

審査の結果の要旨

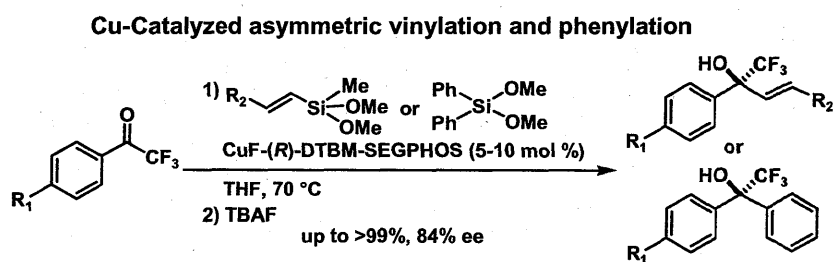
氏名 元木 理絵

元木は、「トリフルオロメチルケトンに対する触媒的不斉付加反応の開発および抗結核薬 R207910 の効率的合成法の開発」というタイトルで、以下の研究をおこなった。

1. トリフルオロメチルケトンに対する触媒的不斉付加反応の開発

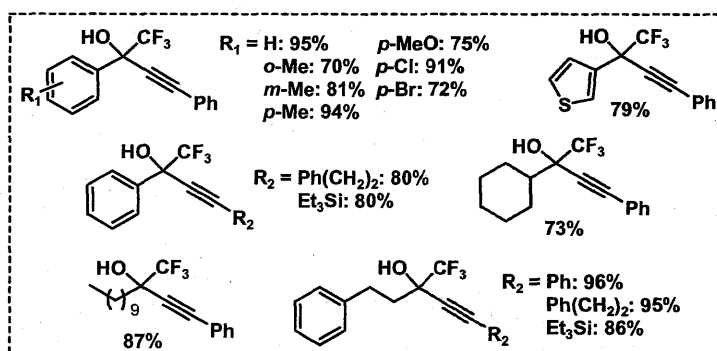
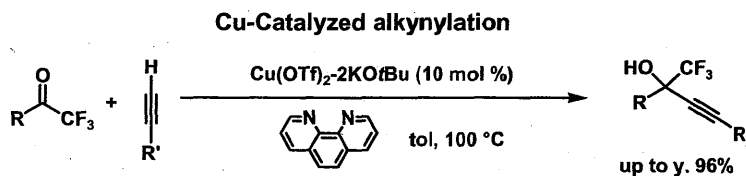
(1) トリフルオロメチルケトンに対する触媒的不斉ビニル化・フェニル化反応

フッ化銅-DTBM-SEGPHOS 錯体を触媒として、ビニルシランやフェニルシランのトリフルオロメチルケトンへの触媒的不斉付加反応を開発した。



(2) トリフルオロメチルケトンに対する触媒的アルキニル化反応

銅アルコキシドを用いて酸性度の高いトリフルオロメチルケトンの存在下末端アセチレンを選択的に脱プロトン化し、活性種である銅アセチリドが生成できるのではないかとこの着想のもと、一価の銅トリフラートとカリウムブトキシドから調製した銅アルコキシドをリン配位子錯体による、トリフルオロメチルケトンに対する直接的触媒的アルキニル化反応を確立した。また、ジアミン系の配位子も用いることができることが分かった。

