

審査の結果の要旨

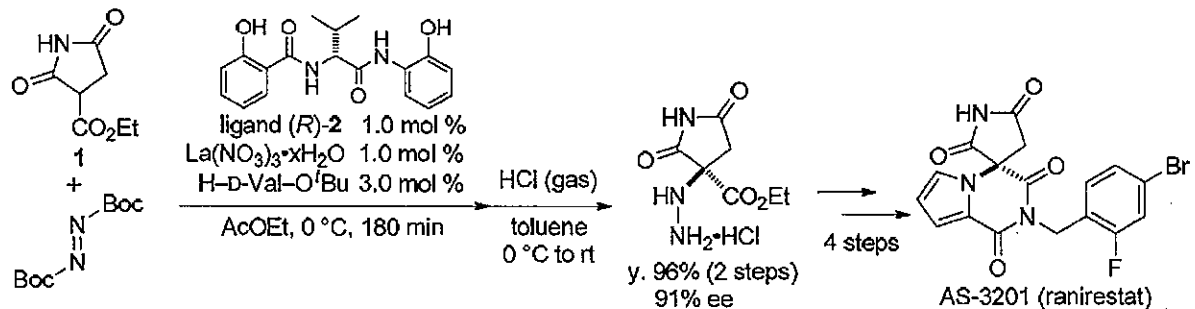
氏名 益子 智之

益子智之は、「新規ランタン/アミド触媒を用いた触媒的不斉反応の開発」というタイトルで、主に以下の2つのトピックスについて研究を行った。

1. *N*-無保護マロナメートを求核剤として用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発と反応機構解析

触媒的不斉アミノ化反応は窒素原子に結合した不斉4置換炭素中心を効率的に構築可能であり、特に医薬品合成に有用な反応である。益子は、硝酸ランタン水和物とバリリンより容易に合成可能なアミド配位子(*R*)-2、バリリン*t*Bu エステルの3成分からなる触媒を開発し、*N*-無置換のスクシンイミド誘導体1とジ*t*Bu アゾジカルボキシレートによる不斉アミノ化反応が高い収率かつ立体選択性にて進行することを見出した。アミノ化生成物は近い将来臨床応用が期待されている糖尿病合併症治療薬AS-3201(ranirestat)へと効率的に導くことが可能であった(Scheme 1)。

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Amination with 1



さらに、本アミノ化反応の基質適用範囲の拡張及び反応機構解析をおこなった。その結果、1と同様にアミドのtrans位に水素原子を有する*N*-無置換マロナメートに対する触媒的不斉アミノ化反応が高収率かつ高立体選択性にて進行することを見出した(Table 1)。本反応は主にα位にアール基、

Table 1. Substrate Generality of Catalytic Asymmetric Amination

entry	R ¹	R ²	x	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	Et	10	48	83	>99
2 ^{a,b}	Ph	Et	3	48	99	98
3	Ph	Me	10	24	92	>99
4	4-FC ₆ H ₄	Me	10	14	99	>99
5 ^{a,b}	4-FC ₆ H ₄	Me	1	18	>99	98
6	2-FC ₆ H ₄	Et	10	48	45	94
7 ^{a,b}	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Me	1	13	90	96
8	4-MeOC ₆ H ₄	Et	10	48	>88	99
9	2-naphthyl	Et	10	18	>99	>99
10 ^{a,b}	3-thienyl	Et	3	13	>99	93
11	3-pyridyl	Et	10	12	70	>99
12 ^b	Me	Et	10	45	98	83

ヘテロアリール基を有する基質に対して有効であり、10 mol %の触媒存在下、空気中にて円滑に進行し最高>99%収率、>99% ee にて目的のアミノ化体を与えた。硝酸ランタンに対し3当量のNEt₃を添加した際に触媒能の向上が観測され、電子吸引基を有するアリールマロナメートを基質としたアミノ化反応がわずか1 mol %の触媒量にて良好に進行した。本反応生成物は光学活性 α -ジ置換アミノ酸エステル誘導体ならびに光学活性ジ置換ヒダントイン誘導体へと容易に変換可能であった。

2. ランタン/銀ヘテロバイメタリック触媒を用いた触媒的不斉 Conia-ene 反応の開発

活性化されていないアルキンに対するエノラートの触媒的不斉付加反応 (Conia-ene 反応) は不斉4級炭素を生成可能である有用な炭素骨格構築反応である。しかしながら、アルキンの低い求電子性に起因する低反応性のため報告例が少ない。益子は、ソフトルイス酸/ハードルイス酸ヘテロバイメタリック触媒を用いることで、ソフト金属アルキン錯体に対してハード金属エノラートが求核攻撃する効率的な反応促進が実現可能と考え研究に着手した。

基質をマロナメートに、ハード金属源をLa(O^{*i*}Pr)₃と配位子(S)-2に設定し、PPh₃存在下ソフト金属源の検討を行った結果、10 mol %の酢酸銀を用いた際にTHF中50 °Cにて反応が進行し89%収率35% ee にて目的の生成物を与えた(entry 2)。さらに酢酸エチルを溶媒として用いた際に収率及び選択性の

向上が観測され、50 °Cでは>99%収率63% ee、0 °Cでは63%収率90% ee にて各々反応が進行した(entry 5,6)。本反応は銀触媒のみもしくはランタン触媒のみでは低収率に留まることから、両金属による協同的な活性化が重要であることが示唆された(entry 7,8)。また基質として α -ケトエステル5を用いた場合、2 mol %の触媒量にて反応は進行し83%収率94% ee にて目的の生成物を与えた(Scheme 2)。

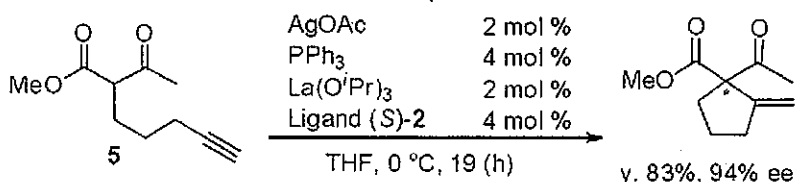
Table 2. Conia-ene Reaction with Heterobimetallic Catalyst

entry	Soft M	x	solvent	time (h)	yield (%) ^a	ee (%)
1	AuCl	10	THF	21	ND	—
2	AgOAc	10	THF	21	89	35
3	CuOAc	10	THF	21	38	-1
4	Pd(OAc) ₂	10	THF	21	ND	—
5	AgOAc	20	AcOEt	16	>99	63
6 ^b	AgOAc	20	AcOEt	48	63	90
7 ^c	AgOAc	20	THF	21	10	—
8	—	0	THF	21	ND	—

^a Determined by ¹H NMR with Bn₂O as internal standard.

^b At 0 °C. ^c Without La(O^{*i*}Pr)₃ and (S)-2.

Scheme 2. Conia-ene Reaction with β -Keto Ester



以上のように、益子の業績は医薬品等の生物活性化合物の触媒的不斉合成に有意に貢献するものであり、博士(薬学)の授与に相当するものと判断した。