

審査の結果の要旨

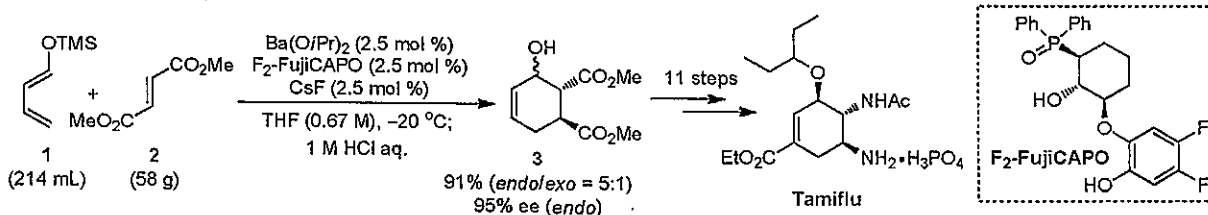
氏名 殷 亮

殷は「新概念に基づく不斉触媒反応の開発：バリウム触媒による不斉 Diels-Alder 反応のスケールアップ研究とソフトメタル触媒を用いた不斉四置換炭素合成」というタイトルで、以下の3つの研究を遂行した。

1. 抗インフルエンザ薬タミフル合成の基盤となる触媒的不斉 Diels-Alder 反応のスケールアップ研究

当研究室が開発したタミフル合成は、不斉配位子 F₂-FujiCAPO とバリウムの錯体を触媒とする不斉 Diels-Alder 反応を起点とするものである。研究を開始した当初、最高で 90% ee 以上の高いエナンチオ選択性が得られる場合があるにもかかわらず、この結果を再現することがなかなか困難であった。この問題点を解決する目的で、殷は反応の細部にわたる条件を子細に検討し直した。その結果、触媒調製時に副生するイソプロパノールを完全にポンプアップで除去することと、脱気した反応溶媒 (THF) を用いることにより、完全に再現のとれる反応条件を確立した。本条件を用いることにより、触媒量を 1 mol % まで減量することが可能となり、さらに原料 50 g 以上の研究室における大量スケールでも優れた反応結果が得られることを明らかとした (触媒量 2.5 mol %; Scheme 1)。

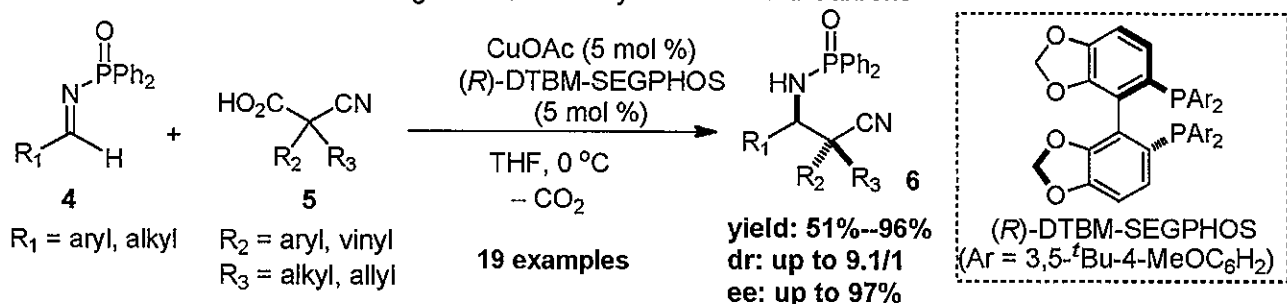
Scheme 1. Scale-up Studies of the Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reaction for a Practical Synthesis of Tamiflu



2. キラル 1 価銅触媒による脱炭酸を経由する求核剤活性化を活用した三置換-四級連続不斉炭素構築型 Mannich 反応の開発

β -アミノ酸は定まった三次元構造を発現するペプチドの構成要素として、創薬分野において注目を集めている。一方で、キラル β -アミノ酸の触媒的不斉合成は、現在においても挑戦的な課題である。殷は、容易に合成可能な α -ジ置換シアノカルボン酸が、ソフト金属である 1 価銅の存在下で脱炭酸をおこし、キラル銅エノラート等価体を触媒的に生成することを見出した。この求核剤活性化法を基盤として、三置換-四級連続不斉中心を有する β -アミノ酸等価体を温和な条件下で生成する触媒的不斉 Mannich 反応を確立した (Scheme 2)。効率的な脱炭酸求核剤活性化には、ソフトな銅とソフトなニトリルとの相互作用が必須であることを、実験的に明らかとした。

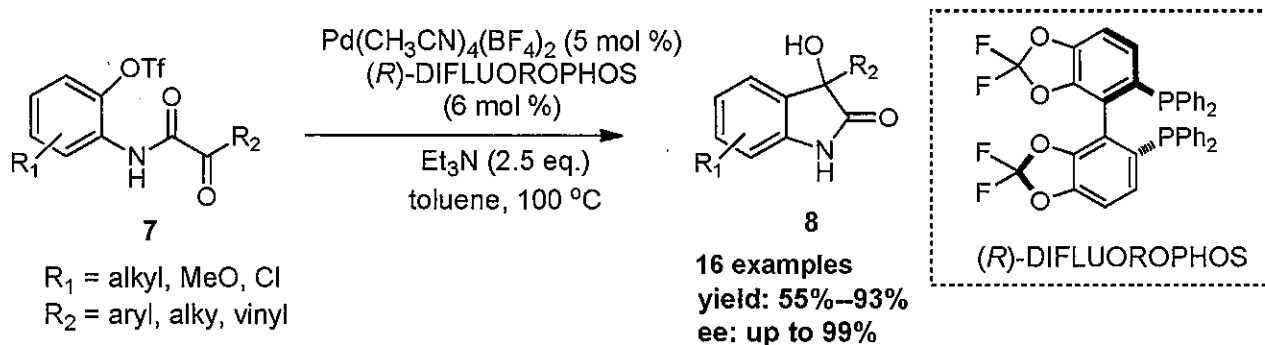
Scheme 2. Development of the First Catalytic Asymmetric Decarboxylative Mannich-Type Reaction for the Construction of Contiguous Quaternary-Trisubstituted Carbons



3. アリールトリフラートからの極性転換を経る求核剤活性化を活用したヒドロキシオキシンドールの触媒的不斉合成法の確立

ヒドロキシオキシンドールは、様々な生物活性天然物や医薬に数多く見られる重要なキラルビルディングブロックである。いくつかの触媒的不斉合成法が過去に発表されているものの、特に不斉炭素上にアルキル置換基を有する化合物を合成する反応には大きなリミテーションが存在していた。殷は、アニシジンと α -ケトカルボン酸の縮合に引き続く *O*-トリフルオロメタンスルホニル化により簡便に合成できる基質を用いて、これをキラルなパラジウム触媒とトリエチルアミンの存在下に付すことにより、高い基質一般性とエナンチオ選択性で光学活性オキシンドールを与える反応を開発した (Scheme 3)。殷の反応を用いると、従来困難であったアルキル置換オキシンドールも高エナンチオ選択的に合成できる。独自に開発した触媒的不斉反応を鍵工程として、抗菌剤リードである Eci8 の合成を達成した。

Scheme 3. Catalytic Asymmetric Intramolecular Aryl-Transfer Reaction from Aryl Triflates to Ketones Catalyzed by a Palladium-DIFLUOROPHOS Complex



以上の業績は、光学活性医薬およびそのリード化合物群の効率的合成の分野に顕著に寄与するものであり、博士（薬学）の授与にふさわしいものと判断した。