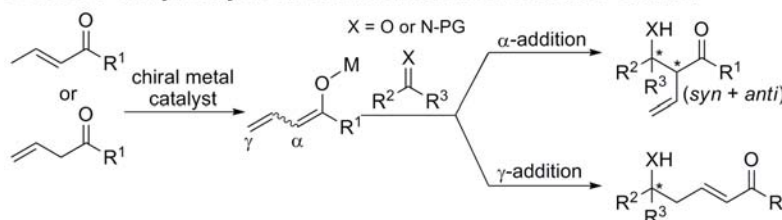


## 審査の結果の要旨

氏名 山口 暁丈

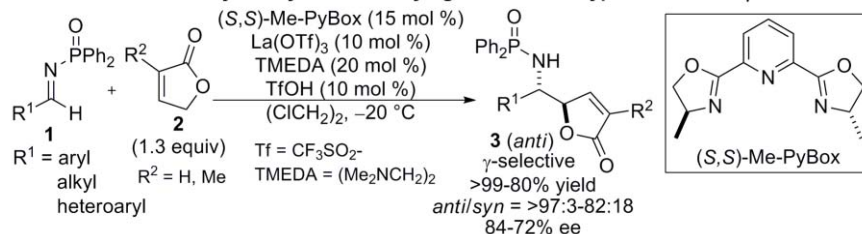
触媒的不斉アルドール反応や Mannich 型反応は、カルボニル基を有するキラルなアルコール、あるいはアミン誘導体を与える反応であり、天然物や医薬品合成への応用が期待される有用な反応である。中でも、求核剤をエノールシリルエーテルやケテンシリルアセタールとして活性化することを必要としない『直接的』な反応は、単なるプロトン移動のみによって成績体を与えるため、アトムエコノミーの観点からより優れた、環境調和性の高い反応であると言える。これまでに、単純なエノラートを經由した直接的触媒的不斉アルドール反応や Mannich 型反応は数多く報告されているが、ジエノラートを經由する反応は未だ発展途上である。ジエノラートを經由する反応においては一般に  $\alpha/\gamma$  選択性、*syn/anti* 選択性、エナンチオ選択性を制御する必要があり、その実現は困難である(Scheme 1)。山口 暁丈はこれを達成すべく、研究を行った。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Reaction via Direct Dienolate Formation

①  $\gamma$ -ブテノライドを用いた直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

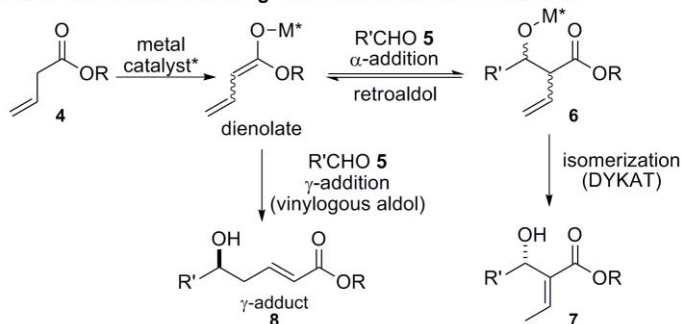
イミンに対するジエノラートの触媒的不斉 $\gamma$ 付加反応、即ち触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応は報告例が少なく、発展が待たれる分野である。 $\gamma$ -ブテノライドやその誘導体は、 $\gamma$ -ブテノライドが天然物に広く見られる骨格であるため、ビニロガス Mannich 型反応の求核剤として重要であるが、これまで $\gamma$ -ブテノライドそのものを求核剤とした直接的触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応の報告は無かった。山口 暁丈はこれを実現すべく研究を行った。

ジフェニルホスフィノイルイミン **1** と $\gamma$ -ブテノライド **2** を用いた直接的触媒的不斉ビニロガス Mannich 型反応に種々の触媒系を試した結果、La(OTf)<sub>3</sub>, TMEDA, (S,S)-Me-PyBox から成る触媒系が良好な収率とジアステレオ選択性、中程度のエナンチオ選択性にて **3** を与えることを見出した。さらに詳細な検討を行ったところ、TfOH の添加が反応性及び立体選択性を大幅に向上することを発見した。この反応条件は種々の芳香族、脂肪族イミン双方に対して適用可能だった(Scheme 2)。

