

## 審査の結果の要旨

氏名 二田原 達也

二田原達也は、「*anti*選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応、ニトロマンニツヒ型反応の開発及び抗インフルエンザ薬Zanamivir合成への応用」というタイトルで、以下に述べる3種類の研究を行った。

(1) *anti*選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応の開発

ニトロアルドール反応は、アルデヒドとニトロアルカンからプロトン移動のみにより*vic*-ニトロアルコールを与える、高い原子効率と生成物の有用性を兼ね備えた反応である。近年同反応の不斉化が多数試みられているが、*anti*選択的な反応の開発例は限られていた。この課題に対し二田原は、アミド骨

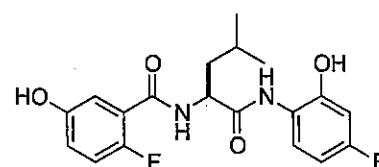
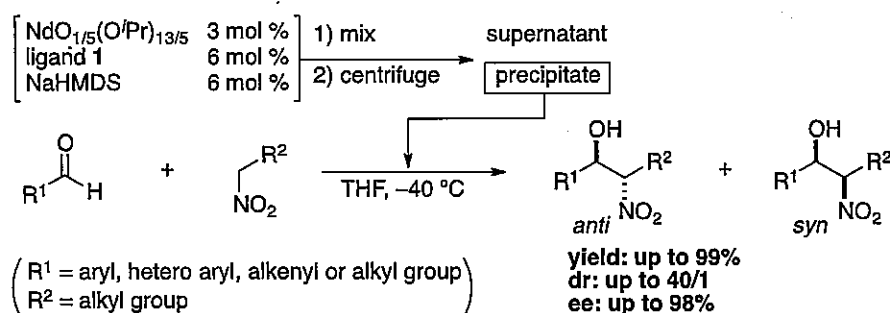


Figure 1. Structure of Ligand 1

格を要する不斉配位子を用いることで克服しようと模索した。アミド型配位子は近年開発されてきた不斉配位子であり、その適度に剛直なアミド骨格が作り出す不斉空間は、様々な反応に転写することを可能にしている。二田原は、*anti*選択性発現のためには、「開いた」遷移状態を構築する必要があると推察し、配位子水酸基の置換位置や電子的、立体的要因を左右する置換基を導入する検討を行った。その結果不斉配位子1 (Figure 1) を見出した。

配位子1はアミノ酸を不斉中心とし、両側にフェノール性水酸基を配した骨格からなる。不斉誘起の要因は、配位子左側フェノール部位にフッ素原子が置換することで、隣接するアミド基との水素結合が可能となり、配位子1の配座を固定していることが提唱される。

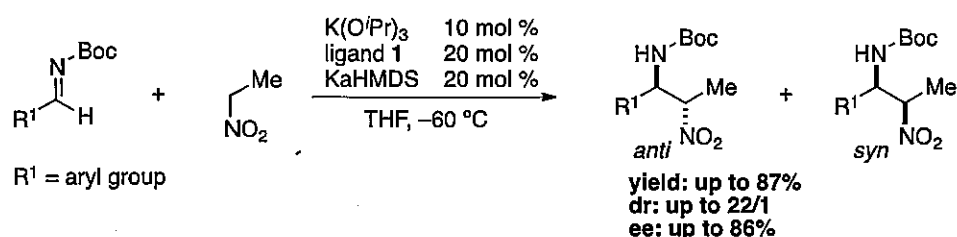
また、 $\text{NdO}_{1.5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ /配位子1/NaHMDSから構成される触媒は、不均一系を形成することが明らかとなった。得られる触媒溶液を遠心分離により、沈殿と上清と分けて触媒活性を精査した結果、沈殿を用いた反応において、上清や分離前の触媒溶液を用い場合よりも有意に高い立体選択性を発現することを突き止めた。そこで、この沈殿を触媒としてニトロアルドール反応の基質一般性の検討を行った (Scheme 1)。種々のアルデヒドやニトロアルカンに対して高いジアステレオ及びエナンチオ選択性にて反応は進行し、触媒量は1 mol %まで減じることが可能であった。

