

# 審査の結果の要旨

氏名 鈴木 理 人

鈴木理人は「触媒的不斉シアノ化反応を用いるキラルアミン類合成法の開発」のタイトルで博士課程の研究をおこなった。その結果、二種類の Lewis 酸—Lewis 塩基多点認識複合不斉触媒 (BINOL と糖をそれぞれ母核とするもの) を用いて、ピリジンおよびケトイミンに対する新規触媒的不斉シアノ化反応の開発を行った。

## (1) ピリジン誘導体に対する触媒的不斉 Reissert 反応の開発

医薬品や生物活性天然物にはキラルピペリジン骨格を有するものが多数存在する。その合成法として、*N*-アシルピリジニウム中間体に対するシアノ基の触媒的不斉求核反応 (触媒的不斉 Reissert 反応) は有用性や汎用性の高い魅力的な方法論である。しかしながら、*N*-アシルピリジニウムは反応性が低くかつ反応点が複数存在する等の理由から、このような反応は前例がなかった。鈴木理人は、当研究室で確立された Lewis 酸—Lewis 塩基多点認識概念を基盤として新規不斉触媒の創製に取り組み、BINOL を母核として Lewis 塩基としてキラルスルホキッドを有する不斉配位子 **2** と Et<sub>2</sub>AlCl の 2 : 1 の混合比から調製した触媒 (**2**-Al) を用いる

ことで、ピリジン誘導体から高収率、高エナンチオ選択性、高レジオ選択性にて成績体を与える初めての触媒的不斉 Reissert 反応を開発した (Table 1)。例えば、基質の 3 位置換基としてジイソプロピルアミド、アシル化剤として FmocCl を用いることで、98%収率、レジオ選択性 50 : 1、96% ee という非常に高い選択性を得ることができた。一方で、ピリジン環上の 4 位の位置に Cl または Br を有する基質に対しては、ルイス塩基としてホスフィンスルフィドを有する **3** と Et<sub>2</sub>AlCl の 1 : 1 の混合比から調製した触媒 (**3**-Al) を用いることで、高い収率、レジオおよびエナンチオ選択性にて目的とする成績体を得ることができた。**2**-Al、**3**-Al いずれの触媒においても、アルミニウムが Lewis 酸としてアシルピリジニウムを活性化すると同時に、スルホキッドあるいはホスフィンスルフィドが Lewis 塩基として求核剤 TMSCN を活性化する dual activation 機構で反応が進行していることを支持する実験結果が得られている。

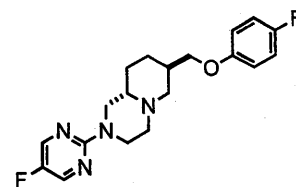
本反応の有用性を実証すべく、これを鍵工程としたドパミンレセプターサブタイプ選択的アンタゴニスト CP-293,019 の形式触媒的不斉合成ルートの確立を行った。また、本反応における ESI-MS を用いた予備的な触媒構造研究を行った。その結果、アルミニウムとリガンドの 2 : 3 complex が高いレジオおよびエナンチオ選択性を与える本反応の触媒活性種であると推定するに至っている。

Table 1. Catalytic Enantioselective Reissert Reaction of Pyridine Derivatives

chiral ligands = or

entry	substrate	ligand	R' (R'OCOCI)	yield (%)	ee (%)	5/6
1 <sup>a</sup>	R = NMe <sub>2</sub> , X = H	2	Me	98	91	50/1
2 <sup>a</sup>	R = N <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> , X = H	2	fluorenylmethyl	98	96	50/1
3 <sup>b</sup>	R = N <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> , X = Cl	3	neopentyl	92	91	12/1
4 <sup>b</sup>	R = N <sup>i</sup> Pr <sub>2</sub> , X = Br	3	neopentyl	89	86	8/1

<sup>a</sup> 5 mol % Et<sub>2</sub>AlCl was used. <sup>b</sup> 10 mol % Et<sub>2</sub>AlCl was used.



CP-293,019  
(dopamine D4 receptor antagonist;  
treatment of schizophrenia)

## (2) ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応

ケトイミンの触媒的不斉

Strecker 反応 (シアノ化) 生成

物から誘導されるキラル  $\alpha, \alpha$ -

2 置換アミノ酸は、様々な生

物活性物質 (酵素阻害剤等)

