

審査の結果の要旨

氏名：盧 剛

光学活性 γ -アミノ酸は生物活性化合物に多く見られる重要な合成素子であり、多様性に富んだ光学活性 γ -アミノ酸を効率的に得るための手法の開発が強く望まれている。盧剛は、 α -ケトアニリドの特性を活用することで、様々な光学活性 γ -アミノ酸の合成法が開発できると考え、研究に取り組んだ。

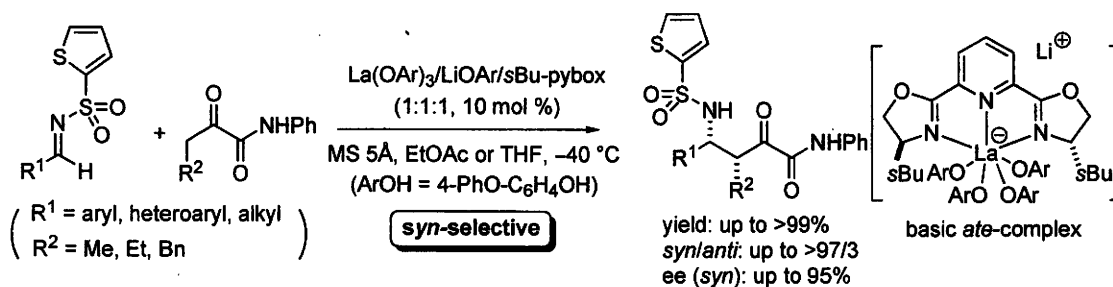
1. α -ケトアニリドを求核剤とする直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応

1-1. *syn*-選択的な直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応

近年、直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応による β -アミノ酸の合成に関する研究が盛んに行われている。一方で、 α -ケトエステルを求核剤とするマンニツヒ型反応は官能基化された γ -アミノ酸を得るための効果的な手法となりうるが、Jørgensen らによる報告が 1 例あるのみであり、しかも、彼らの手法は求電子剤が α -イミノエステルに限定されているという問題点が残されていた。そこで、盧剛は、様々な置換基をもったイミンへと適用可能な反応系の開発を目指して検討を開始した。

当初、 α -ケトエステルを求核剤として検討を進めたが、得られる生成物の安定性に問題が生じた。そこで、求核剤の検討を行い、 α -ケトアニリドが最適であることを見いだした。様々な不斉触媒を探索した結果、La-アリアルオキシド/Li-アリアルオキシド/Pybox を組み合わせた触媒系が優れた選択性および反応性を示した。イミンとして 2-チオフエンスルホニルイミンを用いた場合に最良の結果が得られ、*syn*-マンニツヒ体を >99~66% 収率、95-70% ee、そして >97:3~77:23 の *syn:anti* 比で得ることに成功した (Scheme 1)。コントロール実験の結果、La-アリアルオキシドと Li-アリアルオキシドの両方が高い反応性と選択性発現に必須であることが判明したことから、実際の活性種は Scheme 1 右に示すようなアート錯体ではないかと想定された。

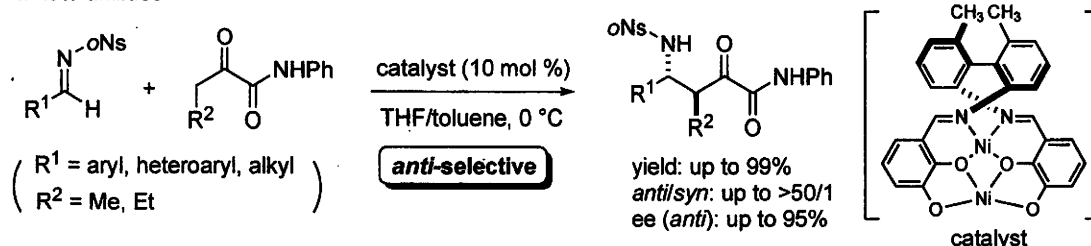
Scheme 1. Heterobimetallic La/Li/pybox-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions of α -keto anilides



1-2. *anti*-選択的な直接的触媒的不斉マンニツヒ型反応

生成物の多様性を考えた場合、1-1 と相補的な *anti*-選択的な反応の開発が望ましい。盧剛は、共同研究者の許応傑とともに *anti*-選択的な反応に適した触媒の探索を行った。希土類 pybox 触媒系では *anti*-選択性を実現することは出来なかったが、2 核性 Schiff 塩基触媒系を用いることで高い *anti*-選択性が実現できることが判明した。使用する金属および配位子の微調整を行った結果、最終的にビフェニルジアミンを母核とする複核 Ni 触媒系が最適であった。Scheme 2 に示すように、*anti*-マンニツヒ体を 99~76% 収率、95-91% ee、そして >50:1~10:1 の *anti: syn* 比で得ることに成功した。

