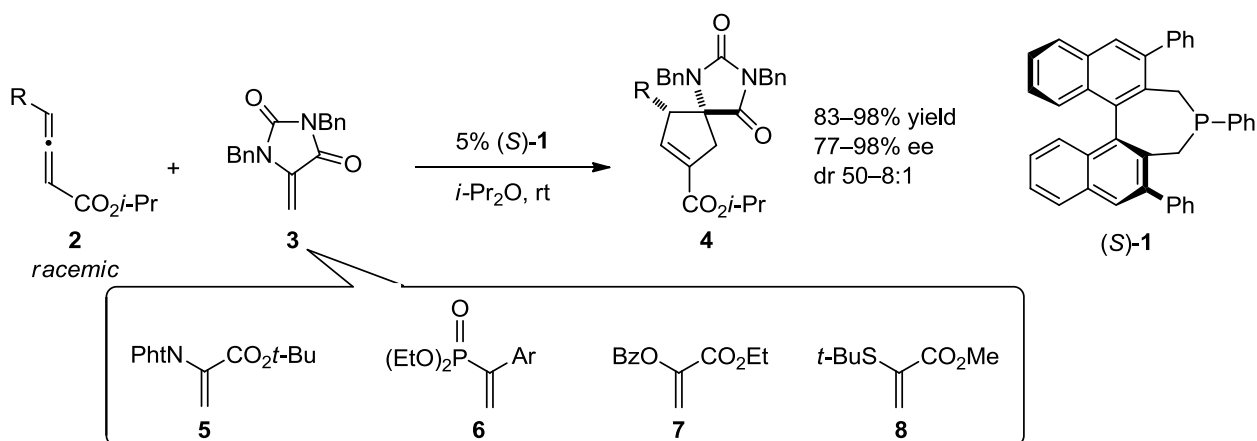


藤原は、「新規キラルホスフィンの開発とその触媒的不斉合成反応への応用研究」というタイトルで、キラルホスフィンを用いた有機分子不斉触媒として用いて、電子不足アレンの反応性を利用した以下の2種類の触媒反応の開発を行った。

(1) ヘテロ原子置換四置換炭素を有する官能基化されたシクロペンテン化合物の触媒的不斉合成反応の開発

図1の4に示すような、ヘテロ原子を含む不斉4置換炭素を有するシクロペンテン骨格は、天然物を含めた医薬リード化合物に数多く見られる分子構造である。アレニックエステル2とメチレンヒダントイン3との[3+2]環化付加反応によるシクロペンテン骨格のラセミ体合成研究は、Pyneらによって報告されていた。キラルホスフィンを用いることで、本反応を不斉化できるものと想定して研究をおこなった。種々のキラルホスフィンを用いて本反応を行ったところ、Fuらが報告したBinol由来のホスフェピンが中程度の選択性を示した。さらに効率の高い触媒を求めて、Binol骨格の3,3'位にフェニル基を有する触媒1を用いたところ極めて高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で反応が進行することを見出した(図1)。3以外にも、フタルイミドとして保護されたデヒドロアミノ酸5、ビニルホスホン酸エステル6、酸素、硫黄原子を有するオレフィン7、8を基質として用いても、1を触媒とすることで対応するシクロペンテン化合物を高い選択性で与えた。本反応によって得られた高度に官能基化されたシクロペンテン化合物は、脱保護および二重結合のジヒドロキシル化等によって、さらに有用な化合物に変換可能であった。

