

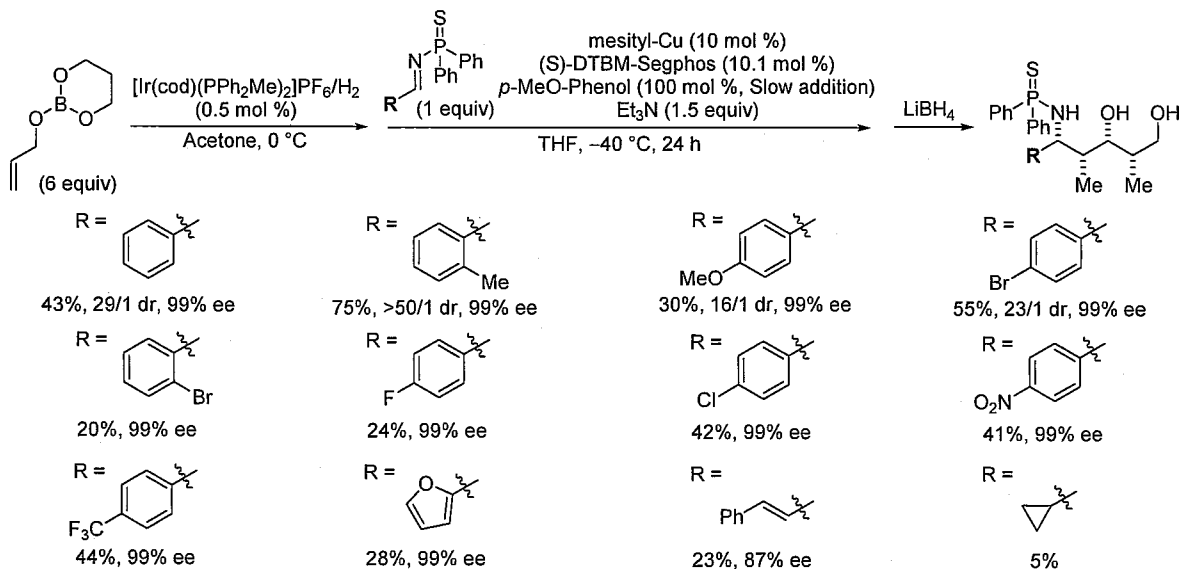
## 審査の結果の要旨

氏名 三ッ沼治信

三ッ沼治信は、「ワンポット多点不斉制御に向けたアルデヒドエノラートの触媒的不斉多重付加反応の開発」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

