

審査の結果の要旨

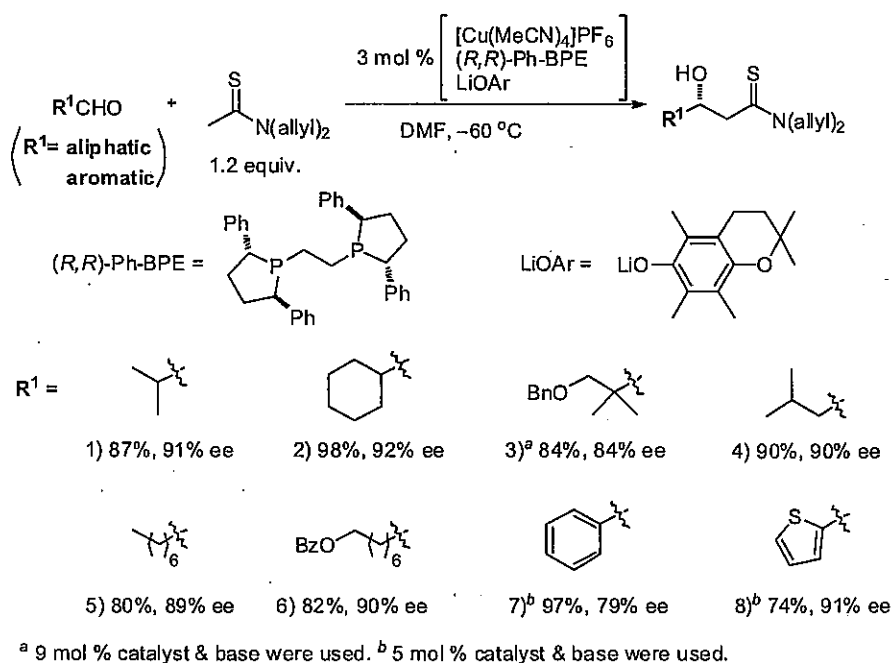
氏名 岩田 光貴

岩田光貴は、「チオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発」というタイトルで、以下の述べる博士研究を行った。

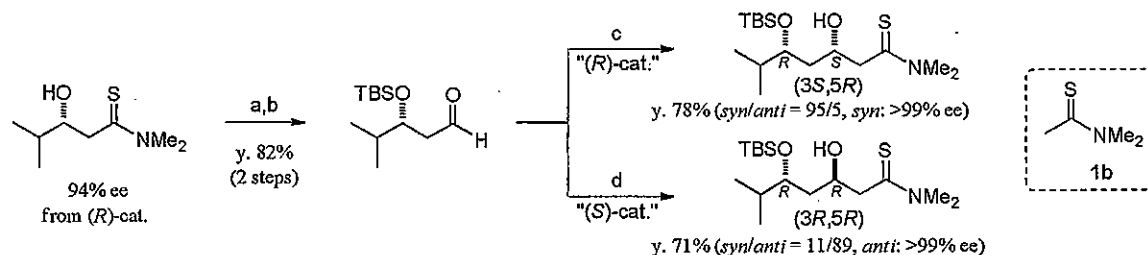
1. 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

当研究室で触媒的不斉 Mannich 型反応に適用された $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/(\text{R,R})\text{-Ph-BPE/LiOAr}$ 触媒系を用いて、反応溶媒としてルイス塩基性を有する DMF を使い、反応温度を $-60\text{ }^\circ\text{C}$ まで低下させたところ、チオアミドを用いたアルデヒドに対する直接的触媒的アルドール反応が進行することを見出し

た。基質一般性としては、芳香族アルデヒドとともに、 α 無置換アルデヒド等の自己縮合が起こりやすい脂肪族アルデヒドを用いても、良好な収率およびエナンチオ選択性でアルドール体が得られた。また、エステル、エーテル、シリル保護基を有するアルデヒドを用いても良好な結果を与え、官能基許容性が高いことが示された。

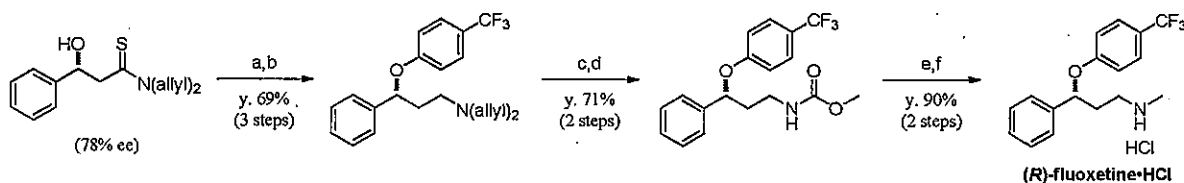


本反応を用いて、1,3-ジオールの立体選択的合成法の開発を行った。すなわち、アルドール体の水酸基を TBS 保護した後に、Schwartz 試薬にてアルデヒドへと変換した。このアルデヒドに対して続く 2 回目の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を行ったところ、触媒制御の立体選択性にて進行し、(R)、(S)の両触媒を使い分ける事で *syn*-, *anti*-1,3-ジオールを高立体選択的に与えることを見出した。



