

## 審査の結果の要旨

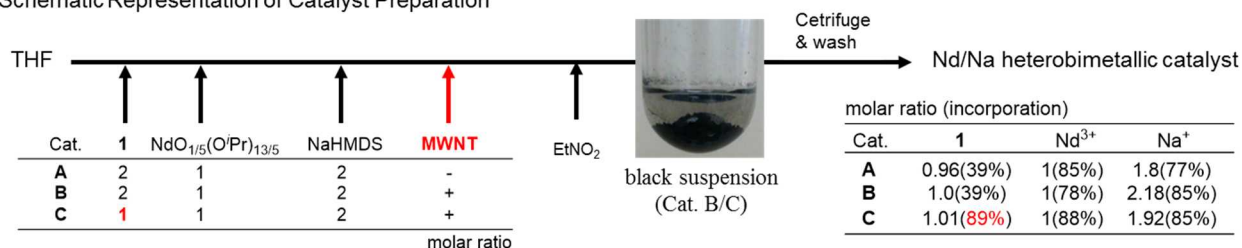
氏名 橋本 和樹

橋本和樹は、「カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の開発と応用」というタイトルで、固相に担持した不斉触媒の開発とフロー反応への応用をおこなった。

ニトロアルドール反応 (Henry 反応) は原子効率 100%で進行する C-C 結合形成反応として広く利用されており、得られる生成物は容易に 1,2-アミノアルコールに誘導できることから、天然物・医薬品等の生物活性化合物の不斉合成において非常に強力なツールとなる。微生物化学研究所の柴崎研究室では、ネオジム (Nd) /Na 異種二核金属触媒が高い *anti* 選択性並びにエナンチオ選択性を発現することを見出している。最適化されたアミド型配位子 **1** と NdO<sub>1.5</sub>(O<sup>i</sup>Pr)<sub>13/5</sub>, NaHMDS から調製される本触媒は、自己組織化により不溶性の Nd/Na 異種二核金属錯体を形成し、不均一系触媒として機能発現する。さらに、本触媒の幅広い基質一般性と自己組織化能に着目し、触媒活性・立体選択性を損なわない固相担持型触媒を創製することに成功していた。

橋本は固相担持不斉触媒の改良を目指し、触媒の再利用や連続フロー合成に耐えうる堅牢な触媒調製法を見出した。すなわち、不斉配位子 **1** と Nd 源, NaHMDS をそれぞれ 1:1:2 の比率で錯体形成をおこない、これに多層カーボンナノチューブ (MWNT) と反応基質であるニトロエタンを添加することで、図 1 の黒懸濁状態が得られた。この沈殿の中に含まれる **1**、Nd、Na の量を測定したところ、加えた量に対してそれぞれ 85%以上の取り込みがなされていることが示された (図 1、Cat. C)。触媒調製法の差による触媒活性の差を 0.25 mol%の触媒量を用いて調べたところ、従来の MWNT

## Schematic Representation of Catalyst Preparation



が存在しない触媒 A では反応速度は遅く 9 時間後でも 5%に満たない転化率であったのに対し、触媒 C では反応が顕著に速くなり 9 時間でほぼ終点に達した。また、高立体選択性 (ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性) は維持されることがわかった (*anti/syn* 98/2, 99% ee)。

続いて MWNT 固定型触媒のさらなる応用として、連続フロー合成への応用をおこなった。

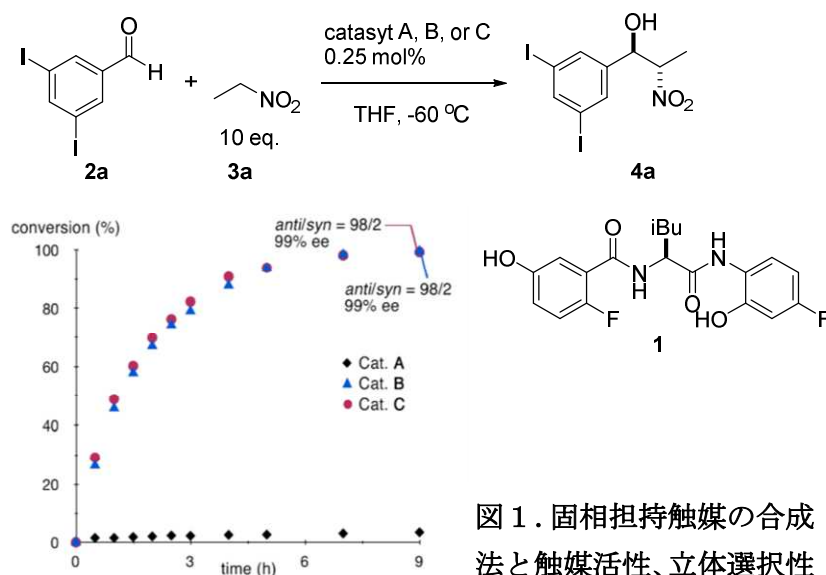
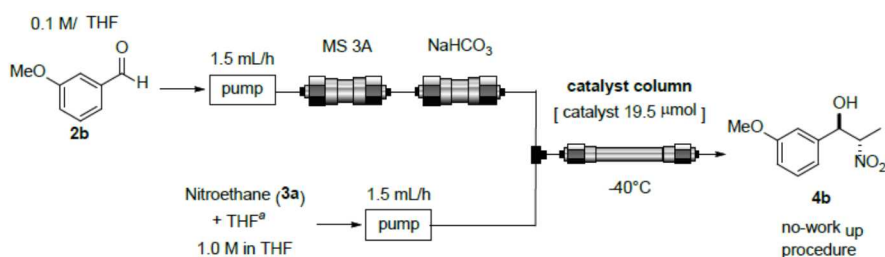


