

審査の結果の要旨

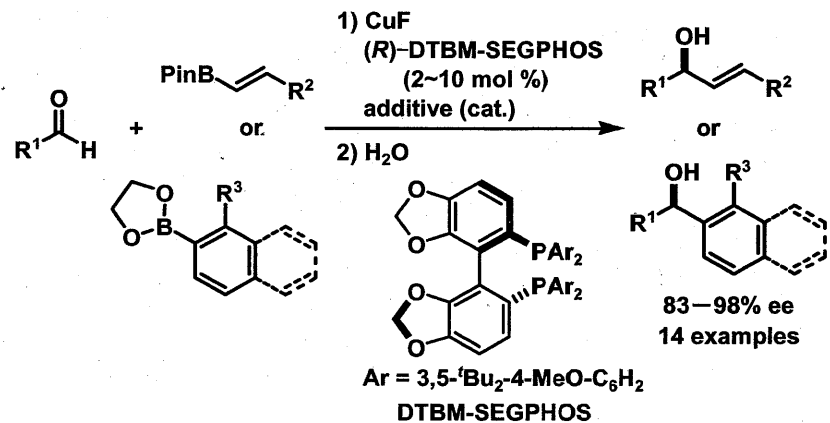
氏名 富田 大介

富田は、「CuF 触媒を用いた新規触媒的不斉付加反応の開発および SM-130686 合成研究への応用」と題して、以下の研究をおこなった。

1) 有機ホウ素を用いたアルデヒドに対する触媒的不斉アルケニル化及びアリール化反応
フッ化銅 -

DTBM-SEGPHOS 錯体触媒を用いた、アルデヒドに対する有機ホウ素の触媒的不斉付加反応を開発した (Scheme 1)。ホウ素試薬の低反応性を解決するため様々な検討を行った結果、フッ素添加剤を適切に選択することによって顕著

Scheme 1. Catalytic Asymmetric Alkenyl- and Aryl-Boration of Aldehydes

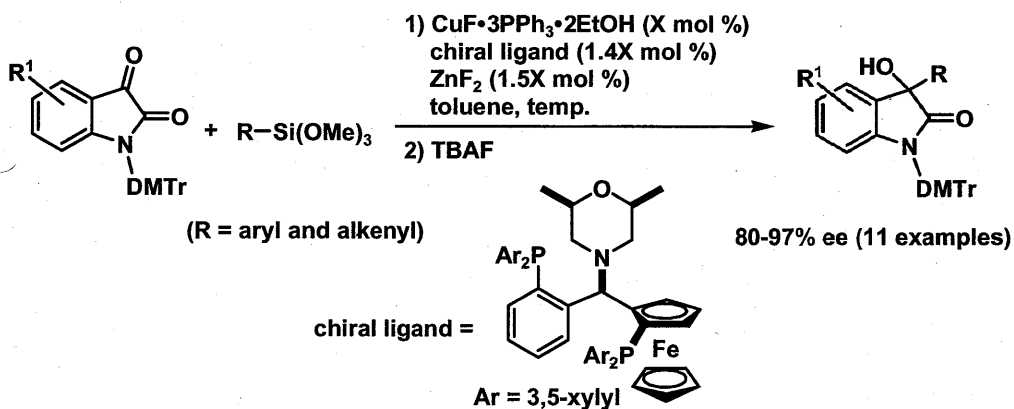


な反応性の向上が見られた。反応機構解析から、銅触媒が金属交換により求核剤を活性化し、活性な有機銅が実際の求核剤として働いていることを見出した。

2) 成長ホルモン促進剤(SM-130686)の触媒的不斉合成研究

開発した反応の実践的展開として、成長ホルモン分泌促進剤として期待されている大日本住友製薬の SM-130686 の不斉合成研究に取り組んだ。SM-130686 は、非ペプチド型の化合物である点と経口投与による薬剤の体内導入が可能である点で画期的であり、従来の合成法においては、光学活性体を光学分割により単離していた。

