

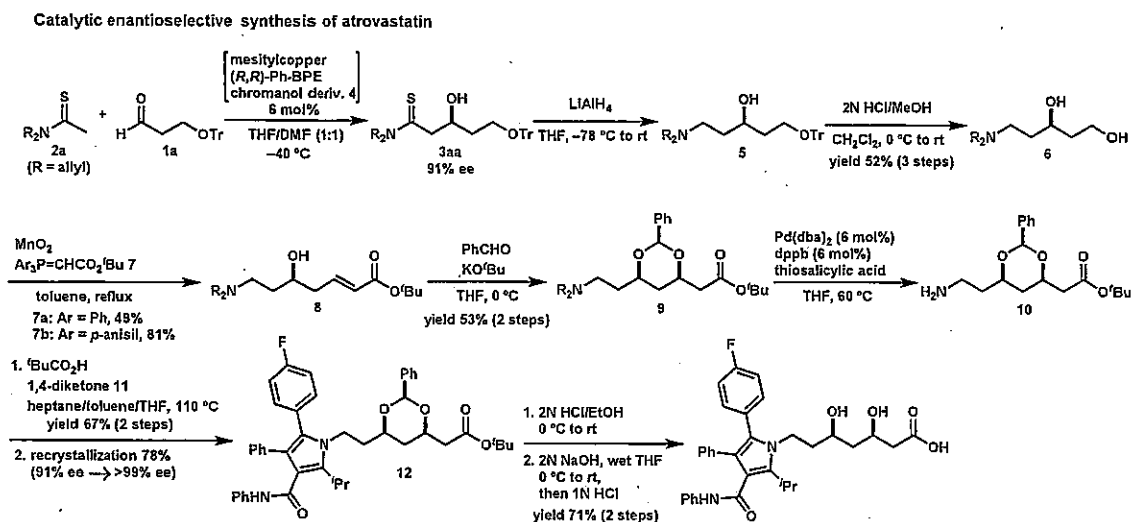
審査の結果の要旨

氏名 川戸 勇士

川戸は、「ソフト Lewis 塩基性官能基を有する基質の不斉触媒反応開拓と医薬合成への展開」というタイトルで、以下の博士研究を行った。

1. チオアミドの不斉触媒的不斉アルドール反応を利用するアトルバスタチンの不斉合成

柴崎研究室で開発された 1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子 $(R,R)\text{-Ph-BPE}$ 、クロマノール誘導体のリチウム塩 LiOAr 触媒を用いたチオアミドを求核種前駆体とする不斉アルドール反応を鍵とした HMG-CoA 還元酵素阻害剤アトルバスタチン (リピトール®) の不斉合成を行った。円滑な触媒回転を促すプロトン源として有効なクロマノール誘導体 **4** を添加し、アルデヒド **1a** とチオアミド **2a** との不斉アルドール反応の後、 $\text{Cu}/(R,R)\text{-Ph-BPE}$ 錯体を含む粗生成物 **3aa** を未精製のまま THF に溶解し、 LiAlH_4 と反応させることで $\text{Cu}(\text{I})$ の $\text{Cu}(\text{0})$ への還元とチオアミドのアミンへの還元を同時に行い、ショートパッドシリカゲルカラムによる分離精製を行うことでアミノアルコール **5** へ導くとともに $(R,R)\text{-Ph-BPE}$ を 91% 回収することに成功した。さらに粗精製物を塩酸処理することで Tr 基を除去し、アミノジオール **6** を 3 工程 52% 収率で合成した。続いて、オキシ Michael 反応前駆体となる不飽和エステル **8** の合成を目指し、1 級アルコールの酸化と Wittig 反応を同時に行うタンデム反応に注目した。アミノジオール **6** をイリド **7b** と反応させた後、ベンズアルデヒドと KO^tBu を用いる分子内オキシ Michael 反応により目的の *syn*-1,3-ジオールの構築及び保護を一段階で行い、先のタンデム反応から 2 工程 53% 収率でベンジリデンアセタール **9** とした。Pd 触媒を用いて **9** の 3 級アミン部位を脱アリル化し、鍵中間体である 1 級アミン **10** を 6 工程にて合成した。**10** は単離することなくジケトン **11** との Paal-Knorr 反応を行うことができ、再結晶を行うことで光学的に純粋なピロール **12** に導くことができた。酸・及び塩基による加水分解を行いアトルバス