や機能性材料 (配座固定型ポリ

ペプチド等) のキラルビル

ディングブロックとして重要

な位置を占めている。広範囲

のケトイミンに適用できる触

媒的不斉 Strecker 反応の開発は

有機合成化学上極めて重要な

テーマである。当研究室では、

既に D-グルコースから誘導さ

れるキラルリガンド **7** と、

Gd(O<sup>t</sup>Pr)<sub>3</sub> の 2 : 1 の混合比から

調製される不斉触媒を用いた

ケトイミンに対する触媒的不

斉 Strecker 反応を報告してい

た。基質適用範囲の拡張を図

るため、従来の条件では低エ

ナンチオ選択性にとどまってい

た複素環を含むケトイミン

を基質として検討した。その

結果、反応系に 2,6-ジメチル

フェノールをプロトン源として

添加することにより触媒回転

効率、不斉収率、基質一般性

が飛躍的に向上することを見出

した。この最適条件を用いると、

わずか 1 mol % という低触媒

量で芳香族、複素環、脂肪族、

環状、 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトイミン

を  $\alpha$ -アミドニトリルへと高収率かつ

高エナンチオ選択性で変換でき

た (Table 2)。本反応は、

現在知られているもっとも基質

一般性の高いケトイミンに対す

る触媒的不斉 Strecker 反応

である。アミドニトリル **9** は

酸加水分解によりアミノ酸およ

び各種誘導体への変換が容易に

可能であり、本法により様々な

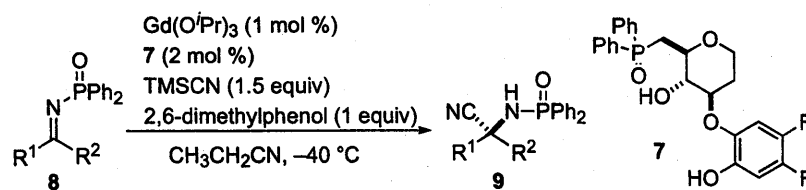
非天然 2 置換  $\alpha$ -アミノ酸の

合成が可能となった。本反応の

有用性を実証する為、アルド

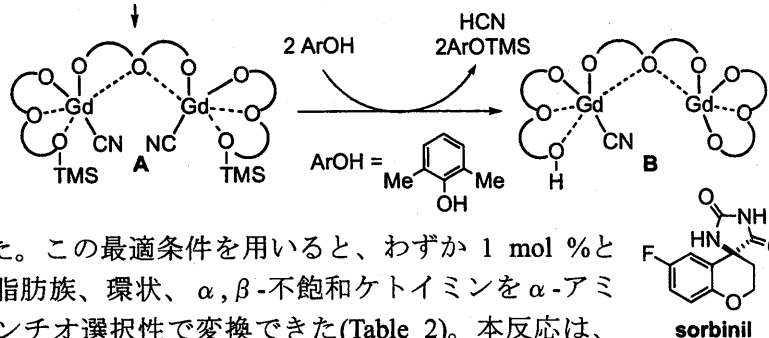
ース還元酵素阻害剤 sorbinil

Table 2. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines



entry	substrate	time (h)	yield (%)	ee (%)	
1		R = H ( <b>8a</b> )	30	94	92 (S)
2		R = Cl ( <b>8b</b> )	13	93	95
3		R = Me ( <b>8c</b> )	38	89	87 (S)
4		<b>8d</b>	43	73	90
5		<b>8e</b>	38	93	96 (S)
6		<b>8f</b>	16	90	95
7		<b>8g</b>	22	92	92 (S)

Gd(O<sup>t</sup>Pr)<sub>3</sub> + ligand + TMSCN



が飛躍的に向上することを見出した。この最適条件を用いると、わずか 1 mol % という低触媒量で芳香族、複素環、脂肪族、環状、 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトイミンを  $\alpha$ -アミドニトリルへと高収率かつ高エナンチオ選択性で変換できた (Table 2)。本反応は、現在知られているもっとも基質一般性の高いケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応である。アミドニトリル **9** は酸加水分解によりアミノ酸および各種誘導体への変換が容易に可能であり、本法により様々な非天然 2 置換  $\alpha$ -アミノ酸の合成が可能となった。本反応の有用性を実証する為、アルドース還元酵素阻害剤 sorbinil の効率的触媒的不斉合成ルートを確認した。なお共同研究者によりプロトン源 2,6-ジメチルフェノールは、Gd(O<sup>t</sup>Pr)<sub>3</sub>、不斉配位子と TMSCN から生じた 2 つのシリルエテルをもつ 2 : 3 complex **A** を、より活性が高く、より高いエナンチオ選択性を与えるプロトン含有触媒 **B** へと構造を変化させていることが ESI-MS を用いた実験から示された。

本知見をもとに、安価な HCN を当量のシアニド源およびプロトン源とし TMSCN を触媒量用いるアトムエコノミーに優れた反応が構築されている。本反応系では、触媒活性が劇的に向上し、触媒量を 0.1 mol % まで下げることが可能であった。

以上の成果は有機合成化学における重要な知見であり、博士 (薬学) の授与に相当するものと考えられる。