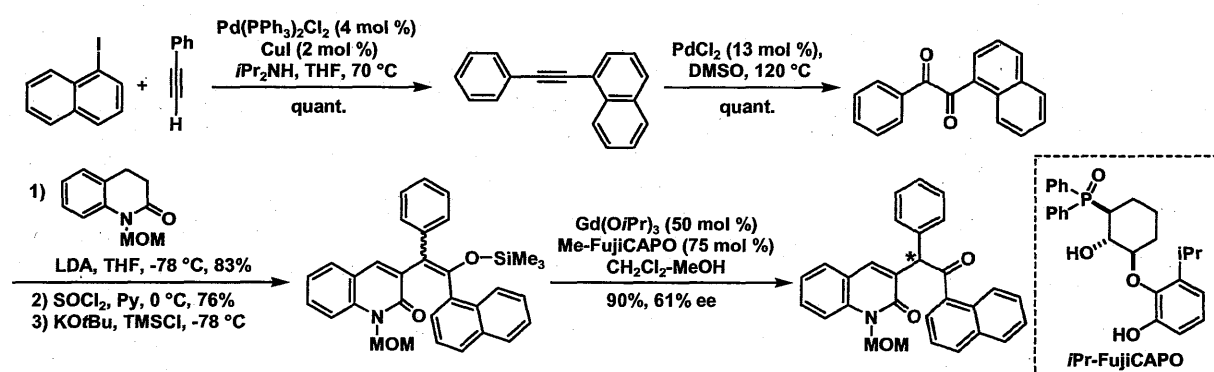


Cu-ジアミン触媒系のアルキニル化では、空气中で安定な二価の銅トリフラートを用いることができること、不斉化を検討する上で多様な配位子の合成が容易であることなどが利点としてあげられる。またこの反応はエノール化しやすい脂肪族ケトンや、多様な変換が可能なシリル基で保護した末端アセチレンを用いることも可能であり、一般性高い触媒系であるといえる。初期的な検討ではあるが触媒的不斉反応への応用例として、20mol%の Ph-Pybox を用いた場合に 52% ee にて目的物を得ることに成功している。

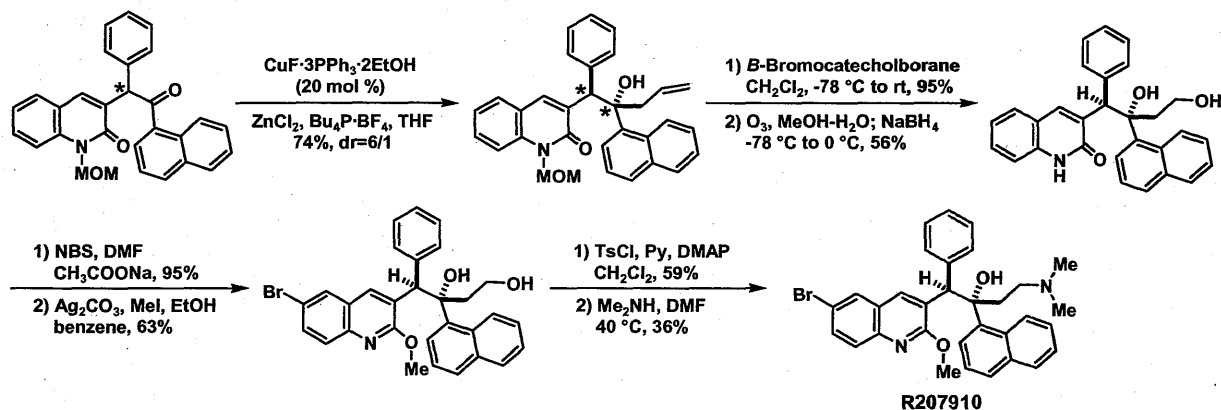
2. 抗結核薬 R207910 の効率的合成法の開発

R207910 は Johnson & Johnson 社によって開発された人工のジアリールキノリン系の化合物であり、既存の抗結核薬に比べて非常に強い抗菌活性を有する。また、既存の薬とは異なる作用機序を示すことから多剤耐性菌をも標的とした新しい結核治療薬として有望視されている。元々は、不斉希土類触媒による不斉プロトン化とフッ化銅触媒によるケトンに対するジアステレオ選択的アリル化反応を鍵工程として用いて、R207910 の世界初の不斉合成ルートを開発した。

1-ヨードナフタレンとフェニルアセチレンから 5 工程にてシリルエノールエーテルを合成した。共同研究者とともに開発したガドリニウム-FujiCAPO 錯体を用いて不斉プロトン化を行い、一つ目の不斉点の構築を検討した。リガンドのチューニングによって現在のところ最高 61% ee にて目的物を得ることに成功している。



また共同研究者と共にジアステレオ選択的なアリル化を検討した。当研究室で開発された触媒的不斉アリル化をそのまま用いた場合にはジアステレオ比がほぼ 1 : 1 だったのに対して、ZnCl₂ およびホスホニウム塩を添加した場合に 6 : 1 と選択性が劇的に向上した。その後変換を行い、総計 13 工程にて R207910 へと導くことに成功した。



以上の業績は、生物活性分子の触媒的不斉合成に大きく貢献するものであり、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。