

審査の結果の要旨

氏名 新井 謙 三

触媒的不斉合成反応は、光学活性化合物を獲得する上で最も有用かつ効率的な手法を提供する。従って、新たな不斉触媒およびそれを用いる触媒的不斉合成反応の開発は、現代有機合成化学において最も重要な研究課題の一つになっている。本論文はこの課題に取り組み、これまでこの分野ではほとんど用いられてこなかったニオブに着目し、これを中心金属とする新たな不斉触媒およびそれを用いる触媒的不斉合成反応の開発を行った結果について述べたものである。

ニオブは第5族の元素であり、安定酸化数は5価である。高酸化数であるため強いルイス酸性を有することが知られているが、しばしば活性が高すぎその制御が困難で、高い立体制御能を有する高機能ルイス酸としての開発例は非常に限られていた。なかでも、ニオブを中心金属として用い触媒量で機能する高選択的不斉触媒は、これまでに報告例がなかった。本論文では、ニオブの新たな配位子を開発し、これによって反応性および立体選択性の制御を実現した。

さて、エポキシドは酸素原子を有する三員環であり、窒素求核剤との反応で1,2-アミノアルコールを与える。光学活性アミノアルコールは、生理活性物質や天然物などに多く含まれる部分構造であることから、エポキシドと窒素求核剤との触媒的不斉合成反応はこれらの化合物を与える重要な反応として位置づけられている。しかしながら、通常金属触媒はエポキシドに単座で配位するため、高収率、高立体選択性を実現するのは容易でない。そこで本論文第一章では、ニオブ錯体の高度な立体制御能に着目し、エポキシドの有効な活性化の検討を行っている。その結果、新たに開発した四座型配位子が有効であることを見出している。反応条件の検討の結果、2環式のエポキシドや2,3-エポキシブタンを用いたときに良好な収率とエナンチオ選択性をもって目的とする化合物が得られることを明らかにしている(第二節)。その一方で、エチル基やそれ以上の嵩高い置換基を有するエポキシドを用いたときには、反応がほとんど進行しないことも見出している。この原因を解明するために非対称エポキシドを合成し、反応条件に付した結果、片方の置換基がメチル基であれば他方は嵩高い置

換基であっても反応が進行することを明らかにしている。得られた目的物は中程度から良好な位置選択性およびエナンチオ選択性を示すことから、ラセミ体のエポキシドにおいて速度論的光学分割が起こっていることを明らかにしている（第三節）。さらに、ニオブ触媒の構造に関する検討も行っている（第四節）。

続いて、第二章では、窒素原子を含む歪んだ三員環構造を有するアジリジンの不斉開環反応を検討している。アジリジンの不斉開環反応によれば、生理活性物質や天然物、さらに不斉配位子の合成前駆体としても非常に重要な化合物群である、光学活性1,2-ジアミンが生成する。このような背景のもと本論文では、キラルニオブ触媒を用いるアジリジンの不斉開環反応の研究を行っている。まず、アジリジンの窒素上の保護基の検討を行い、電子吸引性基を有する活性化アジリジンでは反応性は鈍く不斉誘起はほとんど起こらないことを見出している。また、生成物阻害が起こるために脂肪族置換基は有効ではなく、アジリジンの保護基は芳香環である必要があることも明らかにしている。また、触媒の調製方法についても非選択的経路で反応が進行することを見出し、これを抑制する方法論を明らかにしている。このような知見をもとに、本論文は反応の基質一般性を検討し、中程度から良好なエナンチオ選択性をもって目的の化合物が得られることを明らかとし、さらに生成物の多くは簡単な再結晶操作によって光学純度を容易に高められることを確認している。

第三章では、ニオブが酸素原子と高い親和性を有するという知見を踏まえて、アセタールに着目している。これまでにアセタールからの不斉誘起については、カルボニル化合物とジオールから成る環状アセタールを用いる例が知られているが、ジメチルアセタールなどの非環状アセタールを用いて不斉誘起を行う例は、その困難さからこれまで報告例がない。そこで、本論文で開発された高い立体識別能を有するキラルニオブ触媒を用いれば、不斉誘起が行えるのではないかと考え、検討を開始している。基質としては、アセタールの立体障害を抑えるために最も単純なアセタールであるジメチルアセタールを選択し、求核剤としてはケテンシリルアセタールを用いて検討を行い、種々の反応条件を最適化した結果、ニオブアルコキシドと不斉四座型配位子からなる触媒を用いることで、反応は円滑に進行し、高いエナンチオ選択性で目的の化合物を得ることができていることが明らかにしている。このように非環状アセタール

を用いて不斉誘起を行う例はこれまでに報告されておらず、初めて例である。

第四章では、多座型ビナフトール誘導体を配位子とする光学活性ニオブ触媒が、イミンと Danishefsky ジエンとの不斉 Aza Diels-Alder 反応の有効な触媒として働き、光学活性 piperidienone を高収率かつ高い立体選択性をもって与えることを明らかにしている。

以上、本論文はこれまで不斉合成の分野ではこれまでほとんど用いられてこなかったニオブに注目し、その配位子を適切に設計することで、ニオブを中心金属として用い触媒量で機能する高選択的不斉触媒の開発を行ったものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。