

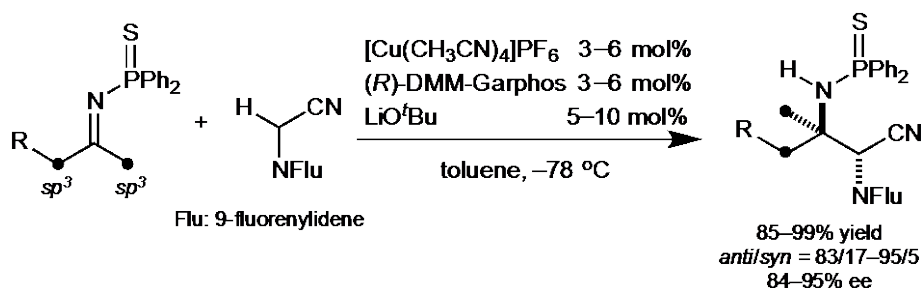
審査の結果の要旨

氏 名 林 紹全

林 紹全は、Enantioselective Synthesis of Tetrasubstituted Stereocenters via Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction (触媒的不斉マンニッヒ型反応による不斉 4 置換炭素中心の構築) というタイトルで、以下の三種類の研究を行った。

1. 連続した三置換不斉中心および四置換不斉中心を有する α 、 β -ジアミン誘導体の構築

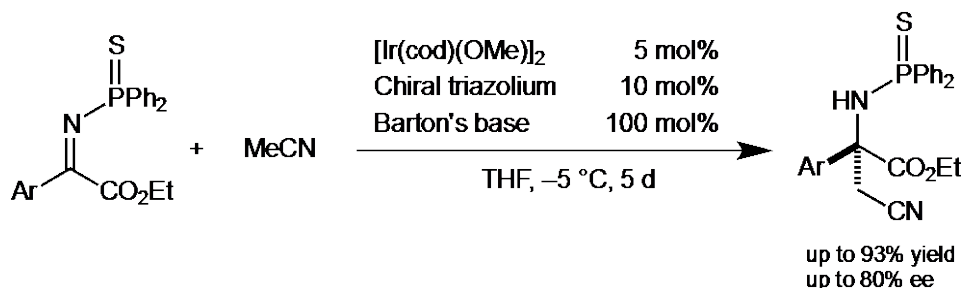
光学活性 α 、 β -ジアミン誘導体は重要な構造単位であり、そのエナンチオ選択的構築に多くの努力が注がれている。しかしながら、連続した 3 置換・4 置換不斉中心を有する α 、 β -ジアミン誘導体の合成は困難で報告例は限られている。林紹全は本構造単位の C-C 結合形成反応による効率的構築を目指し、 α -アミノ基含有求核剤を用いる触媒的不斉マンニッヒ型反応を計画した。ケチミンの低反応性を考慮し、低立体障害性のニトリル型求核剤を採用した。ソフト Lewis 酸/ハード Brønsted 塩基協奏機能型触媒が、ニトリルおよび *N*-チオホスフィノイル基の活性化に有効である知見を活用し、*N*-(9-フルオレニリデン)- α -アミノアセトニトリルとアルキル置換 *N*-(ジフェニルチオホスフィノイル)ケチミンの反応をデザインした。Garphos 型キラルリン配位子、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ および LiO^tBu が最適な協奏機能型触媒を構成し、所望の α 、 β -ジアミン誘導体の合成を達成した。ソフトな Lewis 塩基性を有する *N*-チオホスフィノイルケチミンの採用が低反応性を克服する鍵であり、他のケチミン誘導体では反応の進行は見られなかった。触媒量は 3 mol% まで減じることが可能であり、グラムスケールの反応も難なく進行する。種々の脂肪族ケチミンが適用可能で、対応する生成物を高収率 (最高 99%)、高ジアステレオ選択性 (最高 95/5 *dr*)、高エナンチオ選択性 (最高 95% *ee*) で与えることを見出した。