Scheme 1. Nd/ligand1/Na complex catalyzed *anti*-selective asymmetric nitroaldol reaction

## (2) *anti*選択的触媒的不斉ニトロマンニヒ型反応の開発

次に、先に開発した触媒が、ニトロマンニヒ型反応に対して有効であるか適用したが、立体選択性は満足できるものではなかった。そこで、希土類金属とアルカリ金属を再度検討し直し、Yb(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>とKHMDSを用いることで比較的高い立体選択性を与えることを見出した (Scheme 2)。触媒量は10 mol %用いることが必須であり、-60 °C以上の温度に昇温するとバックグラウンド反応が顕著に進行する。また、得られるニトロアミン体の絶対配置は、ニトロアルドール反応から想定される配置とは逆である。理由として、アルデヒドとBoc基の配位形式の違い、触媒がオリゴメリックな構造体を形成している可能性、が考えられる。

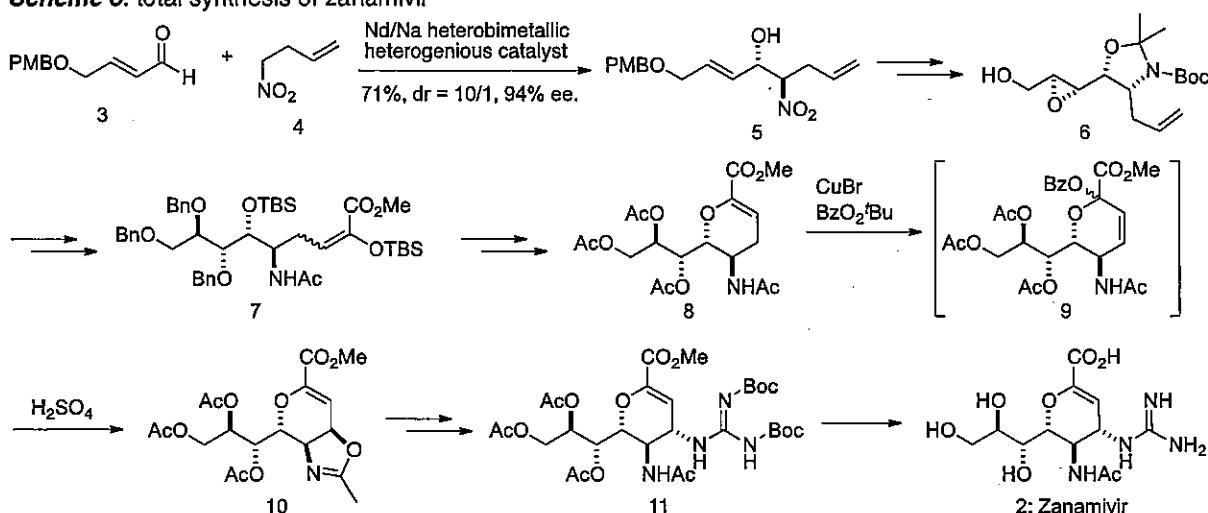
**Scheme 2.** Yb/ligand1/K complex catalyzed *anti*-selective asymmetric nitro-Mannich type reaction



## (3) 抗インフルエンザ薬Zanamivir合成への応用

Zanamivir (relenza®) は、ノイラミニダーゼを阻害することにより薬効を発揮する化合物である。その基本骨格はシアル酸に酷似しており、現在報告されている合成法は、シアル酸及びその類似化合物を出発原料とするものである。これに対し二田原は、先に開発した*anti*選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を用い、Zanamivirの純化学合成を目的として研究を行った (Scheme 3)。アルデヒド3とニトロブテン4から、触媒反応によりニトロアルコール5を高立体選択性にて合成し、エポキシ化と続く開環反応、末端二重結合の増炭反応を経て、望みの立体を有する水酸基の構築を行っている(化合物7)。更なる変換反応により得られるジヒドロピラン8を、銅関与のアリル位酸化反応と続く硫酸処理により既知中間体10へと導いた。最後に、10を既知法によりZanamivir2へと変換し、不斉全合成を達成した。

**Scheme 3.** total synthesis of zanamivir



以上のように、二田原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貢献しており、博士 (薬学) の授与に相当するものと判断した。