

論文審査の結果の要旨

1 : 新規不斉配位子 linked-BINOL の開発と Ga-Li-linked-BINOL 錯体への応用

柴崎研究室ではヘテロバイメタリック触媒と総称される不斉触媒の開発を行ってきた。これらの金属錯体の構造上の特徴の一つとして2ないし3分子の BINOL 不斉配位子を含む点が挙げられ、複数の不斉配位子により構築される不斉環境が不斉誘導に重要な役割を果たしている。一方で、複数の不斉配位子を必要とするが故に錯体の安定性等に問題が生じる場合があった。松永茂樹は新規不斉配位子を設計し、錯体の安定化を目指すべく研究に着手した。

錯体安定化を指向した配位子設計概念を Figure 1 に示した。2分子の BINOL ユニットの適切なリンカーにより連結することで錯体の安定化を目指すこととした。リンカー部分に関して種々検討の結果、新規酸素原子含有型 linked-BINOL が有効であることを見出した。本新規不斉配位子より調製した Ga-Li-linked-BINOL を用いたエポキシド開環反応においては若干の

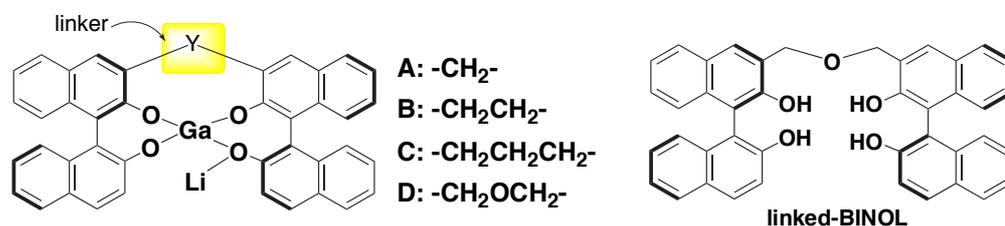


Figure 1. Strategy to prepare stable Ga-complex –linked-BINOL–

反応性の低下が観測されたものの、触媒量を 10 mol %に減じても触媒の分解が全く見られなかった。一方、Ga-Li-(BINOL)₂ を用いる場合には求核剤との配位子交換による触媒の分解が時間とともに進行するため、触媒量 10 mol %では極めて低い化学収率にとどまった。この結果は、新規 linked-BINOL 配位子により錯体の安定化が達成されたことを示唆している。linked-BINOL により構築される不斉環境に関しては Ga-Li-linked-BINOL の構造解析を行い、NMR、LDI-TOF MS、X線結晶構造解析により詳細な解明に成功した。

2 : Et₂Zn/linked-BINOL 錯体のメカニズム解析

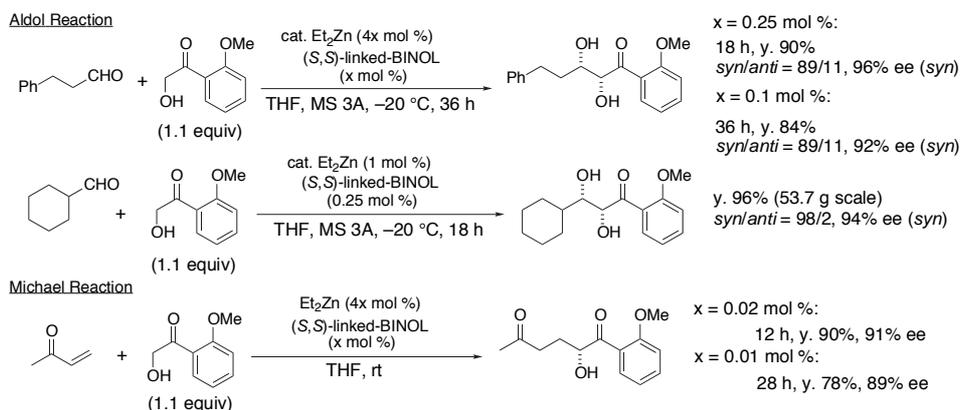
松永茂樹の開発した linked-BINOL 配位子は、共同実験者により各種金属錯体へと適用可能であることが明らかとなりつつある。その中で、Et₂Zn/linked-BINOL=2/1 錯体はヒドロキシケトンを求核剤とする直接的触媒的不斉アルドール反応および直接的触媒的不斉マイケル反応に対して有効であった。松永茂樹は linked-BINOL 配位子を活用した触媒的不斉反応を展開していく上で、反応メカニズムの解析は合理性の高い反応改良、および新規反応への展開に必要不可欠であると考え、Et₂Zn/linked-BINOL 錯体によるアルドール反応を対象としたメカニズム解析研究に着手した。

