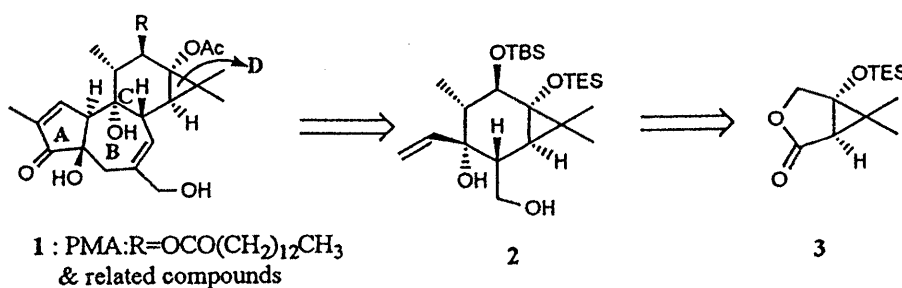


審査の結果の要旨

氏名 金 潤 植

1) 東大院薬有機合成化学研究室では、強力な発がんプロモーターであり、細胞内情報伝達に重要な役割を果たすプロテインキナーゼ C (PKC) に結合し活性化することが知られているホルボールエステル (PMA)の構造類縁体の合成および PMA の合成を行っている。

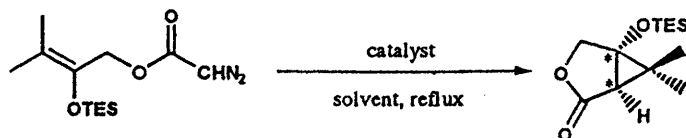
そこで金潤植は PMA および関連物質の重要中間体・bicyclic lactone **3** の触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応による合成を検討を行った。(Scheme 1)



Scheme 1

触媒的不斉シクロプロパン化反応は現在までに多数報告されているが、それらは比較的単純な系のみで検討されており、分子内にエノールシリルエーテルを有する基質においては柴崎らの一例しかない。Table 1 に金潤植が新たに得た結果をまとめる。なお、化合物 **3** は Scheme 2 に示すようにもう一つの重要中間体 **2** に立体選択的に変換された。

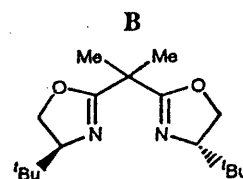
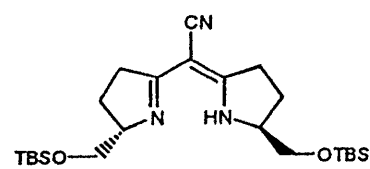
Table 1. Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of Trisubstituted Enol Silyl Ether (Using Allylic Diazoacetate)



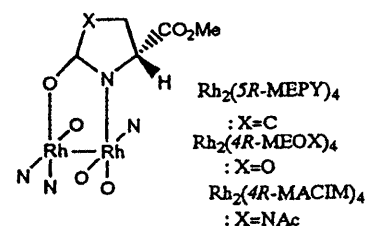
entry	catalyst (mol %)	solvent	yield (%)	ee (%)
1	Cu(acac) ₂ (5)	C ₆ H ₆	73	
2	Cu(OAc) ₂ /B (5)	C ₆ H ₆	21	48
3	Cu(OTf)/A (5)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	86	39
4	Rh ₂ (OAc) ₄ (1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60	
5	Rh ₂ (5R-MEPY) ₄ (1)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80	62
6	Rh ₂ (5R-MEPY) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	73	77
7	Rh ₂ (5R-MEPY) ₄ (1)	C ₆ H ₁₂	56	61
8	Rh ₂ (4R-MEOX) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	59	78
9	Rh ₂ (4R-MACIM) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	63	2
10	Rh ₂ (S-PTPA) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	15	-8

1) Entry 1 and 4 were carried out with achiral catalysts.

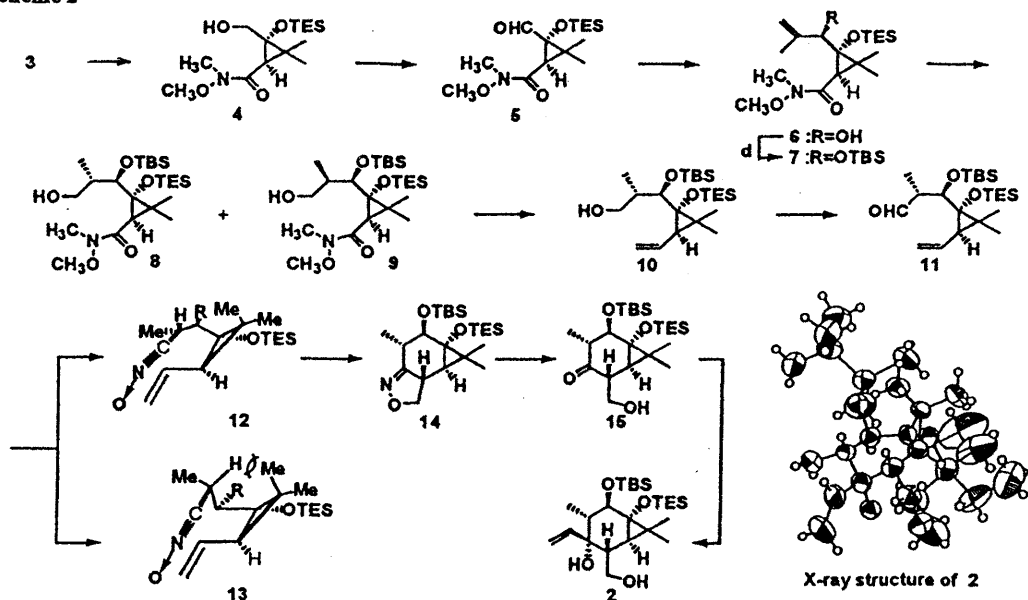
2) All reactions were completed within 0.5 hr except for entry 2 (4 hr).