図 1. 固相担持触媒の合成法と触媒活性、立体選択性

まず、MWNT に固定した触媒が溶媒送液によって脱落しないことを確認した。さらに THF を送液して 30 分ごとに分画し、配位子 **1**、 $\text{Nd}^{3+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  のリーチング量をそれぞれ定量した。その結果、いずれもリーチングは微量であることがわかり、連続フロー合成への適用が可能であることを確認した。



entry	duration (h)	eluted in total (mL)	passed 2 <sup>r</sup> in total (mmol)	4d					amount <sup>e</sup> (mmol)	
				conv <sup>a</sup> (%)	TON <sup>b</sup>	anti/syn <sup>c</sup> (%)	ee <sup>d</sup> (%)	each	total	
1	2-6	12	0.6	96	29	96/4	91	0.576	0.58	
2	6-10	24	1.2	97	59	96/4	91	0.582	1.16	
3	10-14	36	1.8	95	88	96/4	90	0.570	1.73	
4	14-18	48	2.4	96	118	96/4	91	0.576	2.30	
5	18-22	60	3.0	96	147	96/4	91	0.576	2.88	
6	22-26	72	3.6	94	176	96/4	92	0.564	3.44	
7	26-30	84	4.2	91	204	97/3	92	0.546	3.99	

図 2. フロー系での触媒的不斉ニトロアルドール反応

さらなる検討の結果、アルデヒドに含まれる微量の酸性不純物を除去することが有効であることがわかり、それらを除去するためにモレキュラーシーブス処理、及び重層処理用のプレカラムを設置し、総流速 3 mL/h で 2 つの基質を触媒カラムに送液し、吐出された溶液を捕集して 4 時間ずつのフラクションとし、**4b** への転化率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性をモニターした (図 2)。その結果、どの画分も 90% 以上の良好な転化率、*anti/syn* 96/4、90% ee 以上の良好な立体選択性を示すことがわかった。最終的には触媒回転率 (TON) が 204 に達し、MWNT 固定型触媒を連続フロー合成に適応することで、目的化合物を高収率、高立体選択的に取得できることを実証した。

さらなる検討の結果、アルデヒドに含まれる微量の酸性不純物を除去することが有効であることがわかり、それらを除去するためにモレキュラーシーブス処理、及び重層処理用のプレカラムを設置し、総流速 3 mL/h で 2 つの基質を触媒カラムに送液し、吐出された溶液を捕集して 4 時間ずつのフラクションとし、**4b** への転化率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性をモニターした (図 2)。その結果、どの画分も 90% 以上の良好な転化率、*anti/syn* 96/4、90% ee 以上の良好な立体選択性を示すことがわかった。最終的には触媒回転率 (TON) が 204 に達し、MWNT 固定型触媒を連続フロー合成に適応することで、目的化合物を高収率、高立体選択的に取得できることを実証した。

MWNT への担持は触媒自身が不溶性でなければうまくいかない。ニトロアルドール反応を促進する上述の Nd 錯体に対してマンニッヒ反応を促進する不斉触媒であるエルビウム (Er) 錯体は可溶性であり、これを MWNT に担持させるために高立体選択的な不溶性錯体の調製を検討した。2 つの不斉配位子をリンカーで連結したところ、リンカーの炭素数が 11 であるリガンド **7e** が目的とする性質を有していることを見出した。これを MWNT に担持してフロー系でのマンニッヒ反応をおこなったところ、目的化合物 **10a** が平均転化率 96%、*syn/anti* 93/7、94% ee、単離収率 6.27 g で得られ、TON が 225 に達した (図 3)。

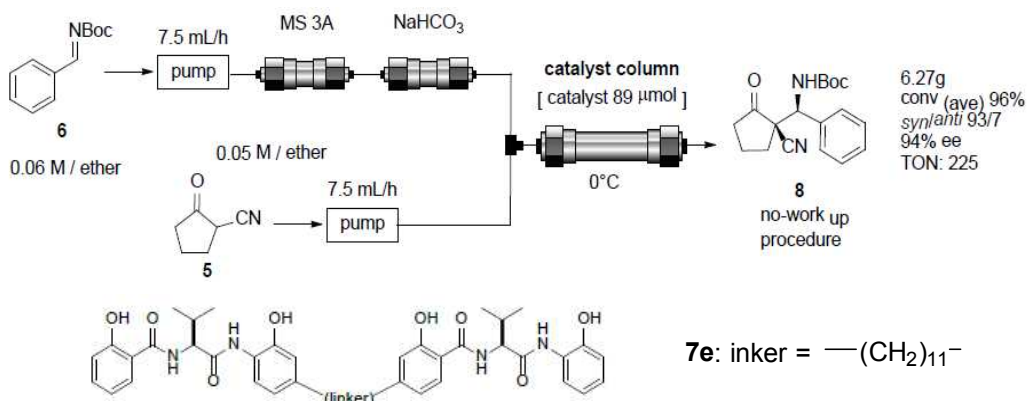


図 3. フロー系での触媒的不斉マンニッヒ反応

以上の業績は、医薬化学における顕著な貢献になりうるものと評価され、博士 (薬科学) の授与に値するものと判断した。