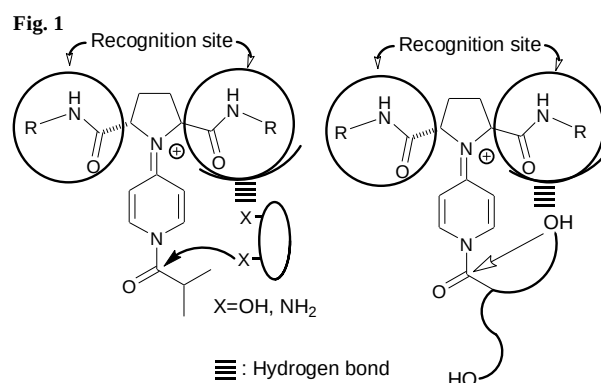


(論文内容の要旨)

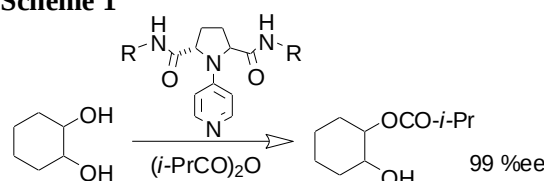
近年、有機触媒を用いる不斉反応が注目されている。申請者は、4-ピロリジノピリジン (PPY) を活性中心とする C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いる基質認識型反応の開発を行った。本触媒の特徴は、基質の認識部位が反応点であるピリジン窒素近傍ではなく、ピロリジン環の 2 位と 5 位側鎖にある点である。これにより PPY の反応性を低下させることなく遠隔位からの基質官能基認識が可能になると想定した (Fig. 1)。申請者は、新規な C_2 -対称性 PPY 型触媒を合成し、以下3種の不斉反応を開発した。



(1) *meso*-1,2-ジオールのアシル化による不斉非対称化 (Scheme 1)。

C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いる *meso*-1,2-ジオール類のアシル化による不斉非対称化を検討した。特に *cis*-1,2-シクロヘキサンジオールを基質とした時に高選択的な不斉誘導が見られた。この反応でのエナンチオ選択性は触媒の置換基 R にあまり影響を受けないことから、ピロリジン環 2、5 位のアミドカルボニル基が不斉誘導に重要な役割を担っていると考えられる。

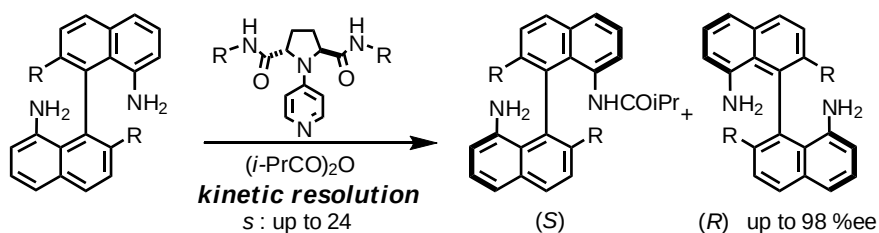
Scheme 1



(2) (±)-2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの速度論的分割 (Scheme 2)。

ラセミ体アミンの触媒的アシル化による速度論的分割の成功例はわずかに報告されているものの、基質やアシル化剤が特殊であるという問題を残している。これはアミン類が触媒非存在下にアシル化を受けることに起因している。そこで申請者は、比較的反応性の低い軸性不斉芳香族アミンを基質とするラセミ体の触媒的速度論的分割を行った。2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンのアシル化による速度論的分割を C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いて検討した。本反応は溶媒効果が大きく、溶媒にトルエン-クロロホルム混液を用いた時に高選択的に進行し、*s* 値は最高で 2.4 に達した。同反応は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を触媒に用いた場合に比べて10倍程度加速されることから、 C_2 -対称 PPY 型触媒は基質のジアミン構造を認識し、片方のエナンチオマーを加速的にアシル化すると考えられる。

