

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 優太

鈴木優太は、「チオアミドを求核剤として用いた触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発および医薬品合成への応用」というタイトルで、以下の述べる2種類の研究を行った。

(1) チオアミドを求核種前駆体として用いた触媒的不斉分子内共役付加反応

廃棄物を極力抑制しうる有機合成法の開拓は環境調和の観点から重要であるため近年盛んに研究が行われており、中でも触媒を用いるアプローチがとりわけ積極的になされている。これまでに種々の効率的な触媒的炭素-炭素結合形成反応が開発されてきたが、求核種前駆体としてエステルなどのいわゆるカルボン酸酸化状態にある官能基を用いる場合、そのα位酸性度の高さゆえに触媒的活性化は一般的に困難であるため、今後の進展が期待されている。そこで鈴木は、カルボン酸酸化状態にある官能基の一つであるチオアミドを用いた触媒的不斉共役付加反応に取り組んだ。

まず触媒系の検討を行った結果、当研究室が有するソフトメタルである1価銅とソフトな官能基の選択的相互作用による活性化の知見を元に、ソフト Lewis 酸の  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{SbF}_6$ 、ハード Brønsted 塩基の  $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe})$ 、不斉リン配位子の (*S,S*)-Xyl-P-Phos からなる協奏機能触媒を用いた際に望みの共役付加体が原子効率 100%で与えられることを見出した (Table 1)。用いる銅錯体のカウンターアニオンはその配位性が低いほど好ましく、 $\text{PF}_6^-$  や  $\text{ClO}_4^-$  と比較して  $\text{SbF}_6^-$  がより良好な結果を与えた。現時点では分子内反応のみに留まっているものの、芳香環やアルキル鎖などで連結され、種々の置換基を持つ基質に対して良好な dr と ee を与えた。ただし基質によっては低収率に留まったことから、これらを改善すべくさらなる触媒系の改善が試みられている。すなわち、

Table 1. Catalytic asymmetric intramolecular conjugate addition of thioamides.

product	result	product	result
	90% 20/1 ( <i>anti/syn</i> ) 83% ee ( <i>anti</i> ) 20 h		64% 2.6/1 ( <i>anti/syn</i> ) 64% ee ( <i>anti</i> ) 20 h
	66% 15/1 ( <i>anti/syn</i> ) 84% ee ( <i>anti</i> ) 20 h		28% 20/1 ( <i>anti/syn</i> ) 98% ee ( <i>anti</i> ) 20 h
	86% 7.7/1 ( <i>anti/syn</i> ) 78% ee ( <i>anti</i> ) 72 h		>99% 3.1/1 ( <i>anti/syn</i> ) 65% ee ( <i>anti</i> ) 20 h
	4% >10/1 ( <i>anti/syn</i> ) 81% ee ( <i>anti</i> ) 20 h		9% 5/1 ( <i>anti/syn</i> ) 87% ee ( <i>anti</i> ) 96 h
	50% 20/1 ( <i>anti/syn</i> ) 83% ee ( <i>anti</i> ) 96 h		90% 4.4/1 ( <i>anti/syn</i> ) 28% ee ( <i>anti</i> ) 96 h
	87% 4.4/1 ( <i>anti/syn</i> ) 92% ee ( <i>anti</i> ) 72 h		

Table 2. Modified catalyst.

entry	product	x	time (h) <sup>1</sup>	yield (%) <sup>1</sup>	dr ( <i>anti/syn</i> ) <sup>1</sup>	ee ( <i>anti</i> , %) <sup>1</sup>
1	2a	7.5	20 (20)	99 (90)	14/1 (20/1)	83 (86)
2	2b	7.5	20 (20)	99 (86)	4.6/1 (15/1)	81 (84)
3	2c	7.5	20 (72)	99 (86)	8/1 (7.7/1)	78 (78)
4	2d	10	92 (20)	92 (4)	14/1 (10/1)	86 (81)
5	2e	7.5	20 (98)	80 (50)	13/1 (20/1)	85 (83)
6	2h	10	20 (20)	87 (28)	20/1 (20/1)	93 (96)

