

## 審査の結果の要旨

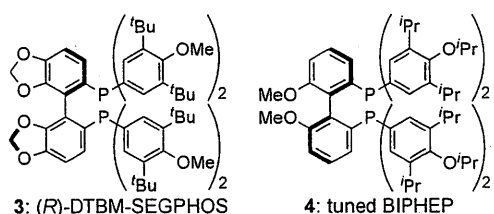
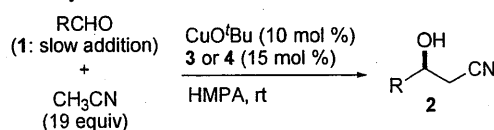
氏名 須藤 豊

須藤は「一価銅錯体を触媒とするエステル等価体の C=X 結合への付加反応の開発」というタイトルで以下の研究をおこなった。

### 1. アセトニトリルを求核剤とする直接的触媒的不斉 Aldol 型反応

カルボニル化合物のシアノアルキル化反応は生成物である  $\beta$ -ヒドロキシニトリルが容易に  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物や  $\gamma$ -アミノアルコールに変換可能であり、エステルエノラートを求核剤としたアルドール反応の代替反応と考えられる。特にアルキルニトリルを直接求核剤として用いる直接的触媒的シアノアルキル化反応はグリーンケミストリーの観点からも優れた反応である。須藤は、キラル一価銅アルコキッドを触媒とし、アセトニトリルをプレ求核剤として用いるアルデヒドの直接的触媒的シアノアルキル化反応の開発をおこなった。DTBM-SEGPHOS のような、強固な骨格と、かさ高い置換基を有するホスフィン配位子が本反応には有効であることがわかった。Table 1 に示すように、脂肪族アルデヒドを基質として用いた場合、比較的高い選択性で目的物を得ることができ、直鎖アルデヒドを基質とした場合にも良好な収率、選択性で目的物を得ることができた(entry 1, 3)。また、毒性の高い HMPA の代わりに DMPU を溶媒として用いた場合にも遜色のない結果を得ることができた(entry 9)。不斉収率の向上を目指して検討をおこなった結果、MeO-BIPHEP 誘導体 4 を用いることで若干ながら不斉収率の向上が見られた(entry 2, 7)。

Table 1.  
Catalytic Enantioselective Nitrile Aldol Reaction



entry	aldehyde	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		72	74
2 <sup>c</sup>		40	75
3		62	73
4		67	68
5		88	76
6		86	75
7 <sup>c</sup>		80	77
8		91	75
9 <sup>d</sup>		88	72
10		85	51

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC.  
<sup>c</sup> Ligand = 4. <sup>d</sup> Solvent = DMPU

### 2. 単純ケトイミンに対する触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

$\beta$ -アミノ酸は多くの天然物や各種の医薬品の中に見られる重要構造単位であり、生

物学的ツールとしても近年、注目を集めている。Mannich 反応は生成物であるβ-アミノエステルがβ-アミノ酸へと容易に変換でき、炭素-炭素結合形成反応を介した最も有用かつ直接的なβ-アミノ酸前駆体合成法の一つである。しかし単純ケトイミンを基質とした触媒的 Mannich 反応は、ラセミ体合成反応ですら報告例がなかった。それに対して須藤は、一価銅として CuOAc、配位子として DTBM-SEGPHOS (3) あるいは DuPHOS 誘導体 (5a または 5b)、添加剤として (EtO)<sub>2</sub>Si(OAc)<sub>2</sub> あるいは (EtO)<sub>3</sub>SiF を用いることで、ホスフィノイルケトイミンを基質としたシリルエノラートの触媒的不斉 Mannich 反応を開発した (Table 2)。芳香族ケトイミンおよび脂肪族ケトイミンの双方から高いエナンチオ選択性で目的物が得られた。

本反応で得られた Mannich 体は容易に対応するβ-アミノ酸へと変換することができた。Scheme 1 に示すように、酸性条件下によるホスフィノイル基の除去、NaOH によるエステルの加水分解によって収率 81%にてβ-アミノ酸を得ることに成功した。

本反応は単純なケトイミンを基質とした初の触媒的不斉 Mannich 反応であり、新規β-アミノ酸合成法および不斉四置換炭素構築法として、さらなる発展が期待できる。

**Table 2.** Catalytic Enantioselective Mannich Reaction of Ketoimines

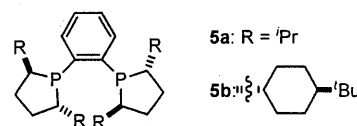
entry	substrate	conditions <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>	
1		X = H (6a)	A	81	95 <sup>g</sup>
2		X = Cl (6b)	A	82	97
3 <sup>d</sup>		X = OMe (6c)	A	87	97
4		6d	A	74	96
5 <sup>d</sup>		6e	A	74	96
6		6f	A	92	97
7 <sup>d</sup>		6g	A	61	91
8 <sup>e</sup>		6h	B	99	79
9 <sup>e</sup> 10 <sup>f</sup>		6i	B B	67 51	60 78
11 <sup>e</sup> 12 <sup>f</sup>		6j	B B	99 99	75 81
13 <sup>e</sup> 14 <sup>f</sup>		6k	B B	74 65	58 77
15 <sup>e</sup> 16 <sup>f</sup>		6l	B B	81 45	75 80

<sup>a</sup> condition A: 7 = 2 equiv, ligand = 3, additive = (EtO)<sub>2</sub>Si(OAc)<sub>2</sub> (1 equiv).

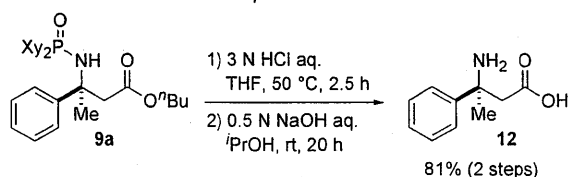
condition B: 7 = 4 equiv, ligand = 5a or 5b, additive = (EtO)<sub>3</sub>SiF (1.2 equiv).

<sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC. <sup>d</sup> 4 eq of 7 was used.

<sup>e</sup> Ligand = 5a. <sup>f</sup> Ligand = 5b. <sup>g</sup> Absolute configuration was determined to be (S)



**Scheme 1.** Conversion to β-Amino acid



以上の結果は新規キラルビルディングブロックの効率合成に大きく貢献すると考えられ、博士 (薬学) の授与にふさわしいものと結論した。