

## 審査の結果の要旨

氏名 高村 昌弘

近年、医薬、生化学領域における光学活性化合物の効率的・選択的合成法の役割はますます重要度を増している。触媒的不斉合成法はそれに応え得る極めて魅力的な手法であるが、未だ発展段階にあり、特に炭素-炭素結合形成反応においてさらなる進展が望まれている。高村昌弘は、C=N 二重結合に対するシアノ基の不斉付加反応を通じて、多点制御型不斉触媒の高い一般性・実用性を実証するとともに、光学活性な薬理活性物質の効率的合成法へと研究を展開した。以下にその要点を述べる。

### 第 1 章 ルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒を用いる触媒的不斉 Strecker 型反応の開発

触媒的不斉 Strecker 型反応はルイス酸触媒を中心に昨今精力的に研究が行われているが、本研究開始当初においては未だ基質一般性に優れた報告例は少なく、特に脂肪族イミンや  $\alpha, \beta$ -不飽和イミンに対して高い選択性を示す例は皆無であった。高村昌弘は、ルイス酸とルイス塩基が協奏的に働くことによりアルデヒドのシアノシリル化において高いエナンチオ選択性を示すルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒を用いた効果的な触媒的不斉 Strecker 型反応の開発に着手した。

その結果、イミン上の N-置換基の種類がエナンチオ選択性に大きく影響を与えることが分かり、N-フルオレニルアルドイミンにおいて最も高い不斉収率が得られることを見いだした。さらに本触媒反応はプロトン性添加剤により著しく加速されることがわかった。特にフェノールは触媒量用いた場合にも良好な結果を与えた。以上の検討結果から最適の反応条件として化学両論量の TMSCN と触媒量のフェノールを用いる触媒系を確立し、本反応条件を様々なアルドイミンに適用した。その結果、本反応が高い基質一般性を有し、特にこれまで報告例をみなかった  $\alpha, \beta$ -不飽和アルドイミンにおいても高いエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった。<sup>1</sup>H-NMR を用いた速度論的検討の結果から、プロトン性添加剤フェノールはプロトン源として消費され、生成物-触媒複合体からの生成物の解離および触媒の再生を促進する一方で、並行する別のサイクルによって再生されるために触媒量で十分であるものと考えられた。また HCN を用いた検討から本反応の求核剤は HCN ではなく TMSCN であることが分かった。

さらに本反応系における TMSCN と HCN の有意な反応性の違いから、当量の HCN と触媒量の TMSCN を用いるよりアトムエコノミーに優れた新しい触媒系を創製した。その結果、従来の触媒系と比較して遜色ない良好な結果を得ることができた。

得られたアミノニトリル体は、ニトリル基をアミド基へ変換した後 DDQ で酸化するか、または直接二酸化マンガンにより酸化することによりフルオレノンのシッフ塩基へと誘導できた。これをさらに酸加水分解することによりラセミ化を伴うことなくアミノ酸誘導体へと変換することができた。

また  $\beta, \gamma$ -不飽和アミノニトリルの二重結合は接触水素化により還元でき、またジヒドロキシ化といった官能基化も可能であり、今後側鎖に官能基を有する非天然型アミノ酸合成への展開も期待できる。

## 第2章 ルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒を用いる触媒的不斉 Reissert 型反応の開発

一般にアシル化剤による活性化を経由するキノリンやイソキノリンに対する炭素求核剤の付加反応は Reissert 型反応と呼ばれ、様々な複素環化合物の合成に広く用いられている。中でも、シアノ基を求核剤とするキノリンへの Reissert 型反応は光学活性なテトラヒドロキノリン-2-カルボン酸誘導体を合成する上で強力な手段となりうる。テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸誘導体には様々な生物学的作用が知られており、特に NMDA 受容体のグリシン結合サイトに対する強力なアンタゴニスト作用を有することが報告されている。しかしながらこれまでに効率的な不斉合成例はほとんど報告されていないことから高村昌弘は、ルイス酸-ルイス塩基複合不斉触媒を用いた、キノリンに対する触媒的不斉ライセルト型反応について検討を開始した。

まず、本反応に適したアシル化剤を見出すべく検討を行った結果、塩化 2-フロイルにおいて最も良好なエナンチオ選択性が示された。触媒ルイス塩基部位の最適化を実施した結果、反応性、選択性ともに *ortho*-トリルホスフィンオキシドを側鎖に有する新規触媒が最も良好な結果を与えた。これはメチル置換基の電子効果によるルイス塩基性の増加、および立体効果による不斉環境の改善によるものと考えられる。以上のような検討に基づき最適化された反応条件のもと、各種キノリンに対し本触媒的不斉反応を適用した。その結果、本反応は高い一般性を有し、特に電子供与性の置換基を有するキノリンにおいて優れた結果を示した。さらに本反応は、3-メチルイソキノリンに対しても良好な結果を与えている。得られた Reissert 生成物は通常化学変換によりラセミ化を伴うことなくテトラヒドロキノリン-2-カルボン酸誘導体へと変換することができた。

触媒的不斉 Reissert 型反応を活用して、脳機能改善薬等のリードとして期待される強力な NMDA 受容体アンタゴニスト活性がある L-689,560 の触媒的不斉全合成を計画した。本活性は一方の鏡像体に強く見いだされることが報告されている。しかしこれまでのところ不斉合成例は報告されていなかった。検討の結果、対応するキノリンから Reissert 型反応は -40 °C で速やかに進行し、生じたエナミン中間体を系中にて還元することにより、鍵中間体をワンポット 2 工程収率、91%、不斉収率 96% ee で得ることに成功した。この合成中間体は通常化学変換により光学的に純品な L-689,560 へと高収率で導くことができた。

さらに本触媒を Janda レジンに担持したポリマー担持型触媒を新たに合成し、本固相触媒が均一系触媒に匹敵する高い触媒活性を有し、かつ回収・再利用後も高い反応性を維持していることを見出した。

上記成果は、多点制御型不斉触媒の高い一般性・実用性を実証すると共に、医薬化学の研究分野においても重要な寄与するものである。以上の業績は博士（薬学）の授与に十分に値するものと考えられる。