### 1. イミンに対するアルデヒドの触媒的不斉二連続付加反応の開発

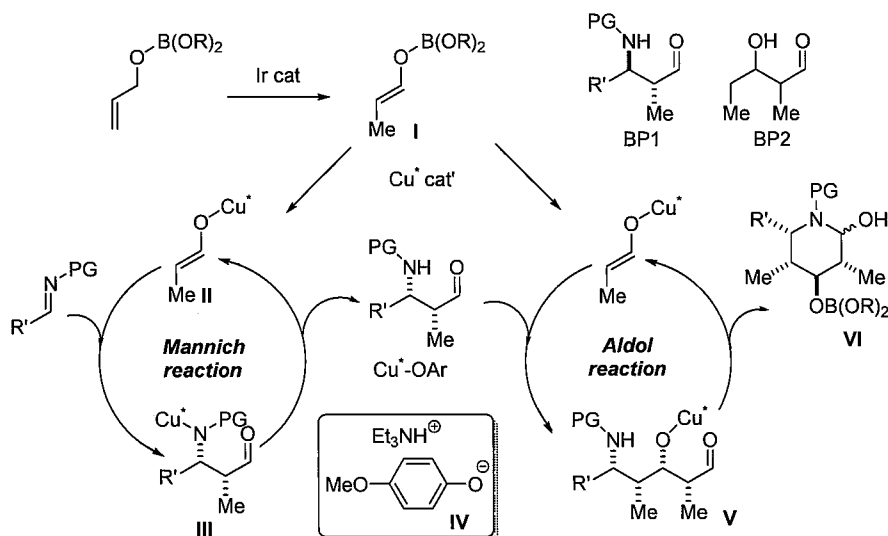
Mannich 型反応は、生物活性分子に頻出するβ-アミノカルボニル骨格を効率的に合成しうる汎用性の高い有機反応であり、精力的に研究されてきた分野である。アルデヒドのイミンに対する触媒的不斉 Mannich 型反応は多くの報告があり、近年では有機分子触媒を中心に非常に実用性の高い触媒系が報告されている。しかしながら、イミンに対しアルデヒドエノラートを連続的かつ立体選択的に付加させる触媒系は前例が無く、Mannich 体の単離精製を経て次のアルドール反応に用いる必要があった。三ッ沼は連続反応の有用性から、Mannich 型反応とアルドール反応を同時に化学選択的に進行させるという極めて難易度の高い問題を新規触媒系の開発により解決し、精製操作を経ない効率的な方法論を確立すべく研究に着手した。当研究室では、アリルアルコール誘導体から化学選択的にエノラート種を発生させる方法を見出しており、アルデヒドに対する触媒的不斉交差アルドール反応を達成している。キラル一価銅エノラートの高い求核力及び立体制御能に合わせ、エノラート種の化学選択的な発生により、連続反応に適用できるのではないかという仮説の下、本触媒系をイミンへの付加反応へ適用することとした。



条件検討の結果、Mannich 反応の基質となるイミンとして *N*-チオフオスフィノイルイミン、触媒として一価銅及び DTBM-Segphos 配位子、添加剤としてトリエチルアミン (1.5 当量) を用い、1 当量のパラメトキシフェノールを 12 時間かけてゆっくり滴下することが最適であることを見出した。この条件を用いて反応一般性の検討を行ったところ、フェニルイミンでは中程度の単離収率な

がら、良好な立体選択性で反応が進行した。オルトトリルイミンにおいては高い反応性、選択性にて目的物を得た。メトキシ基、ブロモ基をパラ位に有する基質でも中程度の収率ながら反応は進行した。他のイミンにおいても単離収率は最高 40%程度といまだ満足いく結果では無いが種々の芳香族、複素芳香族、アルケニルイミンに対し反応は進行した。シクロプロピルイミンでは目的物は 5%程度と低収率に留っており、これが現在のところ本触媒系の適用限界であると言える。尚、直鎖脂肪族イミンは合成が困難であり、反応に用いることができなかった。

想定触媒サイクルでは、まずイリジウム触媒により生成したホウ素エノラート(I)が一価銅 DTBM-Segphos 触媒と金属交換し、一価銅エノラート(II)が生成する。これがイミンと反応し、シン選択的に Mannich 付加体(III)を与える。ここでのプロトン交換が本触媒系での律速段階であり、酸性度の高いパラメト



キシフェノール・トリエチルアミン塩(IV)が活性プロトン化剤であると考えている。パラメトキシフェノールをゆっくり滴下し、本プロトン化剤の濃度を適度に保つことで副反応である銅エノラートの失活を最小限に防いでいると推定している。この Mannich 付加体が次の銅エノラートとアルドール反応し、所望の二連続付加体(V)が生成する。尚、目的付加体は系中、環化体(VI)で存在していると考えており、さらなる銅エノラートの多重付加を防いでいると想定している。

## 2. アルデヒドに対する触媒的不斉多重アルドール反応の開発

上記の反応開発に基づき、イミンの代わりにアルデヒドを基質として、連続アルドール反応の開発に焦点を移した。その結果、パラメトキシフェノールを加えずにトリエチルアミンのみを添加することで世界初の異種アルデヒド間の触媒的不斉三連続アルドール反応を達成した。また、トリエチルアミンの代わりに TMBDA を添加することで、四連続付加体を高立体選択的に得ることに成功した。

以上の業績は医薬リードとして重要なポリケチド類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。