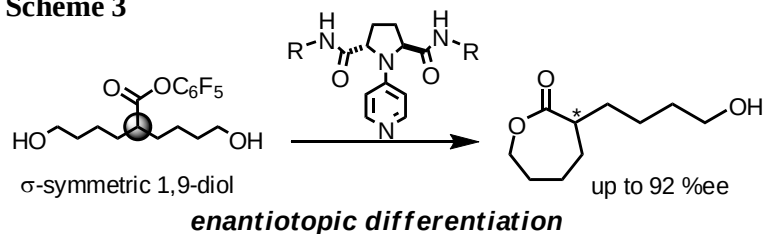
Scheme 2



(3) σ -対称-1,9-ジオールのエナンチオ識別アシル化による触媒的不斉ラクトン化 (**Scheme 3**)。

プロキラルな2つの水酸基の遠隔位不斉識別を検討した。 σ -対称-1,9-ジオール及び1,11-ジオールのエナンチオ区別アシル化による触媒的不斉ラクトン化を検討した。本反応は上述した *meso*-ジオールの不斉非対称化とは異なり、触媒の置換基 R に大きな影響を受ける。 σ -対称-1,9-ジオールを基質とした時に最高 92 %ee の選択性で不斉ラクトン化が進行した。

Scheme 3



以上のように申請者は新しいPPY 型不斉求核触媒を開発し、これらを用いる基質認識型の不斉反応開発を行った。

(論文審査の結果の要旨)

近年、有機触媒を用いる不斉反応が注目されている。申請者は、4-ピロリジノピリジン (PPY) を活性中心とする C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いる基質認識型反応の開発を目的とした研究を行った。本触媒の特徴は、基質の認識部位が反応点であるピリジン窒素近傍ではなく、ピロリジン環の 2 位と 5 位側鎖にある点である。これにより PPY の反応性を低下させることなく遠隔位からの基質認識が可能になると想定した。申請者は、新規な C_2 -対称性 PPY 型触媒を合成し、以下3種の不斉反応を開発した。

(1) *meso*-1,2-ジオールのアシル化による不斉非対称化

C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いる *meso*-1,2-ジオール類のアシル化による不斉非対称化を検討した。特に *cis*-1,2-シクロヘキサジオールを基質とした場合、高選択的な不斉誘導 (99% ee) が見られた。この反応でのエナンチオ選択性は触媒の側鎖官能基にあまり影響を受けないことから、ピロリジン環 2、5 位のアミドカルボニル基が不斉誘導に重要な役割を担うと推定した。

(2) (±)-2,2'-二置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンの速度論的分割

ラセミ体アミンの触媒的アシル化による速度論的分割の成功例はわずかに報告されているものの、基質やアシル化剤が特殊であるという問題点を残している。これはアミン類が触媒非存在下にアシル化を受けることに起因している。そこで申請者は、比較的反応性の低い軸性不斉芳香属アミンを基質とするラセミ体の触媒的速度論的分割を行った。2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチル-8,8'-ジアミンのアシル化による速度論的分割を C_2 -対称 PPY 型不斉求核触媒を用いて検討した。本反応は溶媒効果が大きく、溶媒にトルエン-クロロホルム混液を用いた時に高選択的に進行し、*s* 値は最高で 2.4 に達した。同反応は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を触媒に用いた場合に比べて10倍程度加速されることから、 C_2 -対称 PPY 型触媒は基質のジアミン構造を認識し、片方のエナンチオマーを加速的にアシル化すると考えられる。

(2) σ -対称-1,*n*-ジオールのエナンチオ識別アシル化による触媒的不斉ラクトン化

プロキラルな 2 つの水酸基の遠隔位不斉識別を検討した。 σ -対称-1,9-ジオールのエナンチオ識別アシル化による触媒的不斉ラクトン化は (1) で述べた *meso*-ジオールの不斉非対称化とは異なり、触媒の官能基側鎖の構造及びキラリティーに大きな影響を受ける。ピロリジン環 2、5 位に(*R*)-フェニルグリシン由来の官能基側鎖を持つ不斉求核触媒が有効で、最高

92 %ee の選択性で不斉ラクトン化が進行した。また σ -対称-1,11-ジオールのエナンチオ区別アシメトリック化による触媒的不斉ラクトン化も、同触媒により 65%収率、85% ee で進行した。本反応に DMAP を触媒として用いた場合、とラクトン化自体が進行しない。即ち、本触媒はエナンチオトピックな遠隔位ジオールの不斉識別に有効なだけでなく、ラクトン化の促進も同時に行うことがわかった。

以上のように本論文は遠隔位不斉誘導を基盤とする触媒的不斉合成に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。
さらに、平成 21 年 2 月 27 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。