

審査の結果の要旨

氏名 藪 一 雄

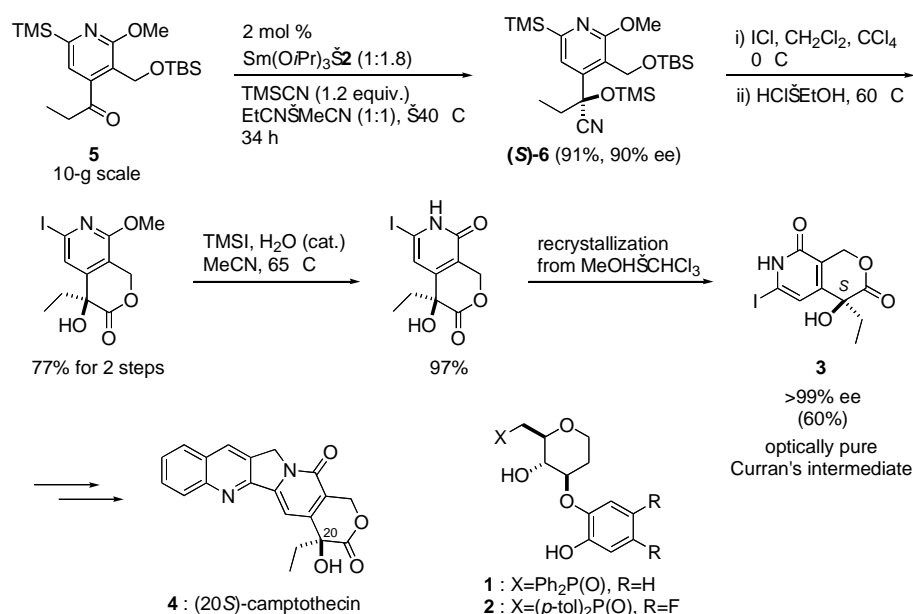
藪一雄は「多点認識触媒を用いる新規触媒的不斉反応の開発—希土類錯体を用いるケトンのシアノシリル化とピリジンの Reissert 型反応—」と題し、以下の研究をおこなった。

1. ケトンに対するガドリニウム不斉触媒を用いた(S)-選択的シアノシリル化反応の開発とカンプトテシン合成中間体の触媒的不斉合成ルートの開発

当研究室では、D-グルコース由来の不斉配位子 **1** のチタン錯体がケトンに対する基質一般性の高い不斉触媒になることを見いだしている。本触媒は一般的に(R)-シアノヒドリンを与える。一方で、ピッツバーグ大の Curran 等は、**3** を共通中間体として抗ガン活性を有し、現在化学合成による工業化が検討されている(20S)-カンプトテシン **4** 及びその誘導体を効率的に合成している。しかしながら Curran 等の合成において、20 位の立体化学は毒性の高い四酸化オスミウムを用いる Sharpless の不斉ジヒドロキシ化反応によって構築されており、医薬品合成という点からは問題が残されている。この問題の解決のために藪は Curran 等のグループと共同で、ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応を合成中間体 **3** のエナンチオ選択的合成に応用することを計画した。この目的の達成のためには、不斉源として高価な L-グルコースが必要であると考えられるが、もし同一の不斉源から両鏡像体を作り分けることが可能であれば、本反応の合成的有用性は非常に高いものになると考えられる。ケトン **5** に対する触媒的不斉シアノシリル化を検討した結果、触媒として Sm-**1** (1:1.8)、反応溶媒にプロピオニトリル(EtCN)を用いた時に高い(S)-選択性を与えることが判った。さらに、電子のチューニングを施した配位子 **2** を用い反応溶媒として EtCN-MeCN(1:1)を用いた時、2 mol %の触媒量においても 90% ee のシアノヒドリン(S)-**6** が得られることがわかった。最適化された条件を用いると 10 g スケールでも問題なく進行し、91%、90% ee にて(S)-**6** が得られた。(S)-**6** は、ヨードデシリル化、酸処理によるラクトン化、続く脱メチル化の 3 工程にてカンプトテシン類の鍵中間体 **3** へ変換可能であった。さらに一度の再結晶にて光学的に純粋な **3** を得ることができた。この知見を受けて、現在共同研究者により工業的合成への展開が可能な合成ルートの確立が検討中である。また、同様の不斉ガドリニウム触媒を用いて Corey のカンプトテシン合成中間体の触媒的不斉合成にも成功した。

次に、本反応の各種ケトンへの適用を試みた。まず、アセトフェンを基質として用い検討を行った結果、EtCN 中 5 mol %の Gd-**1** (1:2)を用いることで最も選択性良く(S)-シアノヒドリンを与えることを見いだした。芳香族ケトンやエノンに対して反応は良好なエナンチオ選択性で進行し、エノンに対する位置選択性は完全なものであった。脂肪族ケトンにおいては良好な結果を与えなかったが、これらの生成物はエノンから得られる生成物の接触水素還元により ee

