

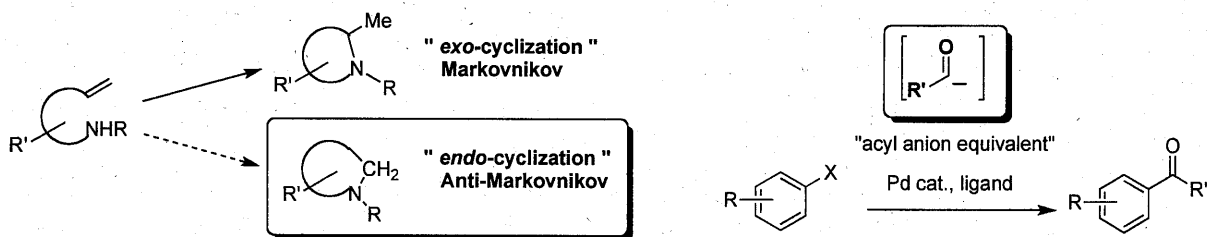
審査の結果の要旨

氏名 竹宮 明広

遷移金属錯体を触媒とする有機合成反応は、触媒による独特で多彩な反応形式が知られており、盛んに研究が行われている分野である。また、生物活性物質の合成、特に創薬研究の現場においては重要な鍵反応として、研究段階から実際の生産まで多岐にわたって用いられている。竹宮は、創薬研究への応用を目指した遷移触媒による新規触媒的合成法の開発を計画し、下記の2つの反応について検討を行った (Scheme 1)。

- 1) ロジウム触媒を用いた分子内ヒドロアミノ化による置換ピペリジン類の合成法開発
- 2) パラジウム触媒を用いたアシルアニオン等価体のクロスカップリングによるケトンの新規合成法開発

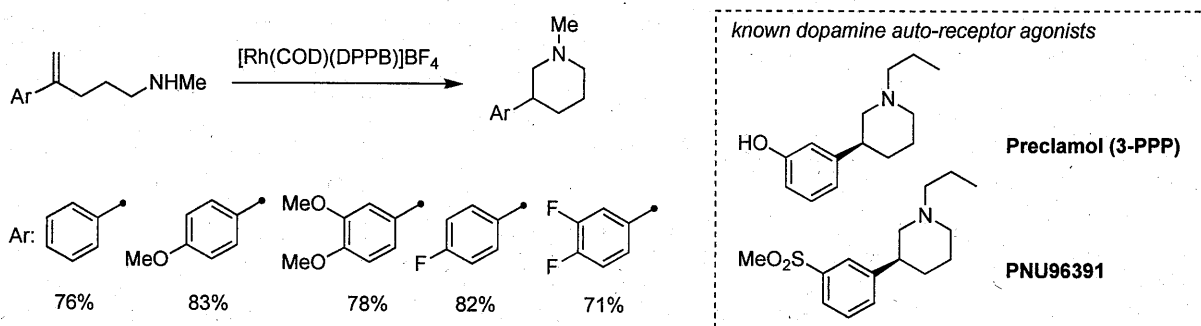
Scheme 1



その結果、ヒドロアミノ化の研究においてはカチオン性ロジウム錯体を触媒とした Anti-Markovnikov 型ヒドロアミノ化による置換ピペリジン類の合成法を見出し、パラジウム触媒によるケトン類の合成法開発においては、*N-tert*-ブチルヒドラゾンを実体として用いる汎用性の高い新規合成法を見出した。

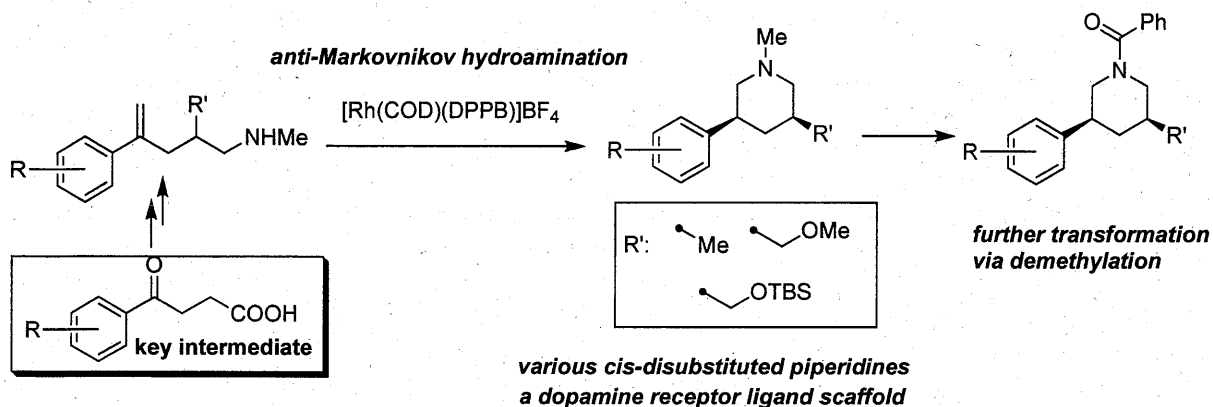
竹宮は、 α -メチルスチレン型アミノアルケンをヒドロアミノ化基質として合成し、これを用いて反応条件を種々検討した結果、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DPPB})]\text{BF}_4$ を触媒として用いた場合に Anti-Markovnikov 型ヒドロアミノ化が選択的に進行し、ドパミン受容体アゴニストのファーマコフォアとして知られる3-置換メチルピペリジン類を高収率で得られることを見出した (Scheme 2)。

