

審査の結果の要旨

氏名 濱田 知明

近年、水を溶媒として用いる有機反応が注目を集めている。水は安価で発火などの心配もなく、また、水中では有機溶媒中では実現できないユニークな反応性や選択性が期待できる。さらに、我々の生命を維持している生体内反応は、大量の水存在下で行われており、それらとの関連も興味深い。一方、イミン類を用いる触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応は、光学活性含窒素化合物を合成するための最も有効な手法の一つを提供する。すでにこれまでも優れた反応が数多く報告されてきているが、それらの反応は多くの場合、厳密な無水条件を必要とし、少量でも水が存在すると反応が停止してしまったり選択性が大きく低下したりすることが知られていた。従って、水中でのイミン類を用いる触媒的不斉付加反応は非常に稀であった。このことを受けて本論文は、水中での触媒的不斉 Mannich 型反応およびイミン類の触媒的不斉アリル化反応の開発に取り組んだ結果について述べたものである。

まず第一章では、 α -ヒドラゾノエステルとケイ素エノラートとの触媒的不斉反応が、 ZnF_2 と 1,2-ジフェニルエチレンジアミンから容易に誘導されるキラルジアミンを触媒として用いることにより、 $H_2O/THF = 1/9$ 中において、高い選択性をもって円滑に進行することを明らかにしている。しかしながら、ここで高収率を得るためには、触媒量の TfOH の添加が必要であること、一日を超える長い反応時間が必要であること、50 mol%以上の ZnF_2 を必要とすること、といった問題点も同時に明らかになった。そこでまず、上述の Mannich 型反応における TfOH の役割に関して知見を得るべく、TfOH 以外の添加剤の検討を行い、高収率を得るための添加剤としては、NaOTf などの金属トリフラート塩も有効であり、このことから、TfOH はトリフラートアニオン源として働いていることを推定している。

次に本論文は、より有効なキラルジアミンの探索を行い、芳香環上の *o*-位に MeO 基を有するキラルジアミンを用いた場合、反応速度が劇的に向上することを明らかにしている。またこの際、元のジアミンを用いたときよりも、高い選択性が得られることも示している。さらに興味深いことに、新たに見出したキラルジアミンを用いると、ケイ素エノラートとの反応において、TfOH (あるいは NaOTf) の添加が必要ないことも明らかにしている。さらに、 ZnF_2 -キラルジアミンを触媒として用いる不斉 Mannich 型反応において、*E* 体および *Z* 体のケイ素エノラートから、それぞれ逆の相対立体配置を有する生成物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も見出している。このような立体特異性は、これまで知られている触媒的不斉 Mannich 型反応ではほとんど例がなく大変興味深い。また、立体選択性に関しては、チオエステル由来のケイ素エノラートと 3-ペンタノン由来のケイ素エノラートとで、エノラートの幾何異性と主生成物のジアステレオマーの関係が逆になることも明らかにしている。さらに、*o*-位に MeO 基を有するキラルジアミンを不斉配位子として用いたとき、これまで 50 mol%以上必要であった ZnF_2 の量を 20 mol%まで減じて、高収率および高立体選択性をもって付加体が得られることを明らかにしている。

さて、これまでの反応は、 H_2O/THF 系で行われてきたが、水のみを溶媒として用いる触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発は、非常に困難な課題とされてきた。そこで本論文では次段階として、Mannich 型反応の溶媒を水のみとする検討を行っている。実際、 ZnF_2 -キラルジアミンを触媒として用いたとき、 α -ヒドラゾノエステルと 4'位置換のアセトフェノン由来のケイ素エノラートとの反応では、溶媒を水のみとしても高収率および高エナンチオ選択性をもって付加体が得られることを明らかにしている。また、 α 位一置換のカルボニル化合物由来のケイ素エノラートの反応では、 ZnF_2 -キラルジアミンを触媒として用い、さらにカチオン性界面活性剤である CTAB を添加することにより、高収率および高立体選択性をもって対応する Mannich 付加体が得られることを示している。本反応は、水中での触媒的不斉 Mannich 型反応の初めての例である。

続いて本論文第2章では、上述のキラル ZnF_2 触媒を用いる水系溶媒中での α -ヒドラゾノエステルに対する触媒的不斉アリル化反応の検討結果を述べている。ここではアリル化剤として、アリルトリメトキシシランが最も良好な結果を与えている。また、不斉 Mannich 型反応と同様、不斉配位子としては芳香環上の *o*-位に MeO 基を有するキラルジアミンが良好な結果を与え、また ZnF_2 も 20mol %まで低減化している。さらに興味深いことに、ベンゾイル基の 4 位にアルコキシ基を有する α -ヒドラゾノエステルを求電子剤として用いたとき、高収率で生成物が得られることを明らかにしている。また、2 位に置換基を有するアリルシランの使用も可能であることを示している。なお、本反応の生成物のヒドラジンは N-N 結合を切断することにより、容易に対応する α -アミノ酸エステルに誘導できることも明らかにしている。本アリル化反応は、水系溶媒中におけるイミン類の触媒的不斉アリル化反応としては初めての例である。また、有機溶媒中の反応も含めて、ヒドラゾンの触媒的不斉アリル化反応としても最初の例である。

さて、先に述べたように、触媒的不斉 Mannich 型反応およびアリル化反応ともに、

用いる ZnF_2 は触媒量で十分であり、反応機構、触媒サイクルに興味を持たれる。本論文では、様々な実験を積み重ねることにより、両反応の反応機構、触媒サイクルを提唱している。すなわち、 ZnF_2 -キラルジアミン錯体の Zn (II) が Lewis 酸としてヒドラゾンを活性化し、 F^- が Lewis 塩基としてケイ素求核剤を活性化するという二重活性化機構で反応が進行し、対応する Zn アミドとフルオロシラン (Si-F) を与える。前者は溶媒の水により分解されて生成物と ZnF(OH) 錯体を与え、この錯体が Si-F と反応して ZnF_2 -キラルジアミン錯体を再生することにより、触媒サイクルが完成する。これまで、 Si-F は大きな結合エネルギーを有するため、その切断は困難であると考えられてきた。今回、その切断がソフトな金属錯体である ZnF(OH) により実現された点は極めて興味深い。

以上、本論文は、水存在下でのみ有効に機能するキラル ZnF_2 触媒を用いることにより、これまで困難とされてきた水系溶媒中での触媒的不斉 Mannich 型反応やイミン類の触媒的不斉アリル化反応を実現したものであり、博士 (薬学) の学位に値するものと判定した。