図1. アレニックエステルと電子不足オレフィンとの触媒的不斉[3+2]環化反応

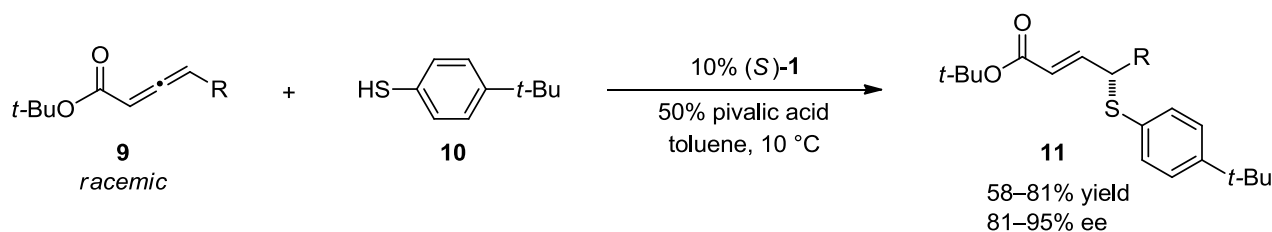


反応機構解析実験の結果、本反応の反応速度はアレニックエステルと触媒の濃度のみに比例し、オレフィンの濃度には影響を受けなかったことから、アレニックエステルに対するキラルホスフィンの付加反応がこの触媒反応の律速段階であることが分かった。また、反応途中で未反応のアレンの光学純度を測定したところ速度論分割が確認された。

2. アリールチオールのアレンに対する γ 付加反応の開発

Fuらは、アレニックエステルに対するアルキルチオールの γ 付加反応がキラルホスフィン触媒により効率的に促進されることを報告していた。しかしこの従来法は、アリールチオールを基質とすると対応する生成物 **11** を低い収率、エナンチオ選択性で与えるのみであった。アルキルとアリールチオールの違いによる反応性の差に興味を持ち、アリールチオールでこの γ 付加反応を効率良く触媒する条件を見出すべく研究を行った。その結果、不斉触媒 **1** を 10%用い、反応系に 50%のピバル酸を添加することで、幅広い基質に対応できる反応条件を確立した(図2)。ピバル酸添加効果の原因について詳細は不明であるが、添加するカルボン酸の立体的かさ高さによりエナンチオ選択性が若干変動したことから、エナンチオ選択性を決定するチオールの付加の段階で添加したカルボン酸あるいはカルボキシラトイオンが反応点近傍に存在していることが示唆された。

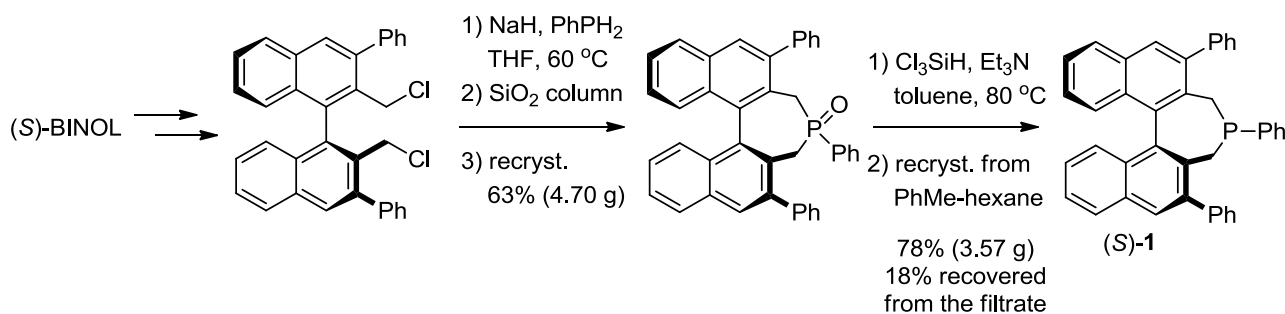
図2. アレニックエステルに対するアリールチオールの触媒的不斉 γ 付加反応



3. 触媒 **1** の実用的合成ルートの開発

今回開発した触媒 **1** の初期の合成法は、低収率かつ精製が煩雑であった。そこで収率および操作性の改善検討を行い、図3に示した新規合成法を確立した。本合成法により、3 g スケールで触媒を合成可能であった。この合成法の確立により、今後、**1** を用いた新たな不斉触媒反応の開発にも貢献できるものと期待される。

図3. 触媒の実用的合成ルートの開発



以上の業績は、創薬の基盤となる不斉触媒分野の進展に有意に貢献するものと評価され、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。