

審査の結果の要旨

氏名 半田 晋也

有機合成において効率的医薬品合成、機能性分子合成の開発は最重要課題の一つである。半田晋也は博士課程において高立体選択的反応の開発を目指し、反応基質の双方を同時に活性化する Dual Substrate Activation のコンセプトのもとに協同的触媒系 (Cooperative Catalyst)の研究を行った(Figure 1)。

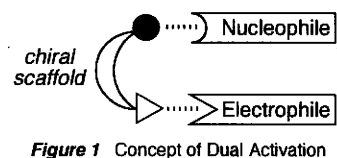


Figure 1 Concept of Dual Activation

1 新規複核 Schiff 塩基錯体の設計

半田晋也は求核剤、求電子剤の活性化においてそれぞれの基質に適した複数の金属を適用し反応基質のより高度な活性化、高立体選択的反応の実現を目指し新規金属触媒開発を行った。半田晋也はサレン配位子に着目し、従来型配位子に既に存在する窒素親和性高い配位場を活かし、さらに芳香環上にフェノール性水酸基を導入することで新たな金属配位場を産生した (Figure 2)。この新規 Schiff 塩基錯体は N_2O_2 、 O_2O_2 それぞれの配位場に異種金属を組み合わせた錯体が形成可能であり、多種多様な金属錯体が合成可能である。類似の錯体は無機化学の分野において構造解析がなされていたが、半田晋也は不斉塩基として新規金属錯体を初めて適用し、触媒的不斉炭素骨格構築反応の開発を行った。

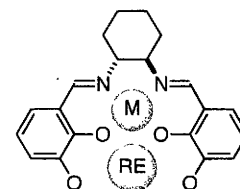


Figure 2 Image of the Heterobimetallic Schiff Base Complex

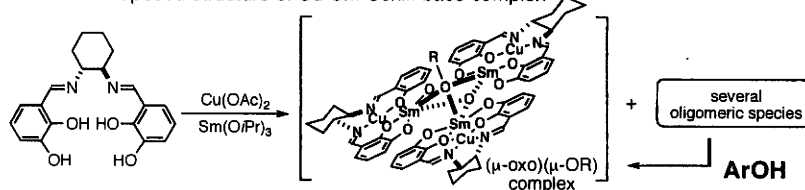
2 *syn* 選択的触媒的不斉ニトロマンニツヒ反応

半田晋也は Cu/Sm/Schiff 塩基錯体をニトロマンニツヒ反応に適用したところ、未だ選択的合成法のなか *syn* 生成物を選択的 (>20:1=*syn/anti*) かつ 80%の不斉収率にて得た。さらに種々の添加剤効果を検討したところ触媒量の 4-*t*Bu-フェノールを加えることで 96%の化学収率、94%の不斉収率にて *syn* 選択的に生成物が得られた。

次に半田晋也は、不斉収率向上に重要な役割を果たす添加剤フェノール類に着目し、開発した Schiff 塩基錯体の錯体構造解析を行った。ESI-MS などの種々の機器分析および反応速度論解析の結果、本 Schiff 塩基錯体は銅、サマリウムを加えた際に $(\mu\text{-oxo})(\mu\text{-OR})$ 錯体を含む種々の高次のオリゴメリックな錯体種を生成しており、フェノール類を添加することでより高い不斉収率にて反応を触媒する $(\mu\text{-oxo})(\mu\text{-OR})$ 三量体または六量体が生じることが示唆された(Scheme 1)。

そこで得られた知見を活かし更なる反応条件検討を行った結果、 $Sm_5O(OiPr)_{13}$ を適用することで触媒の反応性、立

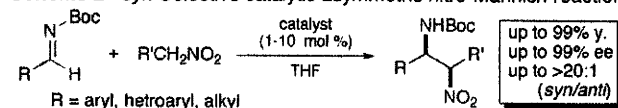
Scheme 1 Proposed structure of Cu-Sm-Schiff base complex



