

論文の内容の要旨

触媒的不斉合成反応は、医薬品の創製から高分子材料の開発等に渡る様々な研究開発の基盤的技術として大きな注目を集めている。特に近年では、環境への配慮等から不斉有機金属触媒に代わる新しい触媒として、金属を含まない不斉有機触媒の開発が望まれている。不斉有機触媒反応は、一般に厳密な脱水・酸素除去という煩雑な操作を必要としないことに加えて、金属触媒下の反応のみならず、金属触媒を用いることができない非常に反応性の高い基質を用いた反応にも適用できる等のメリットがある。これまでに開発された不斉有機触媒には、不斉相間移動触媒、不斉含窒素複素環式カルベン触媒、チオウレア触媒、リン酸触媒、不斉ルイス塩基触媒、不斉アミン触媒等がある。しかしながら、近年開発されている不斉有機触媒は、触媒自身の合成に多段階の反応を要することや様々な反応に適用させることが難しい等の解決すべき問題点があり、これまでにない新しい不斉有機触媒の創製は、この分野の更なる発展の為に極めて重要な課題の一つになっている。そこで私は、安価で容易に合成でき、かつ様々な反応に適用できる新規不斉有機触媒の開発とそれらを用いた不斉合成反応の研究を行うことにした。

第 1 章では、不斉合成の重要性、不斉有機触媒の誕生、及び反応基質の活性化方法による触媒の分類について概説し、本研究の目的について論述した。第 2 章では、ビスホルムアミド型ルイス塩基触媒を用いた不斉アリル化反応と不斉還元反応、及びその触媒のホルミル基を脱保護した新規不斉 2 級アミン触媒を用いる不斉アルドール反応の検討を行い、リサイクル式不斉有機触媒の開発を行った。第 3 章では、安価で容易に合成できる新規不斉 1 級アミン触媒の創製とそれらを用いた芳香族アルデヒドと環状ケトンの不斉アルドール反応を行った。様々な検討の結果、Boc-L-バリンから僅か 2 段階で合成できる非常にシンプルな新規 1 級アミン触媒の開発に成功し、この触媒を用いた環状ケトンと芳香族アルデヒドの不斉アルドール反応では、目的のアルドール生成物を高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に得ることができた (up to 93% yield, *syn:anti* = up to 1:>99, up to >99% ee (*anti*)). 本触媒は、これまでに開発されている不斉有機触媒のような水素結合や立体障害のみによって生成物の立体を制御せず、2,6-ジフルオロフェニルアミド基の静電的影響等により生成物の立体を制御する新しいタイプの触媒と考えられる。第 4 章では、第 3 章で開発に成功した新規不斉 1 級アミン触媒を用いて、シクロヘキサノンとイサチン類の不斉アルドール反応を行い、抗痙攣作用を示す生理活性化合物の合成を検討したところ、高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に目的の生成物を得ることに成功した (up to 93% yield, *syn:anti* = up to >99:1, 99% ee (*syn*)). 本実験で得られた (3*R*, 2'*S*)体のアルドール生成物は、これまでに不斉有機触媒を用いた反応では立体選択的に合成されていない為、本触媒は極めて有用であると考えられる。第 5 章では、開発した新規不斉 1 級アミン触媒を用いて芳香族アルデヒドとヒドロキシアセトンの不斉アルドール反応を行った。最適化した反応条件の下、本触媒を用いたヒドロキシアセトン誘導体と芳香族アルデヒドの不斉アルド

ール反応を行ったところ、食塩水中で目的の生成物を高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に得ることができた (up to 94% yield, *syn:anti* = up to 85:15, up to 94% ee (*syn*))。第 6 章では、第 5 章の知見を基に、ヒドロキシアセトンとイサチン類の不斉アルドール反応を行い、TMC-95A~D に含まれる基本骨格の合成を検討した。Boc-L-フェニルアラニンから同様に 2 段階で誘導した触媒を用いてヒドロキシアセトンとイサチン誘導体の不斉アルドール反応を行ったところ、高収率かつ高ジアステレオ・エナンチオ選択的に目的の生成物が得られた (89% yield, *syn:anti* = up to 84:16, up to 70% ee (*syn*))。第 7 章では、開発した触媒がアルドール供与体として脂肪族アルデヒドを用いる反応に適用できるかどうかを検討する為、脂肪族アルデヒドとイサチン類の不斉アルドール反応を行った。最適化した反応条件の下、脂肪族アルデヒドとイサチン類のエナンチオ選択的アルドール反応を行ったところ、最高 94% ee (*S*) で目的の生成物を得ることに成功した。DFT 計算を用いた遷移状態の考察から、添加剤であるマロン酸が水素結合により *S* 体が得られる遷移状態を安定化させていると推察された。第 8 章では、開発した触媒を用いて 4-ヒドロキシクマリンとベンザルアセトンの不斉マイケル付加反応を行い、抗凝血剤の合成を検討した。様々な反応条件を検討したところ、溶媒をジクロロメタン、添加剤に *p*-トルエンスルホン酸一水和物を用いた場合に最も良い結果で目的の生成物が得られた (89% yield, 20% ee (*S*))。この結果から、第 3 章で開発に成功した新規不斉 1 級アミン触媒は、エナミン機構を経由する反応及びイミニウム機構を経由する反応の両反応を進行させることができることが分かった。第 9 章では、本研究を総括し、今後の展望について述べた。