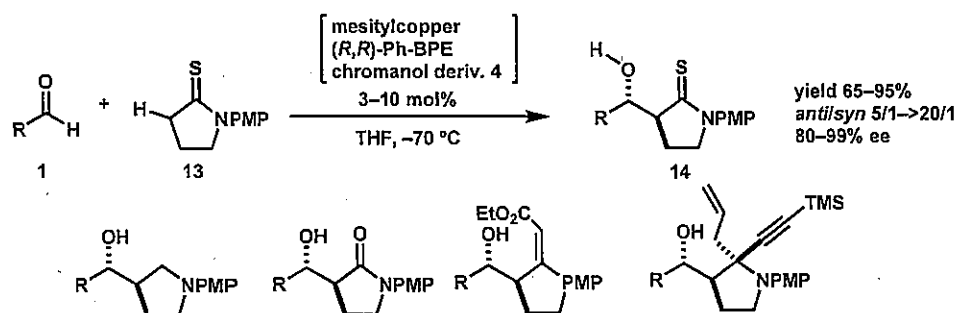


タチンの不斉合成を達成した。なお、回収 Ph-BPE を用いて調製した触媒は本アルドール反応において同等の反応成績を示した。

2. チオラクタムの *anti* 選択的触媒的不斉アルドール反応の開発

一般に *anti* 選択的不斉アルドール反応は、報告例は多いものの余剰のエノラート調製工程・付随する廃棄物の副生を経るなど、環境調和性の低さや試薬調製に困難を伴うことが多く、依然として反応の汎用性及び立体選択性に問題を残し実用的反応はほとんど知られていない。チオラクタムを求核種前駆体として用いることで *E*-エノラートのみを生成させ、有利な環状遷移状態を経る *anti* アルドール体合成を模索した。*anti* アルドール体を用いる有用分子群合成上の利便性に着目し、改良型触媒による反応の検討を行った。酸化的処理により容易に脱保護可能な *p*-メトキシフェニル基を保護基としたチオラクタム 13 を用いることで、種々の脂肪族アルデヒドに対して望みの *anti* アルドール体 14 を高収率・高エナンチオ選択的に合成することに成功した。

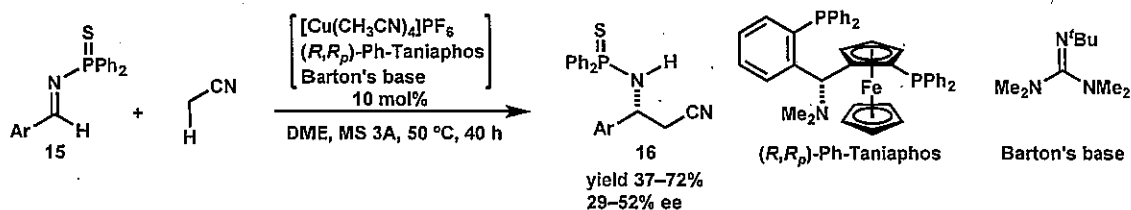
anti-Selective catalytic asymmetric aldol reaction of thiolactams



3. アルジミンへのアセトニトリルの触媒的不斉付加反応

1 価銅塩 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ 、キラルリン配位子 (*R,R_p*)-Ph-Taniaphos、Barton 塩基から構成される触媒を 10 mol% 用いることで、*N*-チオホスフィノイルイミン 15 へのアセトニトリルの不斉付加反応が DME 中 50 °C にて円滑に進行することを見出した。

Catalytic enantioselective Mannich-type reaction of acetonitrile



以上の業績は、創薬の基盤となる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。