

## 審査の結果の要旨

氏名 秋山 良

従来有機合成では、合成目標となる化合物は一つあるいはせいぜい数個であったのに対し、ごく最近になって主に医薬品開発の効率化に伴い、多数の化合物群（ライブラリー）を標的とし、それらをいかに効率良く合成するかという新たな命題が設定されてきた。本論文はこの問題に取り組み、多数の化合物群の合成、すなわち「ライブラリー構築」のための新しい方法論の開発を目的として研究を行った結果について述べたものである。

まず第一章では、固相上において効率的炭素-炭素結合生成を行うための新規高分子固定化反応剤の開発を行っている。固相法は、操作の簡便性から実用的なライブラリー構築において極めて有用であり、実際すでにペプチドや核酸などの生体高分子においては、固相法による自動合成が汎用されている。しかしながら、低分子化合物の合成を目的とした固相上での一般の有機合成反応は未だ未開拓な分野であった。そこで本論文では、有機合成反応の中でも最も重要な位置を占める炭素-炭素結合生成反応を固相上で行うこと目的として、新しい高分子固定化反応剤の開発を行っている。すなわち、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体など様々な生理活性化合物の合成前駆体として有用なグリオキシル酸エステル及び $\alpha$ -イミノ酢酸エステルを高分子上に固定化し、固相上でエン反応、Mannich型反応、アザDiels-Alder反応などを円滑に行うための触媒及び反応条件を見いだしている。ここでは、これらのneatや溶液状態ですら不安定な化合物を高分子上に固定化することにより化合物自体を安定化し、取り扱いが容易で保存も可能なライブラリー合成用の試薬を調製できることも明らかにしている。また、固定合成では、一般に反応追跡や生成物の構造決定に煩雑な操作を必要とするが、本論文では膨潤させた樹脂を用いるマジックアングルスピニングNMR法（Swollen Resin Magic Angle Spinning [SR-MAS] NMR法）を用いることにより、固相上からの切り出しを行うことなく容易に生成物の構造決定が可能であることも明らかにしている。

第二章では、従来にない新しい化合物ライブラリー構築のための方法論として、高分子固定化触媒と多成分縮合反応を組合わせたライブラリー構築法を提案している。ここで問題となるのが高分子固定化触媒であり、しばしば調製に煩雑な操作が必要であったり、高分子担体の嵩高さによる触媒活性の低下が問題となったりする場合が多い。これらの問題

を解決するために本論文では、「マイクロカプセル化」に着目している。「マイクロカプセル化」は、元来医薬品や食品などを必要になるまで外部環境から保護し、必要となればカプセルを壊して外に出すという目的で用いられてきたが、本論文ではこの手法を触媒の高分子上への固定化法として応用している（マイクロカプセル化法）。

第二章第二節ではポリスチレンを高分子担体として用い、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム  $[Pd(PPh_3)_4]$  のマイクロカプセル化を行い、合成時に3当量の  $PPh_3$  が回収されることからパラジウムモノトリフェニルホスフィンが高分子上に固定化されること、この触媒はアリル位置換反応や鈴木-宮浦カップリング反応に有効に機能し、触媒の回収、再使用も可能であることを明らかにしている。

続いて第三節、第四節では、それぞれルテニウム錯体、四酸化オスミウムをマイクロカプセル化し、これらの触媒がオレフィンの閉環メタセシスおよび不斉ジヒドロキシル化反応において有効に機能することを明らかにしている。前者ではアレンルテニウム錯体がポリスチレンのベンゼン環の配位を利用して固定化されること、また後者では、新たな高分子担体の設計を行い、slow addition法を必要としない2相系での不斉ジヒドロキシル化反応が実現できることを示している。

以上のように、マイクロカプセル化法が金属触媒の高分子上への固定化法として非常に有効であることが示された一方、本手法ではポリスチレンを高分子担体として用いているために、ポリスチレンを溶解する有機溶媒を反応に用いることができないという問題点を残していた。本論文ではこの問題を解決するために高分子担体として架橋型ポリスチレンに着目し、マイクロカプセル化を行った後に得られたマイクロカプセル化触媒を加熱架橋させることにより、有機溶媒に対して不溶でより汎用性の高い新規架橋型マイクロカプセル化パラジウム触媒を合成している。本触媒はオレフィンの水素化反応やアリル位置換反応、さらにはアリルアルコールの酸化反応において有効に機能し、何れも高収率をもって対応する生成物を与えることを明らかにしている。さらに何れの場合もパラジウムの流出は起きず、触媒の回収、再使用が可能であることも示している。

以上、本論文は化合物ライブラリー構築のための新しい方法論として、新規高分子固定化反応剤を用いる固相上での炭素-炭素結合形成反応の開発、ならびにマイクロカプセル化法を用いる新規高分子固定化触媒の開発を行っており、これらの手法を用いれば、多数の化合物群をそれぞれ単品として純粋かつ大量に合成することが可能であることを示している。本論文は、有機合成化学、医薬品化学の分野に貢献するところ大であり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。