

審査の結果の要旨

氏名 野上 弘之

野上弘之は「数種の不斉触媒反応に関する研究」と題し、以下の研究をおこなった。

1. 触媒的不斉シアノシリル化反応におけるプロトン源添加の重要性について

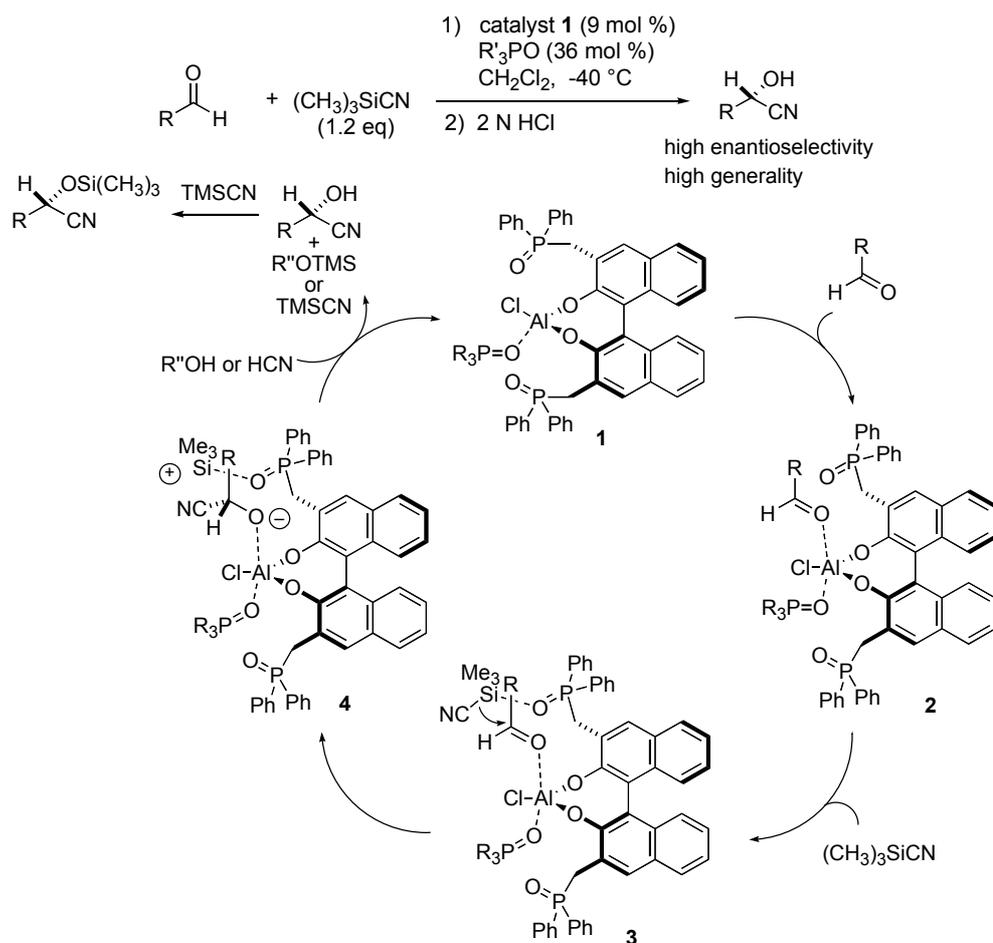
本研究室で開発した Lewis 酸-Lewis 塩基多点認識不斉触媒 **1** によるアルデヒドのシアノシリル化反応のスケールアップ検討をおこなった。本反応は医薬合成における重要キラルビルディングブロックを与える極めて有用性の高い反応である。検討の結果、反応の進行に触媒量のプロトン源(アルコールやHCN)の添加が不可欠であることを見いだした。最適条件下、5~10 gのスケールでも、典型的な芳香族アルデヒドと脂肪族アルデヒドに対して高エナンチオ選択的な反応(>92% ee)が進行

