

審査結果の要旨

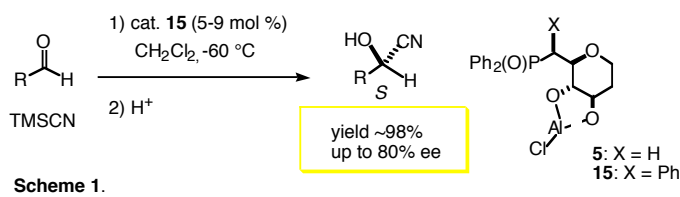
氏名 濱島義隆

従来の 1 中心型の触媒に加えて、天然に存在する酵素が持つ多点制御という概念に基づいた人工低分子触媒の開発により新しい効率的な触媒反応の開発が可能になると考えられる。濱島は人工多点制御型触媒に注目し、ルイス酸触媒中にルイス塩基を組み込んだ複合不斉触媒を新たに開発することを目的とし研究を開始した。具体的には天然に豊富に存在する糖を基本骨格とする触媒の設計を行い、それを適用することでこれまで報告例のなかったケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応の実現を目標とした。

複合触媒の開発には、ルイス酸とルイス塩基の活性化能のバランスと空間的配置の設定が重要である。これらが適切に実現できればルイス塩基によって活性化されうる有機金属化合物を求核剤とする反応を効率的に進行させる触媒の創製が可能である。糖は、固定されたイス型 6 員環上に様々な相対配置で多くの官能基を有するため、適切なルイス酸とルイス塩基の配置を可能にする化合物と考えられる。濱島は、これまでの研究を基に糖の 3,4 位にルイス酸であるアルミニウムを配し、6 位にルイス塩基であるホスフィンオキシドを結合させた触媒を設計した。

まず設計した触媒の機能評価をベンズアルデヒドのシアノシリル化を用いて行った。ルイス酸とルイス塩基の配置を決定する糖骨格の相対配置は反応性とエナンチオ選択性に影響し、グルコース由来の触媒 **5** がもっとも優れていた(99%, 46% ee)。

反応の効率向上を目指して種々検討を行った結果、糖の 6 位に β 配置のフェニル基を導入することでエナンチオ選択性が 80% ee に向上した(Scheme 1)。これは、糖の C5-C6 単結合の



立体配座がフェニル基によって制御され、dual activation 機構が優位になったためと考えられる。

以上の知見をもとにケトンのシアノシリル化反応へと研究を展開した。これまでにアルデヒドへのエナンチオ選択的な付加反応はかなりのレベルに達してはいるものの、ケトンに対する反応は殆ど未開拓である。その原因は大きくわけて 2 つある。

- ①ケトンはアルデヒドに比べて格段に反応性が低い点 (電子的・立体的要因)。
- ②ケトンはアルデヒドに比べルイス酸の配向性を制御しにくい点 (立体的要因)。

これらの問題は、2 つの反応剤を同時に活性化する多点制御型不斉触媒を適用すれば解決できると考え、新たな触媒設計に着手した。

触媒 **5** の α 面と β 面の区別を明確にするために、糖の 3 位にカテコール基を持つ触媒 **30** を設計した。3 位のエーテル酸素がルイス酸に配位することによって触媒は安定化され、カテコールのベンゼン環部分は糖骨格の α 側を向き触媒の α 側は立体的に遮蔽される(Scheme 2)。したがって、ケトンのルイス酸への配位はホスフィンオキシドのある β 側から優先的に起こることが期待された。

