

審査の結果の要旨

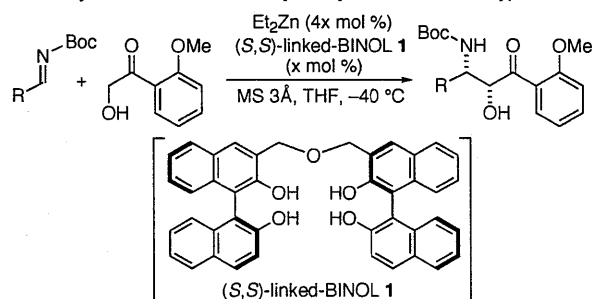
氏名 吉田 貴 昌

1. Et₂Zn/linked-BINOL 触媒系を用いた *syn*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発:

キラルなβ-アミノアルコール類は、種々の天然物や医薬品、不斉配位子等を構築する重要なビルディングユニットであるが、これらの化合物を非修飾型ヒドロキシケトンとイミンとによる直接的触媒的不斉 Mannich 型反応で高収率・高選択的に合成できれば、非常に有益であると考えられる。これまで、非修飾型ヒドロキシケトンを用いる直接的触媒的不斉 Mannich 型反応を用いたβ-アミノアルコール類の合成例は、List ら、Barbas ら、Trost らなどによる数例しかなく、いずれも *syn*-アミノアルコールを高い不斉収率で与えるというものであったが、保護基の除去の困難さという点から問題点を残していた。そこで、吉田貴昌は除去の容易な保護基を有するイミンを使用した *syn*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に着手した。

すでに開発に成功していた Et₂Zn/linked-BINOL 触媒系を用いた *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応のメカニズム解析より、エノラートのイミンへの面選択性の制御が *syn*-選択性発現に対して重要であることが予想された。吉田貴昌はイミン上の置換基を変化させることでエノラートのイミンへの面選択性を変化させることを考案し検討を行った。窒素原子上の保護基について検討を行ったところ、Boc 基の場合に *syn*-選択性を示し、高い不斉収率で Mannich 体が得られた。Table 1 に示すように高い基質一般性が確認された。さらに、触媒量の低減について検討したところ、*syn*-選択的 Mannich 型反応では、触媒量 0.05 mol % で、収率 88%、不斉収率 98% ee という結果で Mannich 体を得ることができ、TON (触媒回転数) は 1760 を示した。また、Diphenylphosphinoyl-イミンを用いた *anti*-選択的反応についても検討を行い、触媒量 0.02 mol % で、収率 97%、不斉収率 97% ee、TON は 4920 という値を示した。また、*anti*-選択的および *syn*-選択的 Mannich 型反応の速度論

Table 1. *syn*-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction.



entry	R	ligand 1 (x mol %)	time (h)	yield (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%) (<i>syn</i>)
1	C ₆ H ₅	5	19	94	88/12	99
2	C ₆ H ₅	1	36	91	89/11	99
3	4-MeOC ₆ H ₄	5	25	>99	85/15	99
4	4-MeOC ₆ H ₄	1	51	91	85/15	99
5	4-MeC ₆ H ₄	5	20	>99	87/13	>99.5
6	3-MeC ₆ H ₄	5	20	80	83/17	99
7	2-MeC ₆ H ₄	5	21	87	93/7	>99.5
8	2-MeC ₆ H ₄	1	35	89	94/6	99
9	4-ClC ₆ H ₄	5	27	82	83/17	98
10	1-naphthyl	5	27	85	95/5	99
11	2-naphthyl	5	26	80	85/15	99
12	2-furyl	5	26	>99	82/18	>99.5
13	2-thiophenyl	5	21	>99	86/14	99
14	3-pyridyl	5	21	67	72/28	89
15	(<i>E</i>)-cinnamyl	5	30	81	63/37	99
16	Ph-CH=CH- (<i>E/Z</i> = 85/15)	5	26	95	80/20	>99.5
17		5	30	79	58/42	99

解析を行うことで、*anti*-選択的反応では触媒活性種から生成物とケトンとが置換される過程を、*syn*-選択的反応では亜鉛エノラートがイミンを攻撃する過程を律速段階とする触媒サイクルが明らかとなつ

