

審査の結果の要旨

氏名 井 堀 洋 一

不斉 Mannich 反応は、光学活性 β -アミノカルボニル化合物を与える最も有用な炭素-炭素形成反応の一つである。すでに当研究室では、 $Zr(O^tBu)_4$ 、二分子の (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL 及び *N*-メチルイミダゾール (NMI) から調製されるキラルジルコニウム触媒が、ケイ素エノラートを求核剤とする不斉 Mannich 型反応の有効な触媒となることを報告している。

本論文はまず、ここで用いられている触媒に着目し、より効果的な不斉環境を構築することが出来る新規光学活性 BINOL 配位子及びこれを用いる高活性キラル Lewis 酸触媒の開発を目指し、研究を行っている (第一章)。まず、 $Zr(O^tBu)_4$ 、(*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL 及び NMI から調製したキラルジルコニウム触媒の遷移状態モデルの考察から、二分子の (*R*)-BINOL の 3 位をスペーサーとしてメチレンで架橋した配位子 BBM を設計、合成している (第二節)。続いて、これを用いてキラルジルコニウム触媒を調製し、ベンズアルデヒドと α -アミノフェノールから合成したイミンとイソ酪酸メチル由来のケイ素エノラートの Mannich 型反応を行い、高収率かつ高エナンチオ選択性をもって生成物が得られることを明らかにしている。さらに、ここで得られた生成物の絶対配置は *S* であり、この配位子をデザインする基となった (*R*)-6,6'- Br_2 -BINOL を配位子としたキラルジルコニウム触媒による Mannich 型反応の生成物の絶対立体配置が *R* であることから、配位子は同じ *R* 体由来の BINOL を用いているのにも関わらず、架橋させているものとさせていないものとで、生成物の絶対立体化学が逆転するという興味深い結果を見出している。

次に、この現象を解明する目的で種々 BBM の類縁体の合成を行い、これを用いるキラルジルコニウム触媒による Mannich 型反応を検討し、最終的に、フェノール水酸基のオルト位にイソプロピル基が置換した配位子を用いた際、最も高いエナンチオ選択性 (92% 収率, 87% ee) を与えることを明らかにしている。

さらに第三節では、この三座配位子を用いてキラルジルコニウム錯体の NMR 実験を行い、本触媒系では、配位子もしくは触媒のエナンチオ過剰率と生成物エナンチオ過剰率に非線形現象が観測されないことから、活性種は Zr : 配位子 = 1 : 1 の単量体である可能性が高いことを示唆している。さらに活性種に関する情報を得る目的で、錯体 (Zr : 三座配位子 : NMI : O^tBu = 1 : 1 : 1 : 1 の六配位構造) について DFT 計算を行い真の活性種であると考えられる錯体構造を特定し、その結果から、活性種に

対して基質のイミンが二座で配位する際に、配位子との立体反発のため、配位方向と *Re* 面からの求核剤の攻撃方向が一義的に決定される遷移状態モデルを提唱している。

第二章では、5 価のニオブの特徴を活かした高機能不斉 Lewis 酸触媒の開発研究を行っている。まず、モデル反応として Mannich 型反応を採り上げ検討を行っている。10 mol%の Nb(OMe)₅、15 mol%の三座 BINOL 配位子及び 10 mol%の NMI から調製した触媒を用い、イミンとケイ素エノラートの Mannich 型反応を行い、最高で 99% ee のエナンチオ選択性を達成している。次に、ニオブ触媒の構造解明を目的に種々検討を行っている。まず、NMR を用いることにより、三座 BINOL 配位子及び NMI の組成比は Nb : 配位子 : OEt : NMI = 1 : 1 : 2 : 1 であることを明らかにし、この結果から、キラルニオブ錯体はニオブと配位子の 1 : 1 錯体であると予想している。さらに本触媒系において、配位子のエナンチオ過剰率と生成物エナンチオ過剰率の関係を調べ、光学純度の低い配位子を用いて調製した触媒 (low ee BINOL) を用いると、正の非線形現象が観測されるのに対し、光学的に純粋な配位子から調製した錯体を混合した触媒 (mixed catalyst) を用いた場合には、弱いながら負の非線形現象が観測されることが分かり、これらの結果から、活性種は二量体であると推定している。

続いて、構造に関する詳細な情報を得る目的で、キラルニオブ錯体の単結晶 X 線構造解析を行っている。その結果、二つのニオブ原子が一つの酸素原子で架橋された μ -オキソ-ニオブ二核錯体であることが判り、また、配位子の側鎖フェノール水酸基は BINOL の水酸基とは異なるニオブ原子に結合しており、この錯体は二分子の三座配位子により二重にロックされた剛直な構造を有していることも明らかにしている。しかし一方、この結晶を重塩化メチレンに溶解させ NMR をしたところ、重塩化メチレン中で調製した触媒とは異なる構造であることが明らかとなり、さらに、この錯体を用いて Mannich 型反応を行ったが、反応性、選択性いずれも低いものであったことから、真の触媒活性種ではないことを確認している。

一方系内で調製した触媒に水を添加しても μ -オキソ-ニオブ二核錯体は生成しないことも見い出している。この錯体の生成には石油エーテルの添加が必須であることから、溶媒の極性の劇的な変化によりニオブ原子近傍の歪みが増大し、それを解消する力を駆動力として生成したものと推測し、さらに μ -オキソ-ニオブ二核錯体の前駆体、すなわち溶液中でのキラルニオブ錯体は、二つのニオブ原子が二つのエトキシ基と二分子の不斉配位子で架橋された、ニオブ二核錯体であると推定している。さらに、真の活性種はこの錯体から NMI が脱離することで生成し、その錯体にイミンが配位する際に配位方向が一義的に規制されるため、*Re* 面からの求核攻撃が優先するものと考察している。

以上のように、本論文は、より効率的な不斉触媒の開発を目指し、新規キラルジルコニウム触媒およびニオブ触媒を開発したものであり、有機合成化学、医薬品化学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。