2. アセトニトリルを求核試薬として用いた α 、 α -二置換 α -アミノ酸誘導体の構築

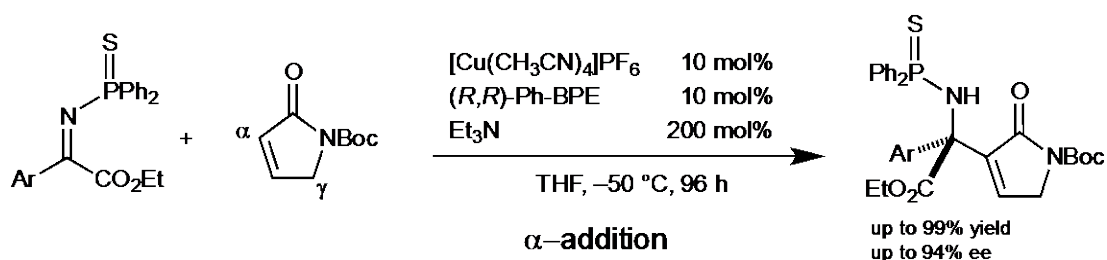
アルキルニトリル骨格は多くの天然化合物に広く見られるとともに多様な官能基変換も可能であるため、有機合成において重宝される構造単位である。一方で、アルキルニトリルの α 位プロトンの低酸性度はアルキルニトリルを用いた求核剤とする反応設計のネックとなり、アルキルニトリル導入を可能にする触媒反応は非常に乏しいのが現状である。本問題を解決すべく、林紹全は新規触媒設計によりアルキルニトリルを直接使用するケチミンへの触媒的不斉マンニッヒ型反応の開発を展開した。所属研究室における $\text{Rh}(\text{I})/\text{N}$ -ヘテロサイクリックカルベン (NHC) 錯体/塩基からなる協奏機能型触媒に立脚し、キラル $\text{Ir}(\text{I})/\text{NHC}$ 触媒系がアセトニトリルの *N*-チオホスフィノイル α -イ

ミノエステルに対するダイレクト型 C-C 結合形成反応を促進することを見出した。生成物は合成化学的に有用な光学活性 α,α -2 置換 α -アミノ酸誘導体であり、高収率（最高 93%）および高エナンチオ選択性（最高 80% ee）で得られる。 ^{31}P NMR による反応追跡から、 α -イミノエステルと Ir(I)/NHC 錯体間には相互作用がなく、硫黄官能基による極度の触媒活性減衰は見られないことを確認した。有意な速度同位体効果が確認されたことから ($k_H/k_D = 3.7$)、アセトニトリルの脱プロトン化あるいは触媒回転を含む段階が律速段階である事が示唆されている。



3. α,β -不飽和 γ -ブチロラクタムを用いた α,α -2 置換 α -アミノ酸誘導体の合成

含窒素複素環は多くの生物活性天然物および医薬品に普遍的に見られる重要構造単位である。 α,β -不飽和 γ -ブチロラクタムは汎用性 C-4 求核剤として使用可能で、多くの生物活性化合物に含まれる窒素含有複素環構成単位を構築することができるため、触媒的不斉合成反応において頻用されている。 α,β -不飽和 γ -ブチロラクタムの γ -位脱プロトン化により生成するジェノレート中間体は一般に γ -位が高い求核性を示し、 α -位からの付加反応の例はほとんど報告されていない。林紹全は、 α -位からの C-C 結合形成を可能にする触媒系の探索を α -イミノエステルを求電子剤として展開し、合成化学的に有用な光学活性 α,α -2 置換 α -アミノ酸誘導体の構築を可能にする触媒方法論の開発を計画した。種々検討の結果、脂肪族骨格を有するキラルビスホスフィン配位子 (*R,R*)-Ph-BPE、 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ 、およびトリエチルアミンからなる協奏機能型触媒が本反応に有効である事を見だし、 α -付加体のみが選択的に得られることがわかった。ソフトな Lewis 塩基性を示す *N*-チオホスフィノイル α -イミノエステルの使用が反応促進に必須であり、他のケチミン誘導体では反応の進行が見られなかった。本反応は種々の *N*-チオホスフィノイル α -イミノエステルに対して良好に機能し、高収率（最高 99%）、高エナンチオ選択性（最高 94% ee）で対応する生成物を与えた。グラムスケールでの反応実施においても触媒効率および立体選択性は損なわれなかった。*(R,R)*-Ph-BPE/Cu(I)錯体は非常に安定であり、シリカゲルクロマトグラフィーにより反応混合物から活性を維持したまま単離可能で、触媒として再利用した際も元の触媒に比してほぼ同等の活性・立体選択性を示した。



以上の業績は、触媒的不斉 C-C 結合形成反応による不斉 4 置換炭素の効率的な構築法の開発に有意に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。