Scheme 2. Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Mannich-type Reaction of  $\gamma$ -Butenolides② Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation(DYKAT)による $\alpha$ -アルキリデン- $\beta$ -ヒドロキシエステルの不斉合成法の開発

これまでに報告されている直接的触媒的不斉アルドール反応の多くは求核剤としてケトンやアルデヒドを用いている。一方で、エステル類を求核剤とした直接的触媒的不斉アルドール反応の報告例は少なく、使用できる求核剤に制限があった。これは単純エステル類の $\alpha$ 位プロトンの酸性度が低いことや、塩基性条件下でレトロアルドール反応が起こりうることによると考えられる。山口 暁文はこのように直接的触媒的不斉アルドール反応においてしばしば問題となるレトロアルドール反応を利用した、Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation(DYKAT)による $\alpha$ -アルキリデン- $\beta$ -ヒドロキシエステルの不斉合成法(Scheme 3)の開発を行った。

Scheme 3. DYKAT Involving Direct Aldol/Retroaldol Reaction



反応条件を検討した結果、アルデヒドとベンジルエステル **4a** に対して、5-10 mol % の  $\text{Ba}(\text{O}i\text{-Pr})_2$

と (S)-**L1** あるいは (S)-**L2** から調製される錯体を触媒として反応を行うと望みの反応が進行し、成績体を 85-53% 収率、99-87% ee にて与えることを見出した (Table 1)。

また、反応機構に関する種々の実験の結果、本反応が DYKAT であることも証明された。

Table 1. Substrate Scope of Ba-Catalyzed DYKAT

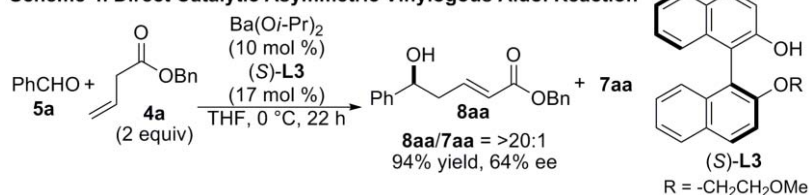
entry	R (5)	Ba-L (mol %)	temp. (°C)	time (h)	7/8	yield (7) (%)	ee (7) (%)
1	Ph (5a)	<b>L1</b> (10)	0	24	>20:1	85	99
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - (5b)	<b>L1</b> (10)	0	42	17:1	77	98
3	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - (5c)	<b>L2</b> (10)	-20	24	15:1	81	99
4	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - (5d)	<b>L1</b> (10)	0	42	>20:1	78	96
5	2-thienyl (5e)	<b>L1</b> (10)	0	34	>20:1	80	98
6	3-thienyl (5f)	<b>L2</b> (10)	-20	40	>20:1	85	97
7	3-furyl (5g)	<b>L1</b> (10)	0	34	>20:1	82	98
8	PhCH=CH- (5h)	<b>L2</b> (10)	-20	28	>20:1	63	99
9	<i>i</i> -Bu (5i)	<b>L2</b> (10)	0	42	>20:1	76	91
10	<i>n</i> -Pr (5j)	<b>L1</b> (10)	0	48	>20:1	53	87
11	Ph (5a)	<b>L1</b> (5)	0	55	>20:1	84	99

X = H: (S)-**L1**  
X = OMe: (S)-**L2**

### ③ $\beta,\gamma$ -不飽和エステルを用いた直接的触媒的不斉ビニログスアルドール反応の開発

ジェノラートの $\gamma$ 付加体である $\delta$ -ヒドロキシエステルもまた有用なキラルユニットとなり得るため、**4** を用いた直接的触媒的不斉ビニログスアルドール反応の開発研究を行った。

Scheme 4. Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Aldol Reaction



種々の配位子を検討した結果、ベンズアルデヒドとエステル **4a** に対して、 $\text{Ba}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ / (S)-**L3** を触媒として用いたときに **8aa** を >20:1 の $\gamma/\alpha$ 選択性、94% 収率、64% ee にて得た (Scheme 4)。

以上の結果は創薬化学研究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。