

審査の結果の要旨

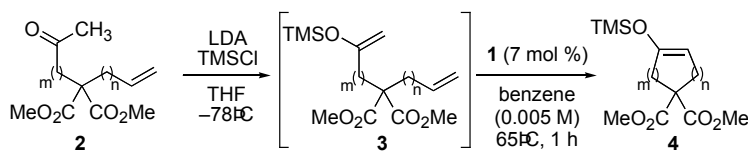
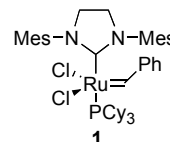
氏名 岡田 章宏

目的とする化合物を短工程で効率的に合成するためには、有機化合物の骨格を構築する炭素-炭素結合形成反応をいかに有効に利用し、そしていかに選択的に反応を進行させるかが重要となる。岡田章宏は本学博士課程において、(1)位置選択的環状エノールシリルエーテル合成法の開発、(2)エナンチオ及びジアステレオ選択的触媒的マンニッヒ型反応の開発の検討を行った。

(1) 位置選択的環状エノールシリルエーテル合成法の開発

環状エノールシリルエーテルは有機合成化学において極めて有用な合成中間体であり、向山アルドール反応を始め様々な反応に広く用いられている。しかしながら、エノールシリルエーテルを位置選択的に合成する方法としては、主に速度論支配あるいは熱力学支配の条件下でのエノラート生成の差を利用する方法が用いられており、その位置選択性を完全に制御することは一般に困難である。そこで岡田章宏は、鎖状ジエンから環状オレフィンを合成することができる閉環メタセシスに着目し、分子内に末端二重結合を有する鎖状のエノールシリルエーテルから位置選択的に環状エノールシリルエーテルを合成することを計画した。エノールシリルエーテルを基質とするメタセシスはそれまで全く報告例がなかったため、メタセシス触媒の探索から検討を開始し、最終的に Grubbs らによって開発された第二世代の Ru 触媒 **1** の存在下、ベンゼン中 65°C にて反応を行うことで、様々な環状エノールシリルエーテルを高収率で合成することに成功した (Table 1)。本法はメタセシスにエノールシリルエーテルが利用可能であることを見出した初めての結果である。中でも特筆すべきは entry 4, 5 に示す7員環状エノールシリルエーテルの位置選択的合成であり、環状ケトンから合成する従来の方法では二つの位置異性体 **4d** と **4e** を作り分けることは困難であるが、閉環メタセシスを用いる本法により完璧に作り分けることが可能である。

また、得られた環状エノールシリルエーテルを精製することなくそのまま種々の求核剤と反応させ、対応する α 置換環状ケトンを良好な収率で得ることに成功している。本法は合成容易な鎖状のエノールシリルエーテルから非常に温和な条件で種々の環状エノールシリルエーテルを完璧な選択性で作り分けることが可能であるため、その合成化学的有用性は非常に高く、今後天然物などの生物活性化合物の合成への展開が期待される。



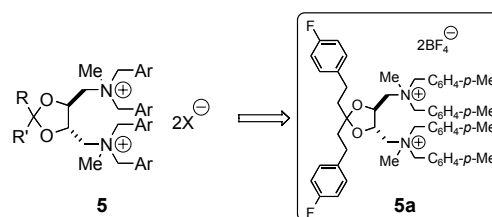
Entry	Substrate (E = CO ₂ Me)	Intermediate	Product	Yield (%)
1				94
2				92
3				99
4				88
5				93
6				90
7				92

Table 1. RCM of a variety of acyclic enol ethers using Grubbs catalyst **1**

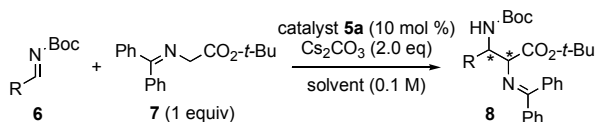
(2) エナンチオ及びジアステレオ選択的触媒的マンニヒ型反応の開発

光学活性な α,β -ジアミノ酸は様々な天然ポリペプチド中に見出される構造単位であり、修飾ペプチドの合成や酵素阻害剤その他の不斉合成における有用なキラルビルディングブロックである。しかしながら、直接的かつ効率的に光学活性な β 置換 α,β -ジアミノ酸を合成する方法は、ごく最近 Jørgensen らによって報告されたキラル銅触媒を用いた例があるのみであり、この場合もジアステレオ選択性に依然問題が残されていた。そこで岡田章宏は、昨今の環境問題への関心の高まりも鑑み、より環境調和性の高い反応開発を目指し、有機分子触媒を用いたグリシンシッフ塩基とイミンのエナンチオ及びジアステレオ選択的マンニヒ型反応を行うことで、直接的に光学活性 β 置換 α,β -ジアミノ酸を合成することを計画した。

柴崎研究室では既に、分子内に二つの認識点を有する酒石酸由来の新規相間移動触媒 **5** の開発に成功しており、グリシンシッフ塩基 **7** の不斉アルキル化反応及び不斉 Michael 反応において高いエナンチオ選択性が達成されていた。本触媒は、ケタール部位(R)、芳香環部位(Ar)、カウンターアニオン部位(X⁻)を三次元的にチューニング



することが可能である。今回岡田章宏が行った検討の結果、ケタール部位の適当な位置にベンゼン環を配置した触媒 **5a** がマンニヒ型反応には最も効果的な触媒であることが見出された。また、高いジアステレオ選択性を実現するためにはイミンの保護基が重要であることが分かり、Boc で保護されたイミン **6** を用いることで最高 99:1 以上のジアステレオ選択性で種々の光学活性 β 置換 α,β -ジアミノ酸を合成することに成功した(Table 2)。一方でエナンチオ選択性に関してはまだ中程度にとどまっており、改善の余地が残されているが、先に報告されている Jørgensen らの方法は脱保護困難な Ts 基で保護されたイミンを用いることが必須であり、温和な条件で選択的に脱保護可能な Boc 基を用いる本方法は、二つのアミノ基の保護基の段階的な脱保護及びペプチド結合形成反応が可能であり、有機合成化学における有用性は高いと考えられる。



entry	R	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	syn/anti	ee (% , syn)
1	Ph	fluorobenzene	-30	19	98	99/1	70
2	4-F-C ₆ H ₄	fluorobenzene	-40	48	99	98/2	72
3	4-Cl-C ₆ H ₄	fluorobenzene	-20	20	87	98/2	58
4	<i>p</i> -tolyl	fluorobenzene	-40	48	98	98/2	80
5	<i>m</i> -tolyl	fluorobenzene/pentane (4/1)	-45	72	96	95/5	70
6	<i>o</i> -tolyl	fluorobenzene	-20	66	99	97/3	68
7	<i>p</i> -anisyl	fluorobenzene/pentane (4/1)	-45	48	95	95/5	82
8	2-naphthyl	fluorobenzene	-20	72	87	>99/<1	60
9	2-furyl	fluorobenzene	-30	60	82	98/2	50
10	2-thiophenyl	fluorobenzene	-40	48	98	98/2	80
11	(<i>E</i>)-PhCH=CH	fluorobenzene	-30	48	86	98/2	66

Table 2. Catalytic diastereo- and enantioselective Mannich-type reaction

以上、岡田章宏が行った二つの選択的炭素-炭素結合形成反応の開発研究は、医薬あるいは天然物などの生物活性物質の合成において、今後重要な貢献をすると期待され、博士(薬学)に相当するすると判断した。