi-2-naphthol) を用いて DMEAD、 $PBu_3$  存在下、トルエン溶媒中  $5^\circ C$  で混合し、次いでラセミアルコールを滴下する方法が有効であることを見出した。1-phenylethanol の分割では  $s = 3.0$  (Conversion 48%, 38% de)、lactic acid methyl ester の分割では  $s = 3.4$  (Conversion 47%, 41% de) を達成した (de = diastereomer excess,  $s$  = stereoselectivity factor)。報告例の  $s = 2.5$  よりも高い立体選択性を得ることに成功した。

分子内で4級アンモニウム塩を経由する速度論分割では、溶媒・濃度・求核種・置換基などを検討した。その結果、反応条件にかかわらず3員環4級アンモニウム塩の生成が非常に早いことが判明した。その中で低収率ではあるもののアミン上に嵩高い置換基を導入することで2.9/1の立体選択性が発現した。

光延反応は穏和な条件で立体特異性の高い有用な合成反応の一つであるが、欠点としてヒドラジンジカルボキシレートおよびホスフィンオキサイドが化学量論量副生する点が挙げられる。ホスフィンオキサイドは一般的に使用されるトリフェニルホスフィンから副生する場合、結晶性および極性が高いことから除去が大きな問題にならないことが多い。これに対して一般的に使用される DEAD (diethyl azodicarboxylate) および DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) から副生するヒドラジンジカルボキシレートは、しばしば生成物との分離に困難を生じる。そこで、副生するヒドラジンジカルボキシレートを水洗で容易に除去可能な新規光延試薬 DMEAD (di-2-methoxyethyl azodicarboxylate) の創製を行った。DMEAD は DIAD とほぼ同等の反応性を示すことから後処理で優位な DMEAD の有用性は非常に高い。DMEAD は既に数十 kg 単位での製造が行なわれており多くの企業・大学

などの研究で利用されている。更に実用化研究として DMEAD を用いた工業化プロセス研究を行い、dppe (1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) と併用させることで工業的に優位なプロセスの設計が可能であることを見出し、医薬品原料の簡便な合成プロセスを確立した。

## 2. 論文審査結果

キラルな 2 級アルコールの立体区別を行いうる光延反応試薬を開発し、ラセミアルコールの速度論分割を行っている。種々のキラル求核種の中から BINOL が最適であることを見だし、立体選択性としてはこれまでの最高値を更新している。また、 $\beta$ アミノアルコールとキラル求核種との反応も行った。速度論分割は同様に観測されたが、立体 2 重反転のみが起こることが分かった。これらの研究と平行して光延反応の後処理を容易にするために反応の副産物を水溶化する試みを行った。この設計に基づいて合成した DMEAD は物性が良く、光延反応からの生成物の単離が飛躍的に簡単になった。また、もう一つの試薬であるトリフェニルフォスフィンからの副産物の除去に関しても種々リン化合物の検討により解決し、医薬品合成に堪えうる手法として確立した。このように、光延反応の改良と利用に関する研究を一貫して行っており、得られた成果は企業化にまで発展している。反応機構的にも有益な知見を含んでおり、研究目的に沿った結論も得られている。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

また、平成 22 年 1 月 26 日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行った結果、合格と判定した。

主査：杉村 高志 印

副査：中辻 慎一 印

：水谷 文雄 印

：柳 日馨 印

(大阪府立大学大学院理学系研究科、教授)