Scheme 2



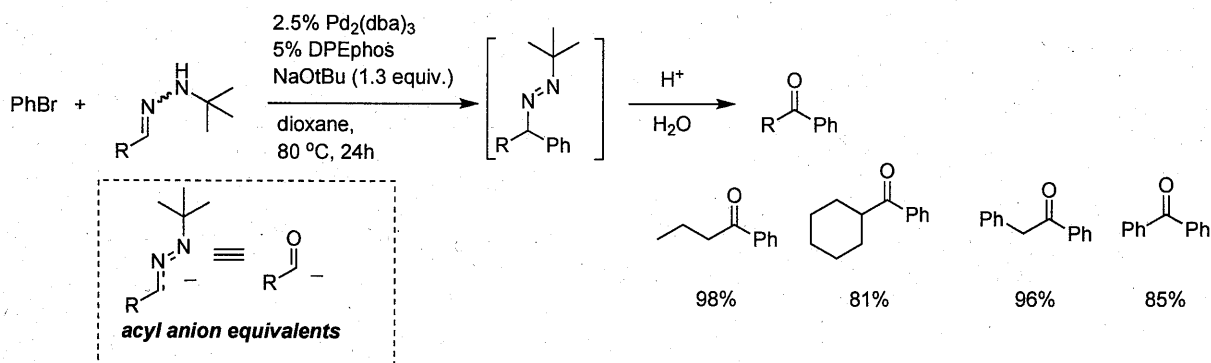
さらにこの反応系において、置換基を導入した基質を用いた場合に高い立体選択性でヒドロアミノ化が進行し、*cis*-3,5-2置換ピペリジン類を与えることを見出した。また、光学活性配位子を用いた反応において、光学活性な置換ピペリジン類の合成への応用の可能性を示した (Scheme 3)。

Scheme 3



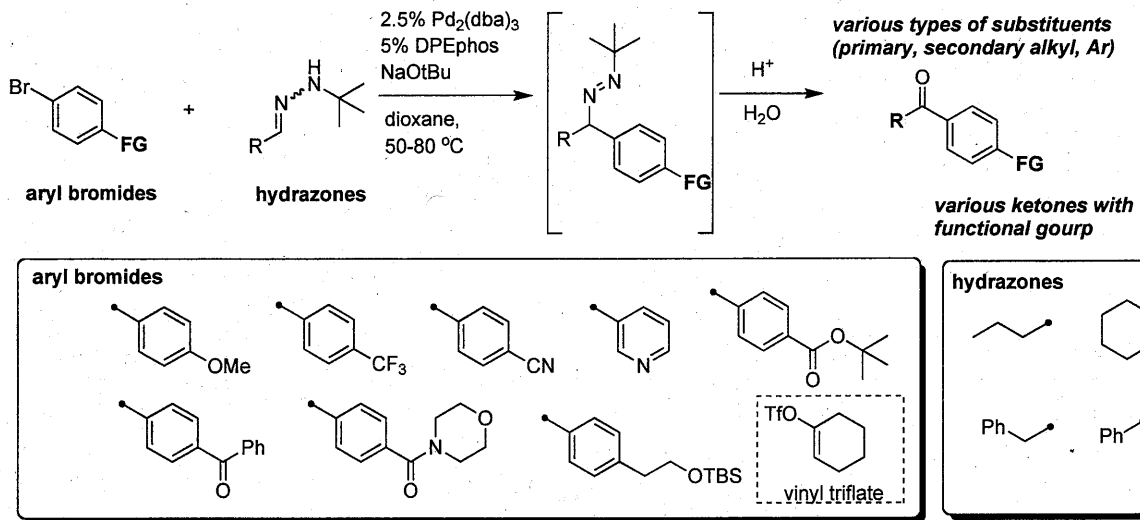
次に、竹宮はパラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応において、アシルアニオン等価体を用いた新規芳香族ケトン類合成法の開発を計画した。*N*-*tert*-ブチルヒドラゾンをアシルアニオン等価体として反応条件を検討した結果、Pd₂(dba)₃、DPEphos を触媒として用いた場合に、1級及び2級アルキル、フェニル基、ベンジル基など種々の置換形式のフェニルケトン類が高収率で得られることを見出した。この反応系において、ヒドラゾン窒素原子上の置換基は反応における生成物の選択性やヒドラゾンの反応性の面から *tert*-ブチル基が非常に重要であることを見出した (Scheme 4)。

Scheme 4



さらに、見出した反応における基質一般性の検討を種々のハロゲン化アリアルを用いて行い、多様な置換基を有する基質においても同様に高い収率で目的とする芳香族ケトン類を得ることができた (Scheme 5)。ニトリル、アミド、エステル、ケトンなどの置換基を有するハロゲン化アリアルを基質とした場合、従来法では直接的なケトン合成が困難であり、保護基などの使用が必要とされるが、本反応においては、これらの置換基の共存下、いずれの場合も目的とするケトン類が得られることから、創薬研究におけるパラレル合成などの観点からも汎用性の高い新規なケトン類の合成法が確立された。

Scheme 5



以上のように竹宮は、ロジウム触媒を用いた置換ピペリジン類の合成法開発において、新規な分子内ヒドロアミノ化による置換ピペリジン類の合成法を確立し、生物活性を有する一連の化合物の構造活性相関研究への新たな道を開いた。また、パラジウム触媒を用いたアシルアニオン等価体によるケトンの合成法開発においては、*N-tert*-ブチルヒドラゾンを用いた汎用性の高いケトン類の合成法を確立した。これらの合成手法は創薬研究における種々の化合物の構造活性相関の解明に寄与することが期待される。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。