Conditions : (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , rt; (b) $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, toluene, rt; (c) 1b, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/(\text{R,R})\text{-Ph-BPE/LiOAr}$ (10 mol %), DMF, $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 40 h; (d) 1b, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/(\text{S,S})\text{-Ph-BPE/LiOAr}$ (10 mol %), DMF, $-60\text{ }^\circ\text{C}$, 40 h.

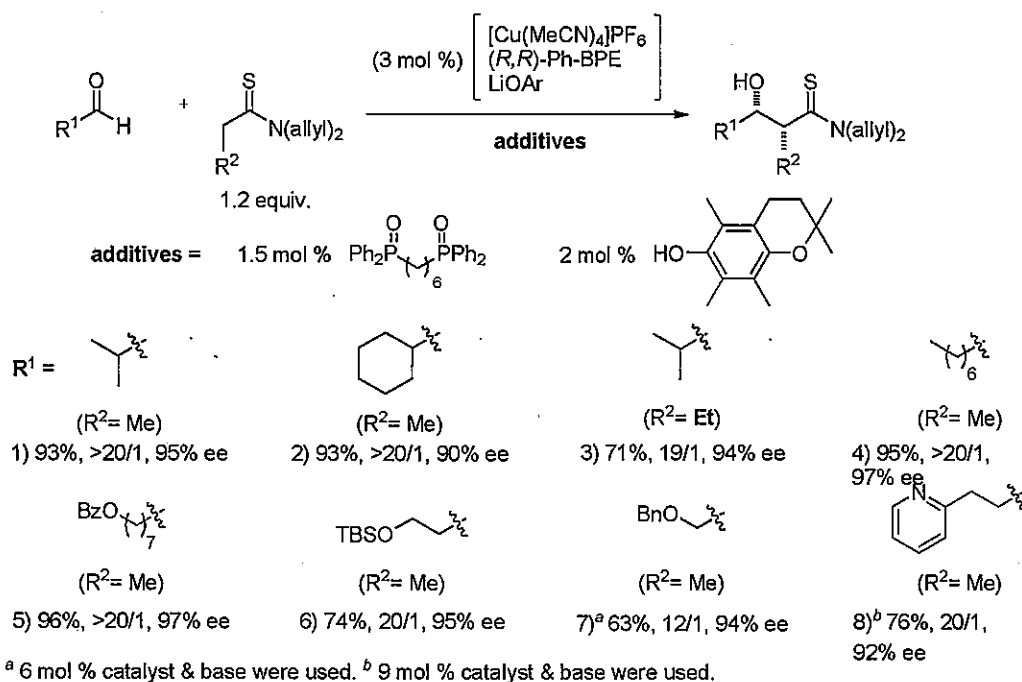
さらに本反応を鍵工程として、(R)-fluoxetine・HClの不斉合成を行った。ベンザルデヒド由来のアルドール体のチオアミド部位を MeI による活性化、NaBH₄還元により脱硫した後に芳香族求核置換反応により水酸基部位に4-トリフルオロメチルフェニル基を導入、続いて、触媒量の Pd(PPh₃)₄を用いた N,N-ジアリル基の除去とカルバメート化、LAH還元、塩酸処理により、(R)-fluoxetine・HClの合成を達成した。



Conditions : (a) (i) MeI, rt, (ii) NaBH₄, MeOH, 0 °C to rt; (b) 4-chlorobenzotrifluoride, NaH, DMA, 95 °C; (c) Pd(PPh₃)₄ 6 mol %, N,N-dimethylbarbituric acid, CH₂Cl₂, rt; (d) methyl chloroformate, K₂CO₃, CH₂Cl₂/H₂O, rt; (e) LAH, THF, reflux; (f) HCl/MeOH.

2. 触媒的ジアステレオ選択的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

続いて、α位に置換基を有するチオアミドを求核剤としたジアステレオ・エナンチオ選択的反応への展開をおこなった。上記の反応開発を基に、溶媒としてTHF/DMF (9/1)の混合溶媒を用いて、1,6-[bis(diphenylphosphino)]hexane dioxideと2,2,5,7,8-pentamethylchromanolを触媒量の添加剤として-70 °C条件で反応させることにより、良好な結果を得ることに成功した。チオアミド部は、様々な合成的に有用な変換が可能であった。



以上のように、岩田の業績は医薬品等の頻繁に見られるキラルビルディングブロック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。