亜鉛触媒の構造に関して X線結晶構造解析、NMR、ESI-MS 解析、エタンガス発生量の定量実験を行った結果、Zn₃(linked-binol)₂ という構造を有することが分かった。さらに、各種反応速度実験および質量分析の結果、この Zn 三核錯体は触媒前駆体であり、真の活性種は多核錯体であることが明らかとなった。また、本反応はケトンと触媒に対しては1次の依存性を示し、アルデヒドに対しては0次であることも分かった。

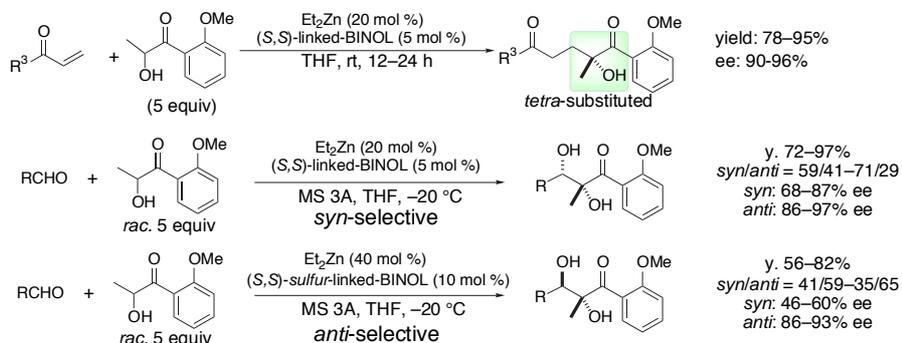
次にメカニズム解析を基盤に、反応の改良に取り組んだ。反応改良のターゲットとなる段階は生成物の解離と触媒再生のステップであることが予想された。反応条件の最適化の結果、

Et₂Zn/linked-BINOL=4/1 の比率で反応を行い、さらに添加剤として活性化した MS 3A を加えることで反応速度の改善、ケトン当量の低減化(1.1 当量)、触媒量の低減 (0.1 mol %) に成功した (Scheme 1)。アルドール反応に対して最適化した反応条件はマイケル反応に対しても極めて有効であり触媒量を最高 0.01 mol %にまで低減化することに成功した (Scheme 1)。また、新規 Et₂Zn/linked-BINOL=4/1-MS 3A 触媒系はヒドロキシプロピオフェノン を求核剤とする反応にも有効であり 4 置換炭素を有する生成物を最高 96% ee にて得ることに成功した (Scheme 2)。また、本反応ではラセミ体のケトンを使用した が、興味深いことに回収されたケトンは光学活性体であった。この知見を基に光学的にほぼ純粋な(S,S)-体のケトンを原料として反応を行った場合には、(R,R)-触媒では反応が全く進行せず、(S,S)-触媒では円滑に反応が進行した。この結果は触媒のケトンの α 位のヒドロキシ基の立体に対する高い認識能を示唆しており、特に触媒的不斉マイケル反応において生成物阻害を受けることなく触媒量を 0.01 mol %にまで低減化できた事実を支持するものである。ヒドロキシプロピオフェノン を求核剤としたアルドール反応も新規 Et₂Zn/linked-BINOL=4/1-MS 3A 触媒系を適用することで、ジアステレオ選択性に問題点を残すものの、生成物を効率よく得ることができた (Scheme 2)。この場合には、興味深いことに linked-BINOL のリンカー中のヘテロ元素を酸素から硫黄へとかえた sulfur-linked-BINOL も有効であり、ジアステレオ選択性が逆転するという発見を見出した (Scheme 2)。

Scheme 1. Direct Aldol and Michael Reaction with Optimized Et₂Zn/linked-BINOL = 4/1 with MS 3A System.



Scheme 2. Direct Aldol and Michael Reaction with 2-Hydroxy-2'methoxy-propiofenone.



以上のように、松永茂樹は新規不斉配位子の開発と詳細なメカニズム解析に基づいた大幅な反応改良を達成した。本研究成果は薬学領域の研究に十分に貢献しており、薬学博士の学位にふさわしいものとする。