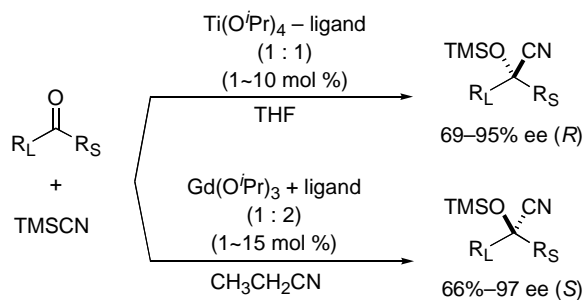
Scheme 1. Catalytic Enantioselective Synthesis of Curran's Intermediate



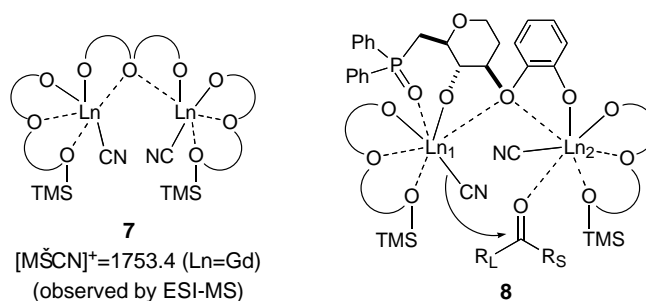
を損なうことなく容易に合成可能であった。本反応により、容易に得られる D-グルコース誘導体を不斉源として用いる

ことで幅広い(S)-シアノヒドリンの合成が可能となり、中心金属を替えることにより、同一の不斉配位子から調製される触媒を用い両鏡像体を合成することが可能となった (Scheme 2)。

次に、触媒構造と反応機構を明らかにすべく、各種分光学的手法を用い詳細な検討を行った結果、1) 配位子 **1** と Ln(OiPr)₃ との配位子交換、2) 希土類金属シアニドの生成、3) 触媒中の希土類金属シアニドと TMSCN 間での速いシアニド交換、4) ESI-MS による Gd/1=2/3 錯体 **7** の検出が確認された。また Gd/1 の比と ee との関係において、Gd/1 比が 1/1.5 付近で ee はほぼ頭打ちとなることを考え合わせると、活性な触媒種は 2:3 錯体 **7** であると考えられる。さらに、反応の速度論的解析から反応速度は TMSCN に対して 0 次、触媒に対して 0.8 次であった。これはホスフィンオキシドによって活性化された TMSCN が求核種として働く Ti-**1** を用いた反応では TMSCN に対して 0.7 次であったのとは対照的な結果で、Ln-**1** を用いる本反応では希土類金属シアニドが求核種であることを示唆している。以上の結果から、反応機構は Scheme 3 のように推察される。本反応で高いエナンチオ選択性が発現するのは、よりLewis酸性な Ln₂ により活性化されたケトンへ、より求核的な Ln₁ シアニドからの分子内シアニドトランスファーによりシアニドの攻撃の方向が制御されるためであると考えられる (8)。



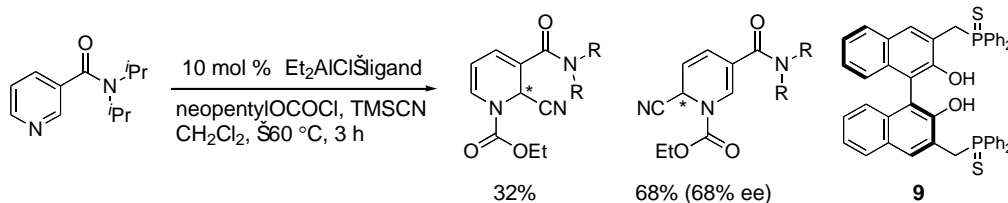
Scheme 3. Proposed Transition State Model and Reaction Mechanism



2. ピリジン誘導体を基質とした触媒的不斉 Reissert 型反応の開発

当研究室では、Lewis酸-Lewis塩基複合不斉触媒を用いたキノリンおよびイソキノリン誘導体に対する触媒的不斉 Reissert 型

Scheme 3. Results of Catalytic Enantioselective Reissert-type Reaction of Pyridine Derivatives



反応を開発し報告し、さらに生理活性物質の触媒的不斉全合成へも適用し、達成している。キノリンおよびイソキノリン誘導体の Reissert 成績体と同様に、ピリジン誘導体に対する Reissert 成績体もまた生理活性物質合成における有用な合成素子になり得ると考えられる。今回扱は未だ達成されていないピリジン誘導体に対する触媒的不斉 Reissert 型反応の開発を検討した。その結果、ホスフィンスルフィド部を Lewis 塩基として有する配位子 **9** を用いることにより、最高 68% ee で生成物が得られた。

以上の業績は、薬学分野における有機合成化学の進歩に有意に貢献するものであり、薬学(博士)の授与に値するものと考えられる。