

審査の結果の要旨

氏名 船橋 憲

船橋憲は、「炭素-炭素結合生成反応による不斉四置換炭素の新規触媒的構築法の開発」と題して、大きく以下の2つのトピックを柱とした研究をおこなった。

1. 1位置換イソキノリン類の触媒的不斉 Reissert 反応の開発と応用

当研究室で開発した Lewis 酸-Lewis 塩基不斉触媒 **1** を用いたキノリンに対する Reissert 反応を展開させて、1位置換イソキノリン類を基質とした不斉四置換炭素構築型の触媒的 Reissert 反応の創製をおこなった。

触媒的不斉四置換炭素構築を達成するために、**1** の触媒活性を向上させる必要があった。

船橋は、**1** のナフチル環上に電子吸引性のハロゲンを組み込むことによって金属の Lewis 酸性の向上を試みた。その結果、6,6'位に臭素を導入した不斉配位子が従来の無置換の配位子に比較して有意に優れていることを見出した。さらに金属の対イオンをトリフラートとすることで、最適な不斉触媒 **2** を見出した。**2** を用いることで、基質一般性の高い1位置換イソキノリン類に対する触媒的不斉 Reissert 反応の開発に世界で初めて成功した。

Lewis 塩基性を持たないコントロール不斉触媒を用いた反応結果等から、本反応はアルミニウムが Lewis 酸として基質のアシルイソキノリニウムを活性化すると同時に、ホスフィンオキシドが Lewis 塩基として求核剤 TMSCN を活性化する dual activation 機構で進行していることが示唆された (Figure 1)。

本反応を鍵工程として、Merck 社によ

Table 1. Catalytic Asymmetric Reissert Reaction to 1-Substituted Isoquinolines

entry	substrate	catalyst 2 Z	temp (°C)	yield (%)	ee (%)
1	(Me)	OTf	-60	88	89
2	(Et)	OTf	-60	98	88
3	(CH ₂ Ph)	OTf	-60	95	92
4	(CH ₂ OCH ₃)	OTf	-60	84	73
5	(CH=CH ₂)	OTf	-60	80	84
6	((E)-CH=CHCH ₃)	OTf	-60	88	87
7	(Ph)	OTf	-40	95	95
8	(Ph)	OTf	-50	88	95
9	(o-Br-C ₆ H ₄)	OTf	-40	62	95
10	(o-Br-C ₆ H ₄)	OTf	-40	59	93
11		Cl	-60	94	94

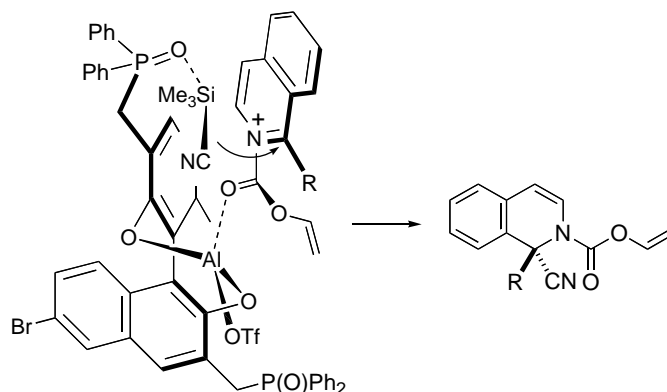
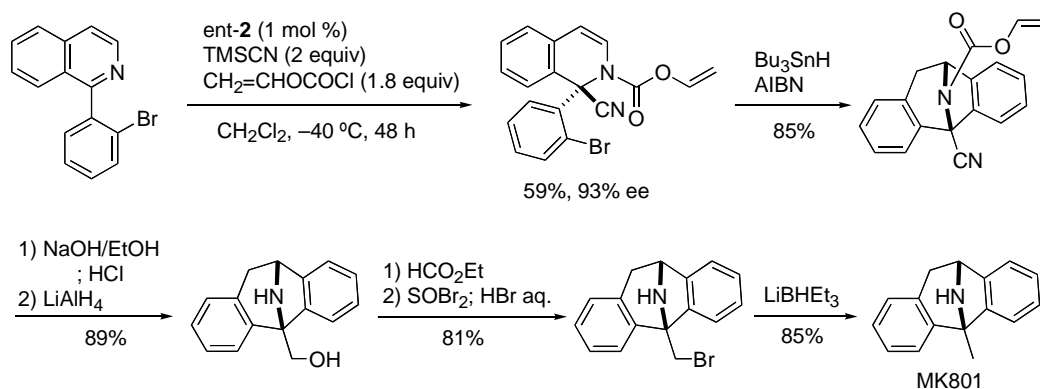


Figure 1. Proposed Transition State Model

り開発された強力なNMDAレセプター阻害剤であるMK801の初の触媒的不斉合成を達成した (Scheme 1)。MK801 合成のための基質である 1-アリールイソキノリンに対する触媒的不斉 Reissert 反応は、触媒量 1 mol % で進行し、生成物が 59% 収率、93% ee で得られた。これをラジカル環化反応条件に付すことで、4 環性化合物へと導き、その後シアノ基を還元的にメチル基へと変換することで、効率的に MK801 が合成できた。



Scheme 1. Catalytic Asymmetric Synthesis of MK801

2. α -ケトエステルに対するジメチル亜鉛の触媒的不斉付加反応の開発触媒的不斉四置換炭素構築反応の適用範囲を拡張することを目指し、船橋はケトンに対する触媒的不斉アルキル化反応を計画した。求核剤として有機亜鉛を用いて様々な検討をおこなった結果、シスヒドロキシプロリノール誘導体 **3** が α -ケトエステルに対するジメチル亜鉛の触媒的不斉付加反応において優れたエナンチオ選択性を発現することを見いだした (Table 2)。高いエナンチオ選択性には、触媒量の *i*-PrOH の添加とジメチル亜鉛の低速滴下が必須であった。

Table 2. Catalytic Enantioselective Addition of Me_2Zn to α -Ketoesters

entry	substrate	3 (X mol %)	yield (%)	ee (%)
1	R = Ph	10	95	92
2	R = Ph	10	70	85
3	R = <i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	10	89	85
4	R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	10	42	92
5	R =	10	77	80
6	R =	10	91	96
7	R =	20	89	72
8	R = Ph-C≡C-	10	75	59
9	R =	20	82	76

は、触媒量の *i*-PrOH の添加とジメチル亜鉛の低速滴下が必須であった。non-linear effects の実験より、*i*-PrOH は触媒活性種であるキラル亜鉛アルコキシドの反応系内での会合を解く働きをしているものと考えられた。

以上の業績は、医薬品の合成化学の分野に有意に貢献するものと考えられ、博士 (薬学) の授与に値するものと考えられる。