することを確認した。

プロトン源は、アルデヒドに対して

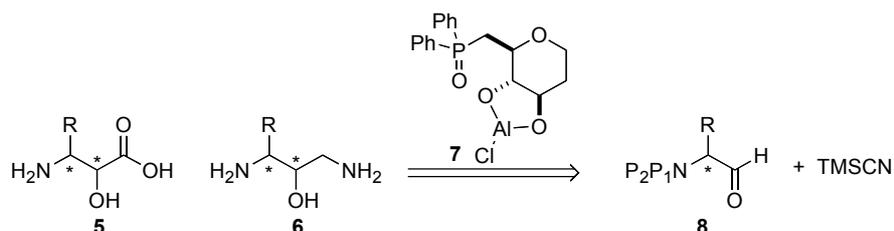
TMSCN が求核攻撃して生成するシアノヒドリンアルコキシドの触媒からの解離を促進し(**4**から**1**の触媒再生ステップを促進)、高エナンチオ選択的な触媒サイクルを円滑に進行させているものと考えている。

本知見をもとに β_3 -アドレナリン受容体アゴニストの共通キラルビルディングブロックのグラムスケール合成に成功した。さらに、大量合成への展開を指向して、不斉配位子のリサイクル法を確立した。



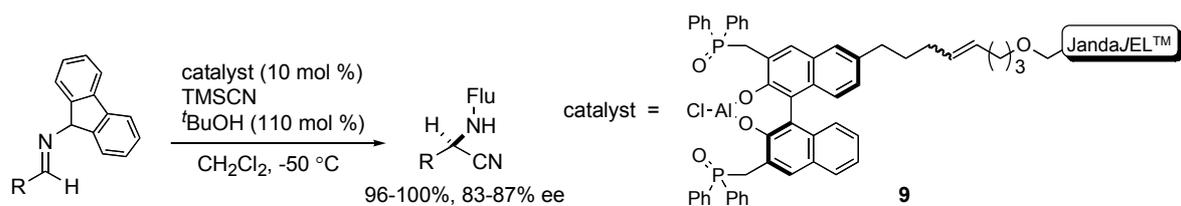
2. アミノアルデヒドに対する触媒的不斉シアノシリル化反応の開発

光学活性β-アミノ-α-ヒドロキシ酸類 **5** やβ-アミノ-α-ヒドロキシアミン類 **6** 誘導体には、様々な生物活性作用がある。これらの重要キラルビルディングブロックを、当研究室で開発された糖由来の Lewis 酸-Lewis 塩基不斉触媒 **7** を用いたアルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化反応で効率的に合成する方法を開発した。すなわち、各種アミノ酸から常法によって合成できるアミノアルデヒド **8** に対する触媒的不斉シアノシリル化反応を鍵工程とする方法である。本方法論を用いて、HIV プロテアーゼ阻害剤 Amprenavir および Atazanavir 合成中間体、抗癌剤 Bestatin 合成中間体の合成法を確立した。



3. ポリマー担持不斉触媒の開発と触媒的不斉 Strecker 反応への展開

当研究室で開発した Lewis 酸-Lewis 塩基不斉触媒 **1** を JandaJEL に担持して、アルミニウムを保持したまま活性な状態でろ過のみで数回のリサイクルが可能で、ポリマー担持不斉触媒 **9** を開発した。本触媒をアルドイミンの触媒的不斉 Strecker 反応に展開したところ、液相反応にはやや劣るものの、高いエナンチオ選択性で生成物を得ることに成功した。触媒リサイクルの検討の結果、反応性とエナンチオ選択性は序々に低下するものの、5回まで高いエナンチオ選択性と反応性を保ってリサイクル可能であることを明らかにした。生成物は天然及び非天然光学活性アミノ酸に容易に誘導できた。



以上の業績は、薬学分野における有機合成化学の進歩に有意に貢献するものであり、薬学(博士)の授与に値するものと考えられる。