た。

2. アキラルフェノール骨格を有した C_2 -非対称な新規 linked-BINOL 型配位子の開発

前項で示した Mannich 反応に代表されるように、linked-BINOL **1** は独特な不斉環境を構築することが可能な有力な不斉配位子であるが、二つのキラル BINOL 骨格を必要とする点や、リガンドチューニングがリンカーのヘテロ原子部分や 6,6',6'',6'''-位の修飾に限られるという欠点も有している。これらの点から、更なる不斉反応への適用、触媒量の低減、高選択性の追求などを考慮すると、**1** ではリガンドチューニングに限られる。そこで吉田貴昌はチューニング容易な構造を有する新規配位子の開発に着手した。linked-BINOL **1** と 2 当量の Et_2Zn から調製される $\text{Zn}_3\text{L}_2\text{thf}_3$ からなる亜鉛多核錯体の構造において、配位子自体は C_2 -対称性を有しているにもかかわらず、錯体内の配位子ユニットは C_2 -対称性を有していない。さらに、配位子のフェノール性水酸基の1つが、亜鉛と結合していないことが亜鉛多核錯体の X 線

結晶構造解析によって明らかとなっていた。これを基盤として① C_2 -対称性を有さない、②最低でも3つのフェノール性水酸基を有する、③1つの BINOL とアキラルでチューニング容易な骨格をリンカーで結合させる、という概念のもとに新規配位子の設計を行った。

Figure 1 に示した新規不斉配位子 **2a-2m** を合成し、その能力を *anti*-選択的直接的触媒的不斉 Mannich 型反応にて評価した。新規配位子の能力を詳細に評価するため、低濃度の条件下で、触媒量を 1 mol % として反応の経時変化をそれぞれ測定したところ、**2d**、**2e**、**2f** を除いたすべての配位子で linked-BINOL **1** よりも活性が高くなった。特に Figure 2 に示すように **2m**、**2l**、**2c** が優れた活性を示した。低濃度の条件下で高活性を示すということは、触媒量を低減させた際にも活性が十分に期待できる。**2c** を用いて検討を行ったところ、触媒量 0.01 mol % でも反応は進行し、98% ee で Mannich 体を与えた。なお、この際の TON は 8600 という高い値を示した。さらに触媒前駆体の構造解析も行った。

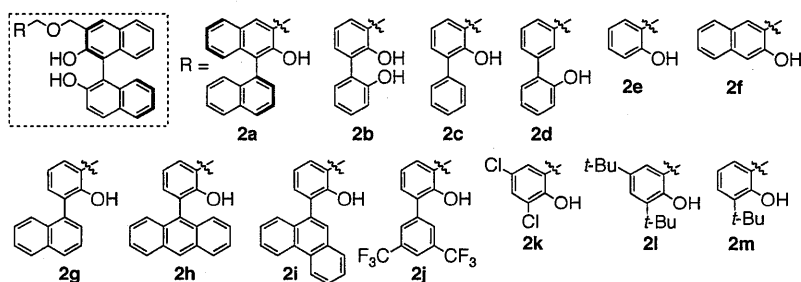


Figure 1. Structures of non- C_2 -symmetric (*S*)-linked-BINOL derivatives **2a-2m** consisted with one achiral unit and one chiral binaphthol unit.

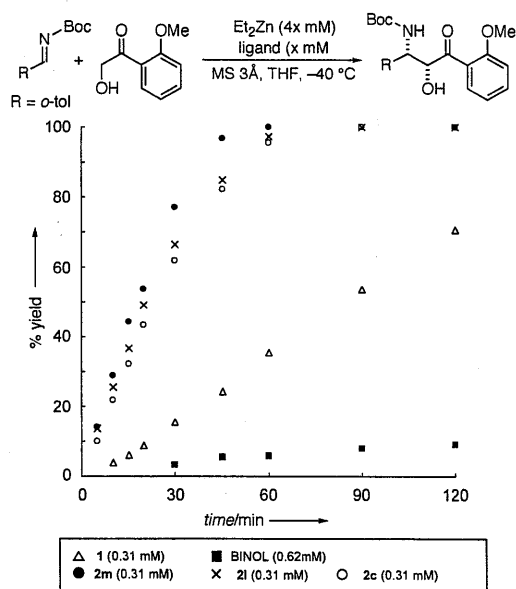


Figure 2. Reaction profiles with chiral ligands **1**, **2c**, **2m**, **2l** and BINOL.

以上の結果は、医薬品合成研究に対して重要な貢献をすると考え、博士（薬学）に十分相当する研究成果と判断した。