

審査の結果の要旨

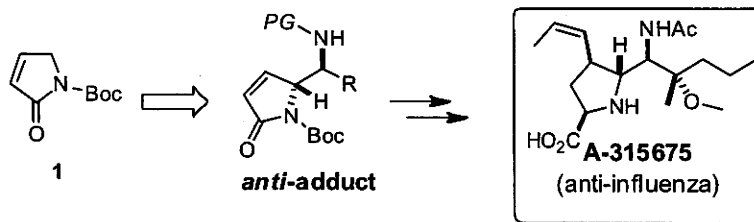
氏名 許 应杰

許应傑は、「光学活性含窒素化合物の触媒的不斉合成法の開発と生物活性化合物合成への応用」というタイトルで、以下の2つのテーマに取り組んだ。

(1) *anti*-選択的な直接的触媒的不斉ピロガス Mannich 型反応の開発

修士課程での研究で、二核 Ni シッフ塩基触媒を用いる α,β -不飽和 γ -ブチロラクタムを求核剤とする初の直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功した。高い収率、

Scheme 1



高い立体選択性で生成物が得られたものの、*syn*-生成物が主生成物であり、当初計画した抗インフルエンザ剤 A-315675 (Scheme 1)のコア構造の合成には適用できないという課題が残った。そこで、許は A-315675 の触媒的不斉合成に適用可能な *anti*-選択的な反応の開発に着手した。

種々のイミン保護基を検討した結果、ジフェニルホスフィノイル基が *anti*-選択性に極めて有効であることを見出した。また高い反応性獲得を目指し、2つの Ni 中心の電子状態に与える影響を考慮してフッ素置換型 Schiff 塩基

Table 1

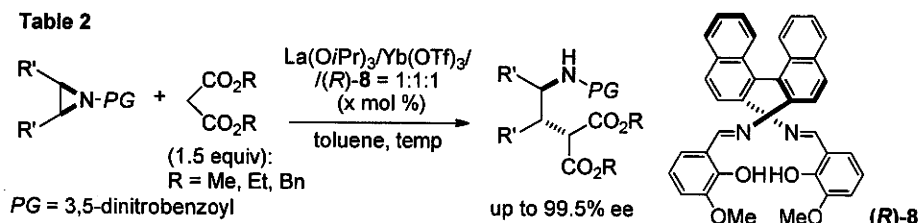
Reaction Scheme		Product
y. 91%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 22/1	y. 63%, 90% ee <i>anti/syn</i> : 14/1	y. 94%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 24/1
y. 99%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 13/1	y. 92%, 98% ee <i>anti/syn</i> : 11/1	y. 95%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 19/1
y. 78%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 26/1	y. 85%, 96% ee <i>anti/syn</i> : 22/1	y. 86%, 99% ee <i>anti/syn</i> : >30/1
y. 67%, 98% ee <i>anti/syn</i> : >30/1	y. 84%, 97% ee <i>anti/syn</i> : 7/1	y. 66%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 5/1
y. 63%, 98% ee <i>anti/syn</i> : 11/1	y. 51%, 99% ee <i>anti/syn</i> : 11/1	

触媒を新規に設計した。この触媒により、高い収率(最高 99%)、立体選択性 (*anti/syn*=24 /1,99% ee)で反応が進行した(Table 1)。また、本反応を利用してラセミ体イミンから Kinetic resolution 反応によって A-315675 の既知合成中間体に導くことに成功した。

(2) マロン酸エステルによるアジリジンの触媒的不斉開環反応の開発

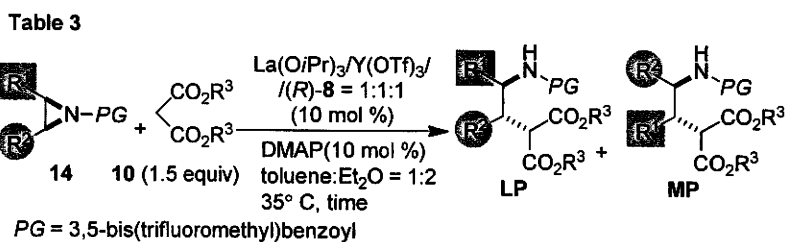
マロン酸エステルを求核剤とした *meso*-アジリジンに対する触媒的不斉開環反応の検討を行った。Schiff 塩基 (R)-8 が本反応に有効であることが分かり、Brønsted 塩基性の最も高い希土類である La(OiPr)₃ と Lewis 酸性の高い希土類の一つである Yb(OTf)₃ の組み合わせにより、高い反応性と選択性が実現された。新規

La(OiPr)₃/Yb(OTf)₃/Schiff 塩基 **8** 触媒は本反応に極めて有効であり、種々の環状および鎖状の *meso*-アジリジンに対して、高い収率(最高 99%)、立体選択性(>99.5% ee)で反応が進行した(Table 2)。生成物は 3 工程で、多様な環サイズを持つ環状 γ -アミノ酸エステルへと変換可能であった。



さらに、マロン酸エステルを求核剤としたラセミ体アジリジンに対する触媒的不斉開環反応が非常に珍しい Regiodivergent な様式で進行することを見いだした。すなわちアルキル基で置換されたラセミ体アジリジンの両エナンチオマーが異なる炭素で反応し、異なる 2

つの生成物（それぞれが最高>99% ee 以上）に変換された。本手法は末端アジリジンにも適用可能であり、触媒の非常に高いエナンチオ識別能により実現されたものである (Table 3)。



entry	R ¹	R ²	R ³	time [h]	LP		LP	
					% yield ^a	% ee ^b	% yield ^a	% ee ^b
1	H	cyHex	Me	38	45	>99	49	>99
2	H	cyHex	Et	39	46	99	46	>99
3	H	cyHex	Bn	64	29	99	40	99
4	H	cyPen	Me	48	36	>99	48	96
5	H	cyHex-CH ₂	Me	37	49	99	46	>99
6	H	ⁱ Pr	Me	48	36	98	49	>99
7	H	ⁿ Bu	Me	26	49	>99	46	>99
8	H	ⁱ Bu	Me	26	45	99	49	>99
9 ^c	H	ⁱ Bu	Me	72	36	99	44	>99
10	Me	Et	Me	26	43	>99	44	96
11	Me	ⁿ Pr	Me	35	42	99	49	>99
12	Et	ⁿ Pr	Me	48	47	99	47	99

^a Isolated yield of products after purification by column chromatography.

^b Determined by chiral HPLC analysis. ^c 2.5 mol % of catalyst was used.

以上のように、許は一貫して複核シッフ塩基触媒系を活用した光学活性含窒素化合物の触媒的不斉合成研究に従事し、2 種類のユニークな不斉触媒反応を開発

した。また開発した反応を鍵として、抗インフルエンザ薬リード A-3156775 の触媒的不斉合成を確立した。

これらの業績は、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。