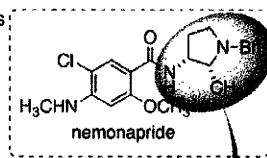
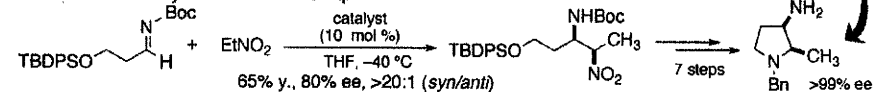
体選択性を向上させることに成功した。最適化された触媒系は電子供与性、吸引性置換基を含む芳香族イミンや複素環イミン、脂肪族イミンなど種々の基質に適用可能であり、高収率 (最高

99%)、不斉収率 (最高 99%) にて *syn* 生成物を与えた。また、種々のニトロアルカンについても反応は良

Scheme 2 *syn*-Selective catalytic asymmetric nitro-Mannich reactions



Scheme 3 The synthesis of nemonapride

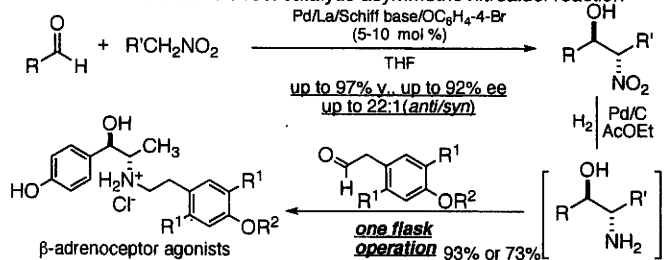


好な立体選択性にて進行し、触媒量を 1 mol %まで減じた際にも反応は問題なく進行した (Scheme 2)。さらに半田晋也は開発した *syn* 選択的触媒的不斉ニトロマンニツヒ反応を用い、医薬品ネモナプリド合成を行った(Scheme 3)。

3 anti 選択的直接的触媒的不斉ニトロアルドール反応

次に複核 Schiff 塩基触媒を用いたニトロアルドール反応の開発を検討したところ、Pd-La-Schiff 塩基およびプロモフェノール触媒系において不斉収率向上には必要不可欠であり、望む *anti*-ニトロアルコールが高立体選択的 (最高 92% ee, 22:1=*anti/syn*)、高

Scheme 4 *anti*-Selective direct catalytic asymmetric nitroaldol reaction



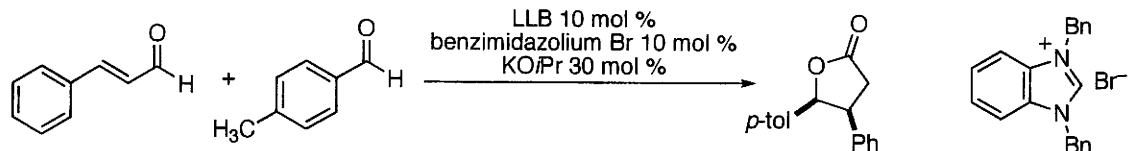
化学収率 (最高 97%) にて生成した。半田晋也は本反応を用いた医薬品合成を検討し、リトリンとその類縁体の短工程合成を達成した(Scheme 4)。

さらに同触媒系は α 位に不斉点を持つ光学活性なアルデヒドを基質とした際の連続する 3 つの不斉点構築ニトロアルドール反応においても有効に機能した。すなわち想定される 8 種類の立体異性体のうち、半田晋也は良好なジアステレオ選択性、かつ光学純度を損なうことなく得た。

4 触媒的不斉ホモアルドール反応

半田晋也は新たな協同的触媒系開発にあたり、NHC と不斉金属触媒を組み合わせた新規触媒系を構築し、立体選択的ホモアルドール反応の開発に着手した。種々の検討を行った結果、ベンズイミダゾリウム塩と LLB を組み合わせた触媒系が標的反応に有効に機能することを確認した (Scheme 5)。未だ改善の余地を残すものの、良好なジアステレオ選択性にて γ-ラクトンが得られることを確認した。

Scheme 5 Catalytic asymmetric homoaldol reactions



以上の結果は創薬化学研究及び有機合成化学に対し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。