Scheme 2. Catalytic Enantioselective Arylation and Alkenylation of Isatins



2-1. イサチンに対する新規触媒的不斉アルケニル化およびアリール化反応の開発

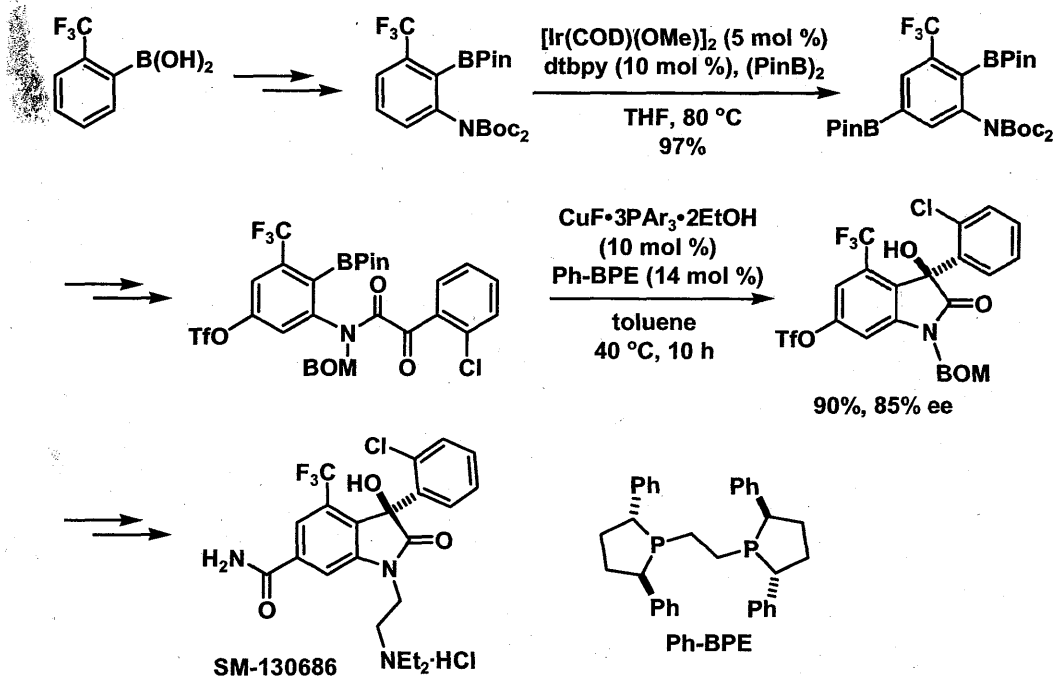
最初にイサチンを基質として条件検討を行ったその結果、バイトアングルの大きさを意

識し Taniaphos を基本の型として独自に設計した新規リガンドを用い、触媒量の ZnF_2 を添加剤として用いることで、鍵となる不斉四置換炭素を高収率、高エナンチオ選択性にて一般性高く構築することに成功した (Scheme 2)。

2-2. 触媒的分子内不斉反応を鍵工程として用いた合成ルートの確立

しかしながら分子間反応では SM-130686 の母核を満足のいく効率で合成できなかった。そこで SM-130686 へと合成展開可能な反応として、新規触媒的不斉分子内反応の開発にも取り組んだ。分子内反応では、基質の分子量が大きく蒸留精製が困難なためシリカゲルで分解の起こりやすいケイ素反応剤を用いることは困難である。それに対し、ホウ素反応剤はカラム精製に安定なため本分子内反応では、ホウ素反応剤を用いることとした。分子内反応の開発において、再度リガンドの検討を行ったところ Ph-BPE リガンドを用いることで、収率、エナンチオ選択性共に良好な結果を得ることに成功した。すなわち、容易に入手可能な 2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を出発原料とし、Hartwig-Miyaura 等によって開発された Ir 触媒を用いたホウ素化反応を鍵反応として用いることで、芳香環へ四つの置換基を位置選択的に導入することに成功した。不斉四置換炭素の構築は Cu-Ph-BPE 触媒を用いる事で、良好な収率、エナンチオ選択性で進行した。その後、官能基変換を行い既存の合成ルートの収率を大幅に向上する結果にて世界初の SM-130686 の不斉合成に成功した (Scheme 3)。本触媒的不斉分子内反応によって構築されるオキシインドール骨格は生物活性分子の母核としてしばしば見られることから、開発した方法論は様々な医薬リードの合成に有用であると考えられる。

Scheme 3. Catalytic Enantioselective Synthesis of SM-130686



以上の業績は、医薬リードの効率合成に大きく貢献するものであり、博士 (薬学) の学位授与に値するものと考えられる。