

審査の結果の要旨

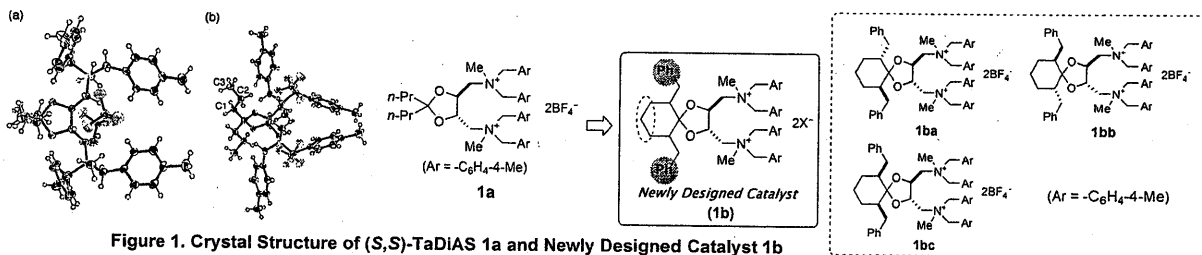
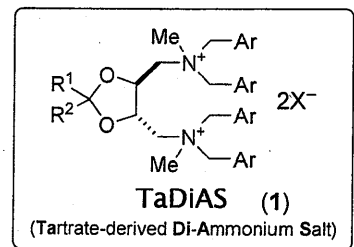
氏名 澁口 朋之

澁口は「分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒の開発と一価銅触媒を用いたケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発」というタイトルで以下の研究をおこなった。

1. 分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒の開発

分子内に二つの認識点を有する不斉有機分子触媒 TaDiAS (Tartrate-derived Di-Ammonium Salts) (1) を構造変換することによって、 α,β -不飽和ケトンに対する不斉マイケル反応および不斉マンニッヒ型反応のエナンチオ選択性の向上をおこなった。

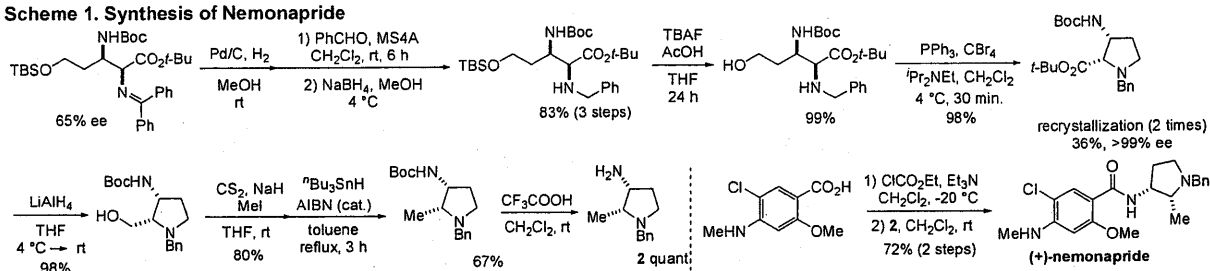
より合理的な触媒構造変換を行うため不斉マイケル反応で最も高い選択性を与えた触媒 **1a** の X 線結晶構造解析を行った (Figure 1)。それまでの構造検討の結果からアセタール部位が選択性に影響を与えることが分かっていたが、このアセタール炭素上の置換基が触媒のジオキソラン環に対し垂直方向に位置していることが分かった。そこでより反応点近傍の不斉環境へ影響を与えられるようにアセタール部位に環構造を有し、側鎖に立体的に混みいった芳香環を持つ触媒 **1b** を考案した。各異性体 **1ba**~**1bc** を合成し、上記2つの反応に適用した。



α,β -不飽和ケトンに対する不斉マイケル反応の検討を行ったところ、**1bb** が本反応に有効であることが分かった。種々検討の結果、1,3-diF-benzene を溶媒として用い -60°C で反応を行ったところ 93%, 80% ee にて目的物を得ることに成功した。また天然物合成へと展開可能な高度に官能基化された α,β -不飽和ケトン対しても、合成的に有用な選択性を発現した。

不斉マンニッヒ型反応においては、**1ba** を用いることで検討したすべての基質において以前の触媒よりも選択性が改善されていることが明らかとなった。更に脂肪族イミンに対しても本触媒反応は円滑に進行し、高いジアステレオ選択性および良好なエナンチオ選択性にて目的の α,β -ジアミノ酸誘導体が得られることが明らかとなった。本触媒反応を用いて nemonapride の触媒的不斉全合成を達成した (Scheme 1)。

Scheme 1. Synthesis of Nemonapride

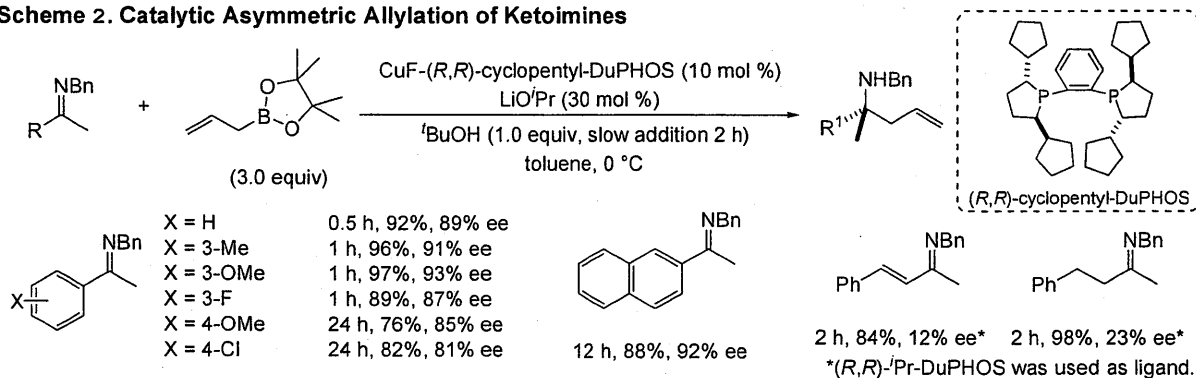


2. 一価銅触媒を用いたケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発

ケトイミンの不安アリル化反応によって得られるキラル α -三置換ホモアリルアミンは医薬合成において有用性の高いキラルビルディングブロックの一つである。澁口は、保護基としてベンジル基を有するケトイミンを基質として用い、プロトン供与体として t BuOHを添加することで、CuF \cdot 3PPh $_3$ を触媒(1 mol %)、La(O i Pr) $_3$ を助触媒(1.5 mol %)とした基質一般性の高い触媒的アリル化反応を開発した。

さらに本反応をケトイミンに対する触媒的不斉アリル化反応へと展開した。不安配位子として当研究室で新たに開発した(*R,R*)-cyclopentyl-DuPHOSを用い、La(O i Pr) $_3$ のかわりにLiO i Prを助触媒とすることで、芳香族ケトイミンから目的のアリル化体が高い選択性で得られることが明らかになった。 α,β -不飽和ケトイミンや脂肪族ケトイミンでは満足いく選択性は得られなかった (Scheme 2)。基質一般性に改善の余地を残すものの本反応はケトイミンに対する初の触媒的不斉アリル化反応である。また本反応の詳細な機構解析をおこない、LiO i Prの加速効果の要因についての知見を得た。

Scheme 2. Catalytic Asymmetric Allylation of Ketoimines



以上の業績は医薬品の新規効率合成法の開拓に有意に貢献するものと考えられることから、博士(薬学)の授与に相当するものと結論した。