

審査の結果の要旨

氏名 坪 郷 哲

金属触媒を用いて分子の基本骨格を構築する方法は、有機合成化学において極めて重要である。本論文は、地球上に豊富に存在し人体に比較的無害であることが知られているアルカリ土類金属に着目し、これを触媒として用いる様々な効率的反応の開発について述べたものである。

まず、本論文では、アルカリ土類金属の中でも最も汎用性の高いカルシウムを選び、キラルカルシウム触媒を、(1)共有結合のみを持つもの、(2)共有結合と配位結合の両方を持つもの、(3)配位結合のみを持つものの3つに分類している。

第一章では、(2)の型であるビスオキサゾリン (Box)-カルシウム触媒が、グリシン Schiff 塩基を用いたアクリル酸エステル誘導体との 1,4-付加反応や[3+2]付加環化反応に適用できることを示し、これまで困難であった連続した不斉点の構築が容易にできることを示している。さらに、Box-カルシウム触媒の構造について研究し、メチレン架橋部位の活性プロトンの一つがカルシウムにより脱プロトン化され、カルシウム-窒素原子共有結合を形成し、もう一方の窒素原子は、カルシウム-窒素原子間で配位結合を形成し触媒を安定化しているアニオン性錯体触媒の構造を、NMR 実験などにより明らかにしている。

キラルアルカリ土類金属触媒を構築する上で、それまで共有結合が不可欠であると考えられていたが、一方で、アルカリ土類金属には Brønsted 塩基性に加えて Lewis 酸性があることが知られている。アルカリ土類金属は、空の f 軌道を有していることより窒素原子などの非共有電子対がアルカリ土類金属に配位することが可能である。そこで、第二章では、これらの背景を元に(3)の型である配位結合のみで不斉修飾した触媒について検討している。

1,3-ジカルボニル化合物のニトロオレフィンへの 1,4-付加反応は、 γ -ニトロカルボニル化合物を生成し、アミノ酸合成において有用である。これまでに様々な触媒が開発されているが、収率や選択収率、基質一般性の面で、必ずしも満足できる結果を与えていない場合もある。そこで本論文では、まず、マロン酸メチルと β -ニトロスチ

レンとの反応を用いて種々の反応条件を検討し、カルシウムアルコキシド ($\text{Ca}(\text{O}^i\text{Pr})_2$) と中性配位型配位子であるピリジンビスオキサゾリン (Pybox) を用いることにより不斉発現が見られることを明らかにしている。さらに様々な Pybox の検討を行い、オキサゾリン環の 4, 5 位にフェニル基を有するもの、中でも *anti* に位置したものが最も良いエナンチオ選択性で目的の化合物を与えることを明らかにしている。さらに、カルシウムアリーールオキシド ($\text{Ca}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{OMe})_2$) を用いると収率の改善が見られ、 -20 度 C にて反応を行うと最も良い結果が得られることも示している。本反応は、電子供与性基もしくは電子求引性基を有する芳香族、ヘテロ芳香族および脂肪族を有するいずれのニトロオレフィンを用いても、反応が効率的に進行することが特徴である。さらに、ケトエステルや α -位に置換基を有する基質においても、高エナンチオ選択的に目的の化合物が得られることを見いだしている。また、Pybox-カルシウムの触媒構造に関しては、ピリジン環および二つのオキサゾリン環の三つの窒素原子がカルシウムに三座で同一平面上に配位している構造を提唱し、さらに NMR を用いた検討により、配位子とカルシウムの相互作用が弱いことを示唆している。本検討により、これまでアルカリ土類金属を不斉修飾するにあたって必要不可欠と考えられてきた共有結合が必ずしも必要ないことを示し、今後、様々な中性配位型配位子を用いることができる可能性を明らかにしている。

続いて第三章では、これまでに開発した Pybox-カルシウム触媒を他の反応へ適用している。まず、アズラクトンのアクリル酸エステルへの 1, 4-付加反応の検討を行い、医薬品および化学製品の間mediateとして、また、それ自身に生理活性を有する有用な化合物であるグルタミン酸誘導体を、良好なエナンチオ選択性をもって得ることに成功している。さらに、Pybox-カルシウム触媒が、マロン酸エステルと Boc イミンの Mannich 反応にも有効であることを示し、本触媒が 1, 4-付加反応のみならず 1, 2-付加反応にも適用できることを明らかにしている。

バリウムは、安定に存在できるアルカリ土類金属の中で最も Brønsted 塩基性が強い一方で、イオン半径が大きく多配位であることから、それまで不斉触媒として用いられた例は限られていた。第四章では、これまでに例のないバリウムアミド ($\text{Ba}(\text{HMDS})_2$) に注目し、新規不斉触媒の創製を行っている。この触媒存在下、インド

ールのカルボン類への不斉 Friedel-Crafts 型アルキル化反応が円滑に進行し、医薬品合成などに有用な合成中間体であるインドール誘導体が、高いエナンチオ選択性をもって合成できることを明らかにしている。

以上、本論文は、アルカリ土類金属に着目し、いくつかの新規アルカリ土類金属触媒の開発に成功している。この中で、これまで不可能であると考えられていた中性型配位子を用いた中性配位型アルカリ土類金属触媒の創製に初めて成功した点は高く評価される。さらに、バリウムアミドを用いることにより、新たな触媒の調製が可能であることも明らかにしている。よって、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。