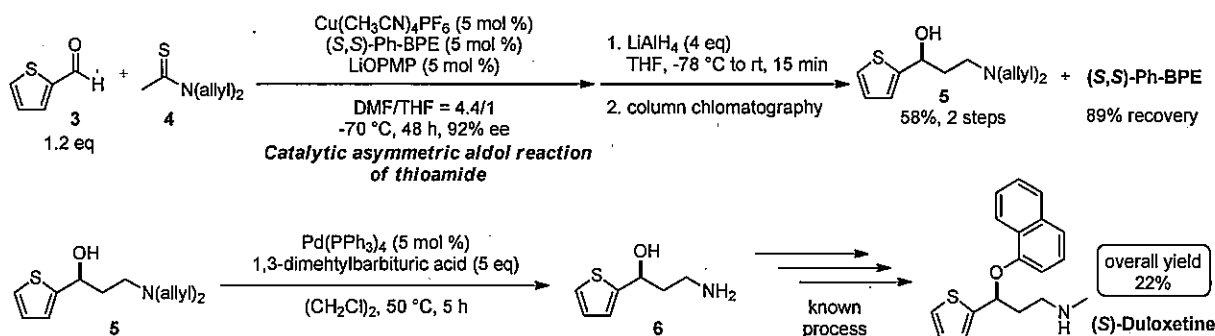
<sup>1</sup> Result in parentheses is obtained from  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{SbF}_6$ /(*S,S*)-Xyl-P-Phos/ $\text{Li}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-OMe})$  catalyst (Table 2)

触媒として mesitylcopper を用いた際に、例えば基質 **2d** では収率が 4% から 92% にまで改善するなど、大幅に反応性が向上することが見出された。従来型の触媒系では原料のチオアミドとチオアミドエノラートとの間に平衡が存在する一方で mesitylcopper 触媒では平衡が完全にチオアミドエノラートに収束していることから、mesitylcopper 触媒はより高い触媒活性を示すものと考えられる。

チオアミドは一般的に合成中間体として優れた官能基であり、実際に本反応生成物についてもワンポットで対応するアミノアルコール、チオエステル、アミドなどのキラルビルディングブロックに変換が可能であった。

## (2) チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を利用した (*S*)-Duloxetine の合成

プロトン移動によるチオアミドの触媒的不斉アルドール反応は既に鈴木<sup>6</sup>の所属研究室により開発されているが、本反応の医薬品合成への応用例はいまだ少なく、このような背景から鈴木は本反応を鍵反応とする抗鬱剤 (*S*)-duloxetine の不斉合成を検討した。ここで (*S*)-duloxetine は既に工業スケールで製造されていることから、とりわけ大量合成を志向した効率的合成法を念頭におく必要がある。そこで鈴木は、アルドール反応に必須である高価な不斉配位子 Ph-BPE の効率的回収を踏まえた合成ルートを検討した。その結果、不斉アルドール反応後に未精製で LiAlH<sub>4</sub> 還元を行うことで光学活性アミノアルコール **5** を得ると共に Ph-BPE を 89% 回収することに成功した (Scheme 3 上段)。回収した Ph-BPE は容易に再結晶で精製することで不斉アルドール反応に再利用することが可能であった。続いて、**5** の allyl 保護基を Pd 触媒下除去することで 1 級アミン **6** を得た (Scheme 3 下段)。最終的に、既存の反応経路を経ることで (*S*)-duloxetine をトータル収率 22% で得た。従来報告されている合成ルートが炭素骨格を構築した後に Ir などの高価な金属触媒を用いて不斉炭素を導入する手法を採用しているのに対して、本手法は安価な Cu 触媒によって炭素骨格と不斉炭素を同時に導入できるうえに高価な配位子がほぼ全量回収可能であるため効率的な合成法といえる。



Scheme 3. Enantioselective synthesis of (*S*)-Duloxetine.

以上のように、鈴木<sup>6</sup>の業績は新しい不斉触媒反応の開発と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。