A



Scheme 2



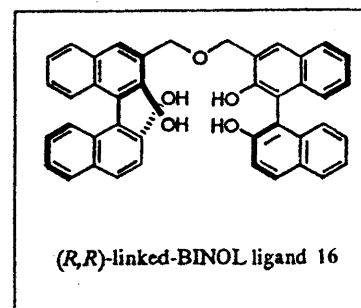
2) 柴崎研究室では既に不斉配位子連結 BINOL 16 の開発に成功している。そこで金潤植は本配位子を用いた安定な不斉触媒の開発と、この触媒を用いた触媒の不斉反応について検討した。

まず La-連結 BINOL-アルカリ金属(Li, Na, K)の割合が 1 : 1 : 1 の複合金属不斉錯体を調製して、マイケル反応を検討したが、満足できる結果は得られなかった。しかしながらアルカリ金属を含まない希土類-連結 BINOL(1 : 1)錯体を触媒とし、溶媒として DME、シクロヘキセノンとジベンジルマロネートを基質として室温で反応を行ったところ、化学収率 91%, 不斉収率 >99% で目的とする成績体を得られることがわかった。又、他の様々な系においても興味深い結果を得ることができた。

(Table 2), (Scheme 3)

Table 2. Temperature and Solvent Effects on Asymmetric Michael Reaction with Malonate Promoted by Alkali Metal Free La-(*R,R*)-linked-BINOL Complex

entry	n	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	2	THF	-20	57	trace	—
2	2	THF	0	48	53	85
3	2	THF	10	48	76	80
4	2	THF	rt	48	86	76
5	2	Et ₂ O	0	92	67	92
6	2	Et ₂ O	rt	92	80	85
7	2	toluene	0	164	35	78
8	2	CH ₂ Cl ₂	0	92	32	86
9	2	DME	0	72	56	>99
10	2	DME	rt	72	91	>99
11	1	DME	rt	72	73	97
12 ^a	3	DME	rt	72	85	>99



a) In the case of entry 6, co-solvent (DME : THF = 9/1) was used.

Scheme 3. Catalytic Asymmetric Michael Reaction of Acyclic Enones Promoted by Alkali Metal Free (*R,R*)-La-linked-BINOL Complex **28** (10 mol %)

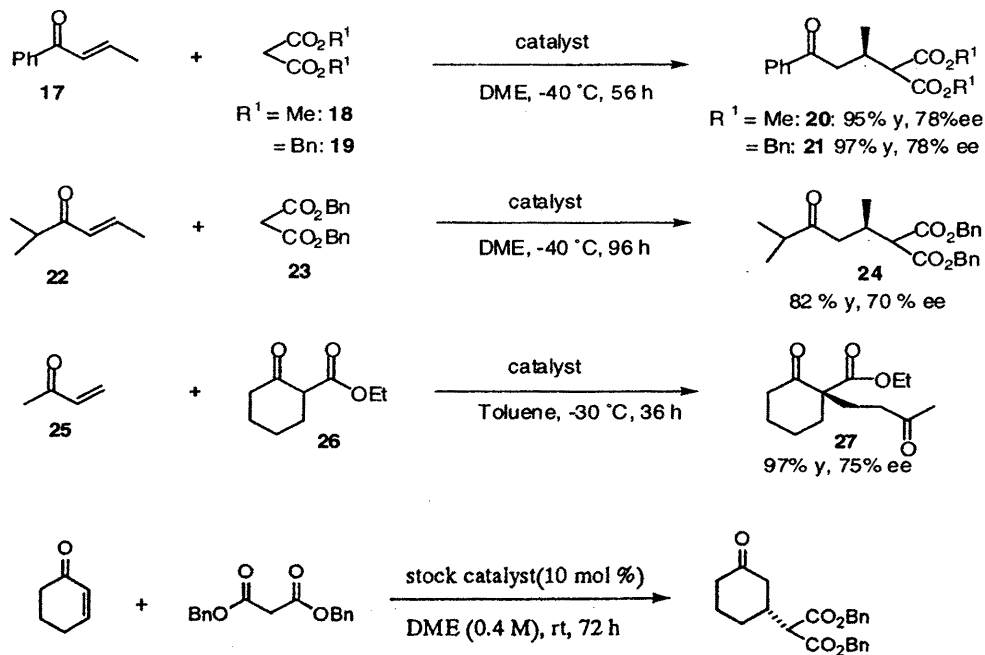


Table 3

		1 week	2 week	3 week	4 week
under air	yield(%)	93	94	94	95
	ee(%)	>99	>99	>99	>99
under argon	yield(%)	93	94	94	94
	ee(%)	>99	>99	>99	>99

さらに本触媒は空気中でも安定であることが明らかになったので、粉末の状態でも保存して触媒として使用できるのではないかと考え、さらに検討を行った。Table 3 に示すように、本触媒は空気中室温で保存して一ヶ月を経過したのちでも全く同様の高い化学収率および不斉収率を誘起できることが明らかになった。このことから、本触媒は粉末の状態でも安定に保存することができ、容易に取り扱いができるという高い利点を有することがわかった。

以上金潤植は、医薬合成上有用性が多いに期待される合成法と不斉触媒の開発に成功した。これらの研究業績は、博士（薬学）に十分相当すると判断した。