Scheme 2. Homodinuclear Ni₂-Schiff base complex-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions of α -keto anilides

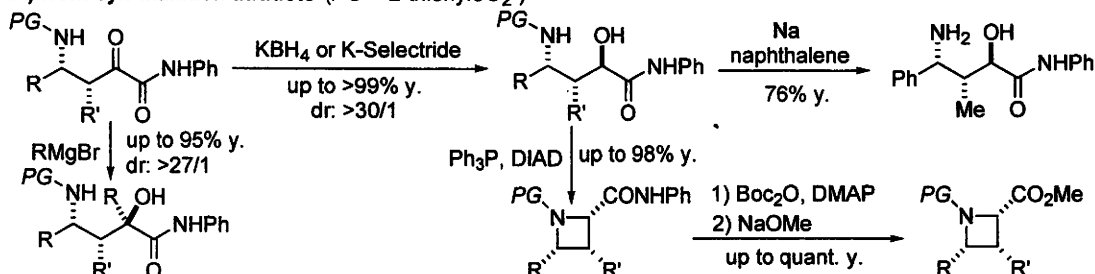


1.3 マンニッヒ生成物の変換

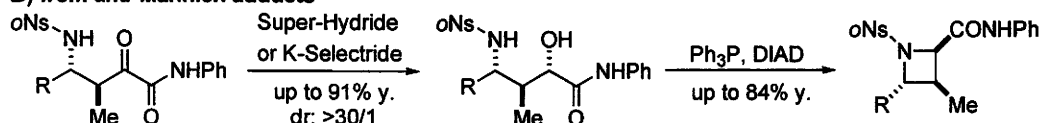
1-1 および 1-2 で得られたマンニッヒ体を用い、官能基化された様々な γ -アミノ酸誘導体の合成を検討した (Scheme 3)。ケトン部の立体選択的還元は、*syn* 体に関しては KBH_4 あるいは K-Selectride、*anti* 体に関しては super hydride あるいは K-Selectride を用いることで高いジアステレオ選択性にて進行し、それぞれ *syn-anti* あるいは *anti-anti* の立体様式の β -アルキル- γ -アミノ- α -ヒドロキシアニリドを高い収率にて与えた。各種グリニャール試薬の付加も立体選択的に進行し、*tert*-アルコールを有する γ -アミノアニリドを与えた。さらに、立体選択的還元により得られた生成物を光延反応の条件にて反応させたところ、分子内閉環反応が効率的に進行し、多置換アゼチジンアニリドおよびエステルを得ることも成功した。光学活性多置換アゼチジンカルボン酸誘導体を立体を精密に制御して合成する手法は、立体障害のため困難とされており、本方法論は非常に有効な手法である。

Scheme 3. Transformations of Mannich adducts: chiral γ -amino amides and azetidine derivatives synthesis

A) from *syn*-Mannich adducts (PG = 2-thienylSO₂-)



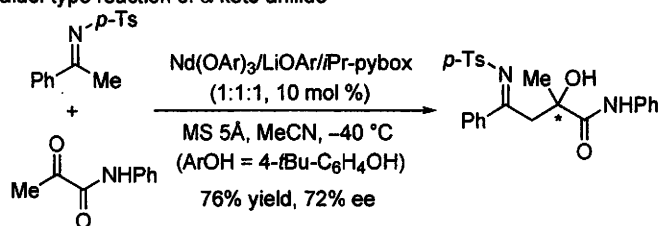
B) from *anti*-Mannich adducts



2. α -ケトアニリドを求電子剤とする直接的触媒的不斉アルドール型反応

盧剛は、 α -ケトアニリドが求核剤としてでなく、求電子剤としても有用であることを見いだした。すなわち、ケトイミンを求核剤とし、 α -ケトアニリドを求電子剤とするアルドール型の反応が希土類/アルカリ金属触媒系により収率よく進行した。最適化の結果、Nd-アリアルオキシド/Li-アリアルオキシド/Pybox 触媒系により 72% ee にて生成物を得ることに成功した (Scheme 4)。

Scheme 4. Heterobimetallic Nd/Li/pybox-catalyzed direct asymmetric aldol-type reaction of α -keto anilide



以上の非天然型 γ -アミノ酸誘導体およびアゼチジンカルボン酸誘導体の合成法の開発に関する研究成果は、医薬合成化学の分野に広く貢献するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると判断した。