

窒素上無保護のケチミンを用いた直接的触媒的不斉 反応の開発

澤, 真尚

<https://hdl.handle.net/2324/1931854>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	澤 真尚
論文名	窒素上無保護のケチミンを用いた直接的触媒的不斉反応の開発
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大嶋 孝志
	副査 九州大学 教授 佐々木 茂貴
	副査 九州大学 教授 平井 剛
	副査 九州大学 准教授 麻生 真理子

論文審査の結果の要旨

有機合成を行う上で、望みではない反応の進行を防ぐことや触媒等の失活を防ぐために、その原因となる原子に対して保護基というものがしばしば用いられる。しかしながら、保護基というものは、その名の通り保護することが目的であるため、ほとんどの場合には反応後、目的物を得るために脱保護される運命である。しかしながら、この保護・脱保護では必ず反応による廃棄物が生じてしまうため、保護基の使用は環境調和性に問題を残すものであった。このことから保護基を使用せずに、保護・脱保護の段階を減らすことはアトムエコノミーの観点から重要なことである。さらに、保護・脱保護のステップを短縮することも可能となるため、ステップエコノミーの観点からも非常に重要であると言える。そのため、保護基を用いない反応というのはグリーンケミストリーとして注目される反応である。

また、イミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応は α 位に不斉炭素を有するアミン化合物を合成する上で、最も効率的な手法の一つである。中でも、ケチミンに対する反応では不斉四置換炭素の構築が可能であるため、より大きな関心を集める分野である。しかしながら、ケチミンの反応性および立体制御の困難さから、非常にチャレンジングな反応となっている。これまでに、様々なケチミンに対する直接的触媒的不斉求核付加反応が報告されてきたが、保護基を有するケチミンが用いられていることがほとんどであり、保護基を有しないケチミンを使用した報告はわずかであった。そのため、無保護のケチミンに関する知見は皆無であり、より環境調和性に優れた反応を開発するためには、本基質に関する知見を得ることが重要である。そこで、澤氏は保護基を有しないケチミンを用いた直接的触媒的不斉求核付加反応の開発を目的として、研究を行った。

澤氏は博士論文の第二章で、金属ルイス酸が窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的マンニッヒ反応に対する効果的な触媒であることを報告した (*Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17022. 第一著者)。本反応では窒素上無保護のケチミンを用いることで、保護・脱保護のステップを経ることなく、四置換炭素を有する一級アミン化合物の合成が可能であり、亜鉛触媒を用いることで、幅広い基質に適用可能な反応を達成した。また、アミン-チオウレア二機能性触媒を用いることで不斉反応への応用を行い、1,3-ジケトン類や β -ケトニトリル類、 β -ケトエステル類、3位に置換基を有するオキシインドール類と幅広い求核剤に対しての高収率、高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的な反応を達成した。このことは、これまでアセトンにしか適用されていなかった求核剤側の基質一般性の劇的な改善の成功を示している。さらに、本反応を用いることで、連続した不斉四置換炭素構築も可能であり、窒素上無保護のケチミンを用いた連続不斉四置換炭素構築反応は初めての例である。

続いて第三章で、窒素上無保護のケチミンに対する直接的触媒的脱炭酸的マンニヒ型反応の開発を達成した (Manuscript in Preparation 第一著者)。第二章同様に、本反応は窒素上無保護のケチミンを用いることで、保護・脱保護のステップを経ることなく、四置換炭素を有する一級アミン化合物の合成が可能である。今回の反応では、脱炭酸を伴う反応とすることで、第二章の反応では適用が不可能な基質に対しても適用可能となり、銅触媒を用いた幅広い基質一般性を示す反応を達成した。また、今回の反応生成物は他の手法では得ることが困難であり、本手法は非常に有用であることも示されている。さらに、本反応の生成物を用いた生理活性物質の合成も行うことで、gastrin/CCK-B receptor antagonist である (+)-AG-041R の全合成を達成した。今回の全合成では安価で購入可能な基質である isatin からわずか 6 ステップでの合成が可能であり、最も短工程での合成となっている。

以上のように、澤氏は博士論文にふさわしい研究結果を十分に得ており (筆頭論文 1 報、1 報投稿準備中)、本審査における発表・質疑・応答も博士の学位を授与するに十分なものであったと考えられ、博士 (創薬科学) の学位に値すると認める。