

審査の結果の要旨

氏名山 下 恭 弘

キラル触媒を用いる触媒的不斉合成反応は、光学活性化合物を得るために最も効率のよい方法論を提供し、その開発は今日の有機合成化学において最も重要な研究課題の一つとなっている。本論文はこの課題に取り組み、より効率性の高い不斉反応の開発を目指し検討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、シリルエノールエーテル類の不斉アミノ化反応について述べている。カルボニル化合物 α 位へのアミノ化反応は、キラルな α -アミノ酸、 α -アミノケトン類を合成する上で重要な手法の一つとなっている。中でも、窒素等価体としてアゾジエステル化合物を用い、各種キラルなエノラートと反応させる方法は、その生成物であるヒドラジン誘導体を窒素-窒素結合の切断により α -アミノカルボニル化合物へと誘導できるため、アミノ酸類のジアステレオ選択的不斉合成において重要な位置を占めている。しかしながら、この反応をエナンチオ選択的に行った例はこれまでほとんどなかった。本論文では、ルイス酸を用いるシリルエノールエーテル類のアゾジエステル化合物によるアミノ化反応を検討している。まず不斉反応に先立ち、アキラルな反応系において触媒の活性評価を行い、銅および銀のトリフラートが高い触媒活性を有することを見出している。この触媒は、より反応性の低いケトン由来のシリルエノールエーテルとの反応においても有効であり、特に銀トリフラートを用いるとわずか1 mol%の触媒量においても高い活性を有することを明らかにしている。続いて、この触媒をもとにして不斉反応への展開を検討し、中心金属として過塩素酸銀を用い (*R*)-BINAPを不斉配位子として反応を行うことにより、高収率および中程度の選択性をもって目的の付加体が得られることを見出しており、触媒的不斉アミノ化反応の新たな手法を開発している。

第二章では、キラルジルコニウム錯体をアルデヒド類の活性化に用いる触媒的不斉反応について述べている。アルデヒド類を用いる不斉反応に関しては、現在までに多くの研究が行われ、その開発は有機合成化学上最も重要な研究分野の一つとなっている。中でも不斉向山アルドール反応は、光学活性な β -ヒドロキシカルボニル化合物を得る有用な方法

の一つである。この反応に関する研究は活発に行われすでにいくつかの優れた触媒系が開発されているが、そのほとんどが厳密な無水系や極低温条件を必要とし、基質一般性も必ずしも十分でない場合もあり、効率的反応としては開発の余地を残していた。本論文はこの問題に取り組み、キラルジルコニウム触媒を開発し、これを用いる不斉向山アルドール反応において、従来の結果を凌駕する反応性および選択性を実現している。まず触媒系の開発を行い、 $Zr(Ot-Bu)_4$ と3,3'位にヨウ素原子を導入したBINOL (3,3'-I₂BINOL) にプロパノールを添加した系が有効であることを見出している。反応は、0 °Cで広い基質一般性をもって円滑に進行し高い選択性を与えること、またプロトン源が反応に必須であることを明らかにしている。さらに、プロピオン酸エステル由来のケイ素エノラートを用いて反応の検討を行ったところ、アンチ体が高いジアステレオおよびエナンチオ選択性をもって得られることを見出している。また、この触媒系を用いると、エノラートの幾何異性によらずアンチ選択的に反応が進行することを示している。これまで不斉ルイス酸触媒を用いる向山アルドール反応において、用いるエノラートの幾何異性によらず高アンチ選択的に反応が進行した例はほとんどなく、反応機構的にも興味深い。

さらに本論文は、触媒サイクルおよび触媒系における微量の水の効果についてNMRを用いて詳細な実験を行い、興味深い事実を見出している。すなわち、触媒サイクルに関しては、一級アルコールが触媒サイクルの促進、さらには予想されるシリルカチオンによるアキラルな経路の抑制に重要な役割を果たしていることを見出している。一方、水に関しては、触媒形成に重要な働きをしていることを明らかにし、特に配位子として作用している可能性を述べている。また一方、触媒系の改良にも取り組み、BINOLの6,6'位により強い電子吸引性基であるペンタフルオロエチル基を導入した配位子を新たに合成し、これを用いる触媒を検討したところ、アルドール反応において有意な触媒活性の向上が見られ、より有効な触媒系となることを明らかにしている。

さらに、不斉ヘテロ Diels–Alder反応、不斉アリル化反応にもここで開発したジルコニウム触媒が有効であり、目的とする付加体がそれぞれ高収率、高選択収率をもって得られることを見出している。

以上、本論文はキラルな銀およびジルコニウム触媒を開発し、いくつかの触媒的不斉合成反応において従来法を凌駕する結果を達成したもので、有機合成化学、医薬品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。