

審査の結果の要旨

氏名 杜 垚

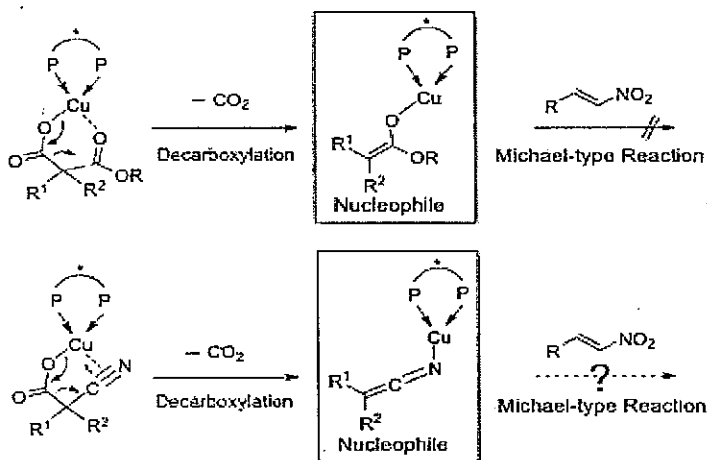
杜垚は、「脱炭酸による求核剤の生成を経た触媒的不斉 Michael 型反応の開発」というタイトルで、以下の述べる研究を行った。

【脱炭酸による *syn* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発】

キラルビルディングブロックの触媒的不斉合成は医薬合成において重要である。その中で、三置換炭素-四置換炭素が隣接する化合物の不斉合成は、立体障害やプロキラル炭素上における置換基の類似性のため、非常にチャレンジングである。また、脱炭酸による求核剤の生成は自然界における酵素反応で見られるが、人工触媒的不斉合成に用いられるのは稀である。本研究室で開発された銅触媒による脱炭酸的不斉 Mannich 型反応は脱炭酸による求核剤を経てそれらの化合物を合成する手法の一つであり、そのさらなる展開として、杜は脱炭酸的不斉 Michael 型反応を開発した。

Michael 型反応の開発にあたって、杜はプレ求核剤として、マロン酸ハーフエステルを最初を選択した (Scheme 1)。しかし、CuOAc-DTBM-SEGPHOS 錯体存在下において、ニトロステレンをマロン酸ハーフエステルと反応させたところ、脱炭酸が起きたものの、Michael 付加は進行しなかった。これはリガンドに配

Scheme 1. Substrate Options

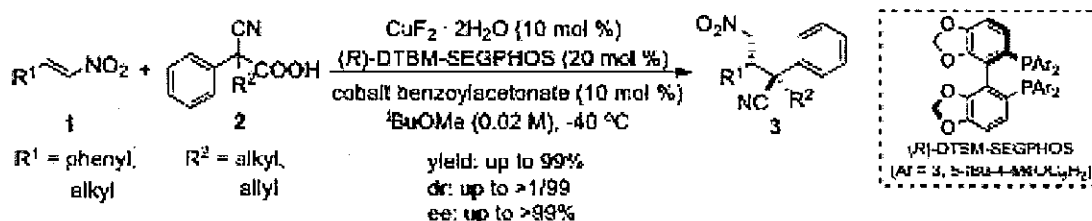


位したソフトな Cu と酸素との相互作用により、脱炭酸を経て生成される Cu エノラートが、 α 位に二つの置換基を有するため、Michael 付加まで進行する活性を持っていないからだと杜は考えた。それに対して、マロン酸ハーフエステルの代わりにシアノカルボン酸を用いれば、リガンドに配位したソフトな Cu とニトリルの相互作用により、脱炭酸を経て生成される Cu エノラート等価体である Cu ケテンイミンは、アレン構造のため立体障害が軽減されることから、マイケル付加の進行に十分な活性を有する求核剤であると予測し (Scheme 1)、シアノカルボン酸を用いてニトロオレフィンへのマイケル付加反応を試したところ、反応はスムーズに進行した。

さらに、CuOAc の代わりに $\text{CuF}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ から還元的に系中で CuF-DTBM-SEGPHOS 錯体を調製してこれを触媒として用いることや cobalt benzoylacetate 添加剤の使用などがジアステレオ選択性とエナンチオ選択性の向上に寄与することを見出した (Scheme 2)。生成物の絶対配置を X線構造解析の手法で決め、それに基づいて本反応の触媒サイクルを推定した。脱炭酸により生成される Cu ケテンイミンは触媒錯体により立体的に制御され、その軸不斉が決められ、ニトロオレフィンに近づき、マイケル

ル付加反応が進行したと提唱した。また、ニトロオレフィン Co にも配位することによってより電子不足になり、電子豊富なケテンイミンとより強いパイパイインタラクションを形成できることは、 Co が選択性を若干上昇させる要因であろうと提唱した。

Scheme 2. *syn*-Selective Catalytic Asymmetric Decarboxylative Michael Reaction

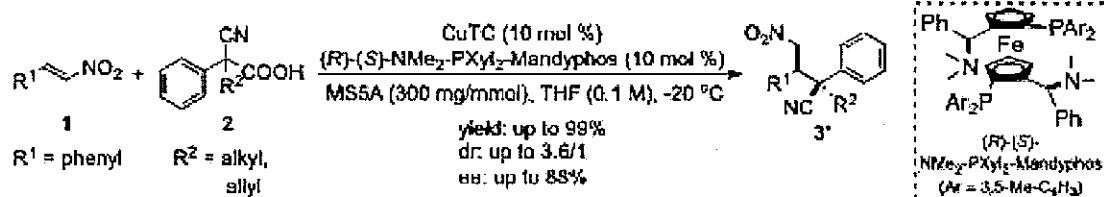


本反応は高い選択性と基質一般性を発現し、弱酸性から中性に近いマイルドな条件下で進行することが特徴である。また、本反応は脱炭酸による求核剤の生成が人工触媒的不斉合成に適用できる範囲を拡大し、官能基変換により多くのキラルビルディングブロックの合成に応用することで医薬合成への貢献が期待される。

【脱炭酸による *anti* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発】

杜は開発した Michael 型反応を医薬合成に応用する目的で、これまで不斉合成法が確立されていなかった塩酸レボカバステンの触媒的不斉合成を目指し、*anti* 選択的触媒的不斉 Michael 型反応の開発を行った。当研究室では、プレ求核炭素上の置換基が高高いアリル基である場合、CuTC-QUINAP 錯体が中程度のジアステレオ選択性とエナンチオ選択性にて *anti* ジアステレオマーを与えることが確認された。しかし、反応性及び選択性は共に中程度であり、適用できる基質も制限されていた。杜はより一般的に適用できる基質を用いて、CuTC-NMe₂-PXyl₂-Mandyphos 錯体を触媒として用いると、より高い選択性で反応が進行することを見出した (Scheme 3)。

Scheme 3. *anti*-Selective Catalytic Asymmetric Decarboxylative Michael Reaction



ジアステレオ選択性の更なる改善の余地を残したものの、高収率、高エナンチオ選択性で目的物を得ることに成功している。現在、脂肪族ニトロオレフィンを用いた基質一般性を検討している。本反応は基質制限を克服できるポテンシャルを持ち、塩酸レボカバステンの不斉合成に応用できる可能性が高いとされている。

以上のように、杜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。