

審査の結果の要旨

氏名 中村嘉孝

現代有機合成化学において、光学活性含窒素化合物を効率よく得る不斉合成法の開発は、最も重要な研究課題の一つである。なかでも、イミン類を求電子剤とする触媒的不斉求核付加反応は、炭素-炭素結合生成と同時に不斉点の絶対立体配置を制御し、かつ極少量の不斉源から多量の光学活性化合物を得ることができるため、最も理想的な合成法と言える。本論文はその開発に取り組み、特に、標的化合物への変換が容易な窒素上置換基を有するイミンを求電子剤とする新しい触媒的不斉反応の開発を行った結果について述べている。

まず第一章では、キラル銅(II)触媒を用いる α -イミノエステルの不斉 Mannich 型反応について述べている。*N*-アシル- α -アミノ酸骨格を有する生理活性物質は数多く存在し、これらの中には、医薬や生命科学研究のツールとして広く用いられているものも多い。例えば、(1*R*,3*R*)-HPA-12 は、最近、当研究室と国立感染症研究所花田らとの共同研究により見いだされたスフィンゴミエリン生合成特異的阻害剤であり、その作用機序は、セラミドの小胞体からゴルジ体への細胞内輸送を特異的に阻害するという非常に興味深いものである。そこで本論文では、HPA-12 の基本骨格でもある *N*-アシル- α -アミノ酸誘導体の効率的合成法の開発を目指して検討を行い、銅(II)トリフラートと 1,2-ジフェニルエチレンジアミン誘導体からなる錯体が、極めて興味深い触媒活性を有することを見いだしている。この触媒 10 mol%存在下、種々のケイ素エノラートとの Mannich 型反応を検討し、高収率かつ高いエナンチオ選択性をもって対応する付加体が得られることを明らかにし、これにより、窒素上置換基の変換を必要としない、極めて効率的な *N*-アシル- α -アミノ酸誘導体の合成が可能であることを示している。

さらに、ケイ素エノラートの代わりにアルキルビニルエーテルを求核剤とする不斉 Mannich 型反応を開発している。アルキルビニルエーテルは、一般に安価に調製でき、調製時に強塩基や HMPA 等の添加剤を必要としないため、実用性の面でより魅力的な求核剤である。本論文では、種々のアルキルビニルエーテルを用いてもケイ素エノラートを用いた場合と同様に、速やかに反応が進行し、酸処理後、良好な収率、高いエナンチオ選択性をもって対応する付加体が得られることを見だし、アルキルビニルエーテルを求核剤とする初めての触媒的不斉 Mannich 型反応を達成している。

また、種々の α -置換ケトンあるいはチオエステル由来のケイ素エノラートを求核剤とする不斉 Mannich 型反応が、高収率、高い *syn* 選択性及びエナンチオ選択性をもって進行することも明らかにしている。本手法は、有用なビルディングブロックであり、生化学的研究のツールとしても広く用いられている光学活性 β -置換- α -アミノ酸誘導体の合成法として有用である。

さらに、本論文では、反応機構に関する研究も行い、NMR 実験や反応中間体の単離により、この反応が形式的に[4+2]環化付加反応を経由して進行している可能性を示している。また、Cu(II)-キラルジアミン触媒の X 線結晶構造解析、PM3 分子軌道計算、IR 実験の結果から、本触媒が *N*-アシルイミノエステルと活性な錯体を形成する際には、歪んだ四配位構造をとり、*N*-アシルイミノエステルのアミド酸素原子とジアミン配位子のアミン水素原子が水素結合を形成した興味深い錯体構造をとっている可能性も明らかにしている。

続いて第二章では、不斉 Mannich 型反応を用いる HPA-12 の立体選択的合成と構造活性相関について述べている。第一章で開発した不斉 Mannich 型反応の生成物を高 *anti* 選択的に還元することにより、セラミド輸送阻害剤(1*R*,3*R*)-HPA-12 を極めて効率的に合成できることを明らかにし、さらに、この合成法を活用して種々の HPA-12 誘導体を合成し、構造活性相関に関する興味深い知見を得ている。すなわち、アミドのアルキル鎖長は炭素数 13 が最も活性が高く(HPA-13)、炭素数 10 以下あるいは 16 以上では阻害活性が著しく低下すること、二つの水酸基の内、どちらかをメチル基で保護すると阻害活性が著しく低下することから、どちらの水酸基も活性発現に重要な役割を担っていること、セラミドと同様の位置(C-2 位)に水酸基をもう一つ導入すると、阻害活性が低下することを明らかにしている。

第三章では、脱保護容易な窒素上置換基を有する α -イミノエステルの不斉 Mannich 型反応の開発を行っている。すなわち、より汎用性の高い α -アミノ酸誘導体の効率的合成法の開発を指向して、脱保護容易なカルバメート型保護基を有する α -イミノエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応を開発している。銅触媒の配位子として、*o*-メトキシベンジル基を有するキラルジアミン誘導体を用いることにより、種々のケイ素エノラート、アルキルビニルエーテルを求核剤とする Mannich 型反応が、高収率、高いエナンチオ選択性をもって進行することを見いだしている。本反応では、*t*-ブトキシカルボニル(Boc)基のみならず、*N*-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基や *N*-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等、種々のカルバメート型保護基が窒素上置換基として適用可能であることを明らかにしている。また、本反応を活用することにより、kynurenine 3-hydroxylase 選択的阻害剤である *m*-NBA

及び FCE28833 の効率的な不斉合成法を開発し、これにより、本反応が種々の光学活性フリー α -アミノ酸誘導体の合成に有効な手法であることを実証している。

最後に第四章では、キラル銅(II)触媒を用いる α -イミノエステルの不斉アリル化反応について述べている。イミン類の触媒的不斉アリル化反応は、Mannich 型反応と同様、光学活性含窒素化合物を合成する上で最も効率的な手法の一つであるが、これまでその成功例は限られていた。本論文では、高活性な β -チオアリルシランを求核剤として用いることにより、*N*-アシルイミノエステルの触媒的不斉アリル化反応が、良好な収率、高いエナンチオ選択性をもって進行することを見いだしている。本反応は、種々の *N*-アシルイミノエステルのみならず、脱保護容易な *N*-Boc-イミノエステルや α -イミノホスホン酸エステルの不斉アリル化反応においても、良好なエナンチオ選択性が得られることを明らかにしている。さらに、 β -チオアリルシランの特異な反応性に注目し、グリオキシレートとの反応を検討し、通常得られる「櫻井-細見反応」生成物ではなく、「カルボニル-エン反応」生成物が主生成物として得られることを明らかにしている。また、Cu(I)-ジイミン触媒を用いることにより、この「カルボニル-エン反応」が高いエナンチオ選択性、完全な *E* 選択性をもって進行することを示している。アリルシランを求核剤とする反応において、シリル基ではなく α 位の水素がカルボニル酸素に移動し、エン反応型の生成物を高選択的に与える反応は報告例が非常に少なく、本論文の結果は極めて興味深いものと言える。

以上、本論文は、「アシル基」あるいは脱保護容易な「カルバメート型保護基」を窒素上置換基とする、新規な α -イミノエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応及びアリル化反応を達成している。また、これらの新規触媒的不斉反応が、種々の生理活性 α -アミノ酸誘導体の合成に適用できることを示し、合成化学的にも非常に有用性が高いことを明らかにしている。さらに、HPA-12 誘導体の構造活性相関研究を通じて、本手法が生体機能の解明にも有効なツールとなることを示している。したがって本論文は、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、よって博士（薬学）の学位に値するものと判定した。