

審査の結果の要旨

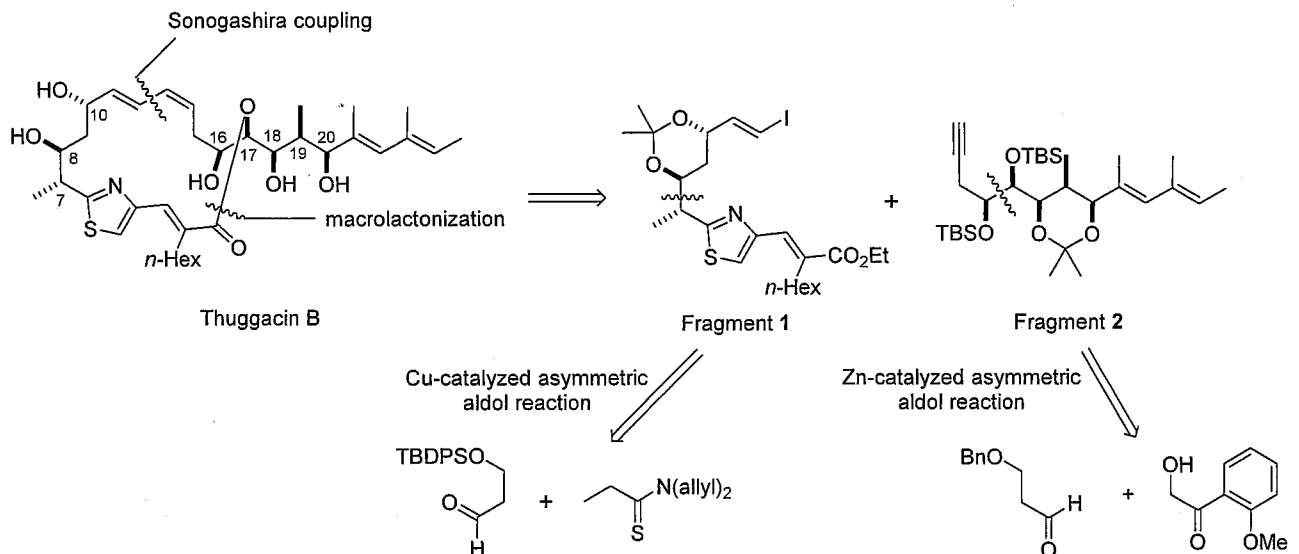
氏名 松澤 彰信

松澤彰信は、「触媒的不斉ダイレクトアルドール反応：応用展開と新反応の開発」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

1. thuggacin B の触媒的不斉全合成

thuggacin B は粘液細菌 *Sorangium cellulosum* から単離された天然物であり、結核菌を含む種々の細菌に対して抗菌作用を示す。松澤は、thuggacin B を菌頭カップリングとマクロラクトン化によりフラグメント 1,2 から合成することとし、それぞれのフラグメント合成に触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用いる計画を立案した。

検討の結果、フラグメント 1 は柴崎研究室で開発された銅触媒を用いたチオアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を用い、93% ee, 20:1 以上のジアステレオマー比で合成することができた。フラグメント 2 の合成ではヒドロキシケトンの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を鍵反応とし、gem-syn-ジオール部位を 93% ee, 6.3:1 のジアステレオ選択性で構築した。得られたフラグメント 1 と 2 の菌頭カップリングは良好な収率で進行し、保護基の除去とエチルエステルの加水分解によりセコ酸とした後、Lindlar 触媒によるアルキン部の還元と椎名試薬を用いたマクロラクトン化を順次施すことによりマクロラクトンを得た。最後に酸性条件でアセトニドを除去して thuggacin B の全合成を達成した。

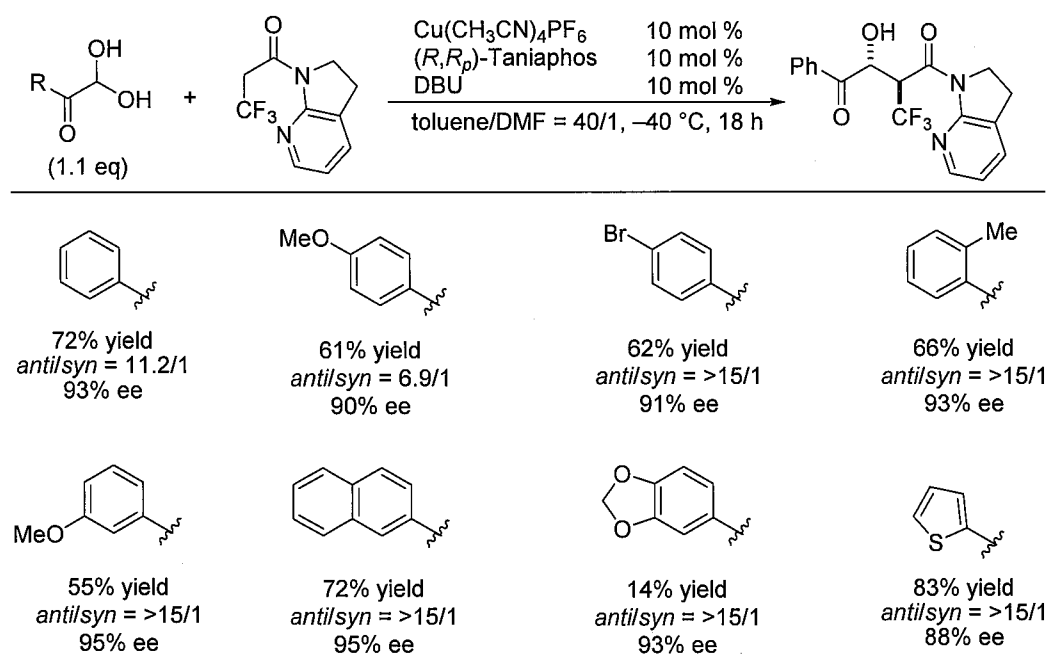


2. α -CF₃基を有するアミドの触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

含フッ素化合物は特異な物理化学的性質（溶解性、疎水性、水素結合能等）と優れた体内動態を示すことから医薬化学分野で近年非常に注目されているにもかかわらず、その合成手法は未だ発展途上である。 α -CF₃基を有するカルボニル化合物のアルドール反応はキラルな含 CF₃化合物を提供

する有用な反応であると考えられるが、対応するエノラートの求核性が低いこと、またフッ素原子がβ-脱離しやすいことが原因でその報告例は極めて少ない。松澤は 7-アザインドリニルアミドがそのキレート効果により対応するエノラートを安定化し、フッ素原子のβ-脱離を抑えることによりアルドール反応が進行するものと期待し、これを用いた触媒的不斉アルドール反応の開発に着手した。

フェニルグリオキサール水和物を求電子剤として条件検討を行った。(R)-Segphos を配位子とし、THF 中で反応温度の検討を行ったところ、-40 °C が最適であった。また、配位子を(R,R_p)-Taniaphos に変更したところ、収率を損なうもののジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性が向上した (entry 5)。溶媒をトルエンに変更するとエナンチオ選択性が 84% ee まで向上した。最終的に、カチオン性銅と DBU を塩基として用いることで、フェニルグリオキサール類に対して良好な選択性で目的物を得ることができた。



以上の業績は医薬リードの触媒的不斉合成の進歩に有意に寄与するものであり、よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。