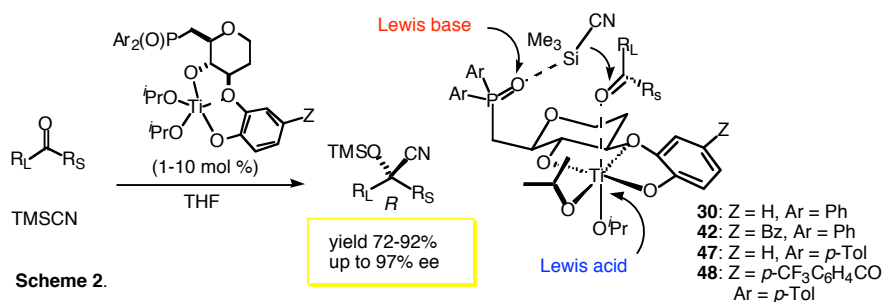
アセトフェノンモデル化合物として反応条件の最適化を行った。様々なルイス酸を検討した結果、チタンテトライソプロポキシドを用いた場合に最もよいエナンチオ選択性が得られた。溶媒効果を検討したところ配位性溶媒である THF を用いた場合、非配位性溶媒である塩化メチレンやトルエンを用いた場合に比べ反応性と不斉収率の向上が見られた。これは触媒の NMR がオリゴマー構造を示唆していることから、THF の配位により活性で選択性の高いモノマーの生成が促進されたためと考えている。

最適化した条件を用いて基質の一般性を検討した。10 mol %の触媒 **30** を用いることで芳香族ケトンから脂肪族ケトンに至る様々なケトンに適用できることが明らかになった。この反応系は、メチルケトンだけではなくプロピオフェノンのようなエチルケトンでも 91% ee と高い選択性を示す。また、2-ヘプタノンのような単純鎖状ケトンの場合でもメチル基とメチレンの区別にも係わらず、76% ee と高い選択性を示したのは特筆に値する。

遷移状態を考察するために速度論的解析を行った。本反応の初速度を測定したところ反応速度は触媒の濃度に対して1次であることが分かった。また、TMSCN に関しては 0.7 次であることが明らかとなった。これらは、本反応の遷移状態では1分子の触媒と TMSCN が関与していることを示唆している。さらに、対照実験としてルイス塩基の代わりにジフェニルメチル基を有する配位子 **41-L** を用いて反応を行った。触媒 **41** では反応温度をあげても反応は大変遅く、エナンチオ選択性も大きく低下した。以上のことから、本反応のケトンに対する高い反応性と立体選択性は Scheme 2 に示すように、ルイス酸であるチタンがケトンを活性化し、同時にルイス塩基であるホスフィンオキシドが TMSCN を活性化することで反応が進行する dual activation 機構に由来すると考えられる。

触媒 **30** の問題点、①比較的多い触媒量 (10 mol %)、②環状ケトンや鎖状ケトンにおけるエナンチオ選択性 (69-76% ee)を改善するために、触媒のチューニングを行った。触媒 **30** のカテコール部位をベンゾイル基で修飾した触媒 **42** が優れた機能を示した。触媒 **42** を用いたところ、検討したすべての基質で選択性の改善が見られ、特に 2-ヘプタノンやインダノンでは 10-15%の選択性の改善が見られた。この触媒は安定性の面でも改善され、触媒量を 1 mol %にしても遜色ない収率とエナンチオ選択性で生成物を得ることができた。

ホスフィンオキシド部位を更に塩基性の増したジトリルホスフィンオキシドをもつ触媒 **47** (10 mol %)を用いたところ 2-ヘプタノン由来の生成物の不斉収率は 76%から 88%に



向上した。このことは、dual activation 機構を支持する結果である。これまでの 2 つの知見を統合した触媒 **48** を用いたところ、エナンチオ選択性は更に向上し 92% ee に達した。この選択性は現在困難とされている単純鎖状ケトンを用いた触媒的不斉反応の中でもっとも優れた結果のひとつだと考えられ、ルイス酸とルイス塩基による dual activation 機構の有効性を実践することができた。今後、ルイス酸とルイス塩基の更なるチューニングにより実用的な反応開発に繋がると考えている。

以上の結果は、薬学の研究に大きく貢献しており、薬学博士の学位にふさわしいものと考えられる。