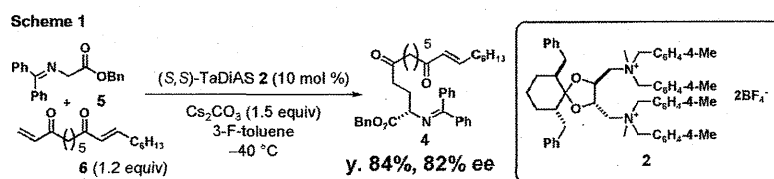


不斉触媒は安価な原料から光学活性な化合物を合成するうえで高い潜在能力を持っており、効率的に不斉炭素を構築できる手段の一つである。三原久史は博士課程研究において、不斉触媒の持つ力量を生かし、(+)-cylindricine C および(-)-lepadiformine の触媒的不斉全合成、HIV プロテアーゼ阻害剤 GRL-06579A の触媒的収束合成を達成した。また、触媒的不斉多成分連結型反応を志向する新規 Schiff 塩基複核錯体の開発を行いアルデヒドに対するイソシアニドの触媒的不斉付加反応への適用を行った。

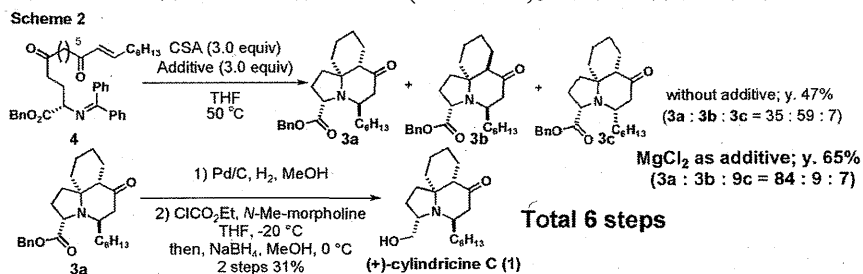
1) (+)-cylindricine C および(-)-lepadiformine の触媒的不斉全合成

三原久史は(+)-cylindricine C および(-)-lepadiformine の効率的な全合成を目指し検討を開始した。ビニルケトン **6** に対し **5** の不斉マイケル反応を行い収率 84%, 82%



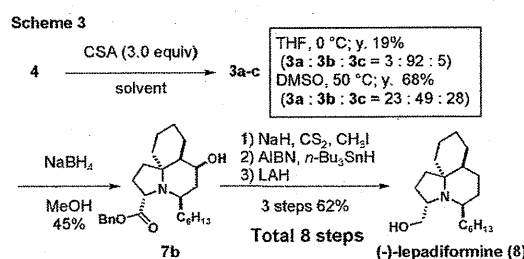
ee で環化前駆体 **4** を得ることに成功した(Scheme 1)。次に短工程化の鍵となるタンデム型環化反応により、三環性化合物の合成を行った。種々条件検討の結果、添加剤として MgCl_2 を用いることで、収率 65% で **3a** を高立体選択的に得ることに成功した(Scheme 2)。最後に官能基変換、再結晶を行うことで光学的に

純粋な(+)-**1** を得ることに成功した。以上の合成法は安価なピメリン酸より合計 6 工程で(+)-**1** を合成可能であり従来の合成法(9



~14 工程)と比較し最短工程数であり、より効率的な合成法ということができる。

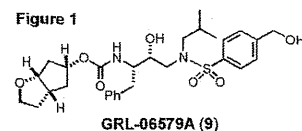
続いて三原久史は類似の構造を持つ(-)-**8** の合成に着手した。**8** は **1** と立体の異なる三環性骨格を基本骨格としており、先に述べたタンデム型環化反応の選択性を逆転させることを計画、実行し、収率 68% で **3** を得た。続いて官能基変換を行い、(-)-**8** を **8** 工程にて合成を達成している(Scheme 3)。



2) HIV プロテアーゼ阻害剤 GRL-06579A の触媒的収束合成

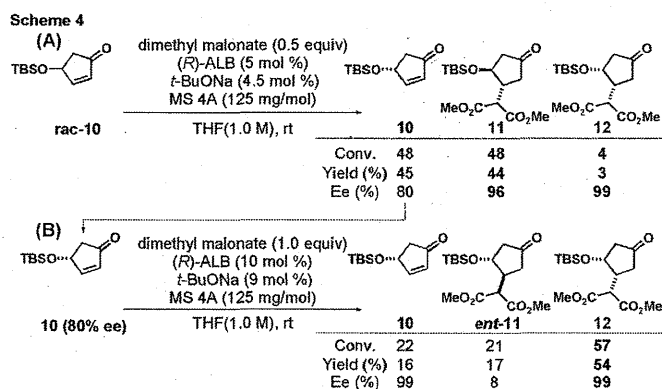
GRL-06579A(**9**)は HIV プロテアーゼ阻害作用を持ち、多剤耐性 HIV にも強力な活性を維持する有力な医薬品リード化合物であり高い注目を集めている(Figure 1)。この化合物中には、特異なキラル二環性複素環

が存在する。三原久史は当研究室で開発された多機能複合金属触媒を用いることで安価な原料を用いた効率的な **9** の合成を目指し、研究に着手した。二環性化合物の不斉炭素を構築するべく(R)-ALB を用いたエノン **10** のマイケル反応による触媒的速度論分割法の条件検討を行った。種々



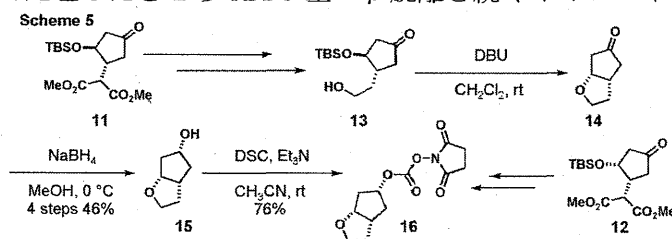
条件検討から、目的の **11** を化学収率 44%、不斉収率 96% ee で得ることに成功し、同時に 80% ee で **10** が回収出来た。また興味深いことにわずか 4%ではあるがジメチルマロネートが *cis* 付加した **12** が不斉収率 99% ee で得られた

(Scheme 4-A)。次に回収した 80% ee の原料 **10** に対して 10 mol %の(*R*)-ALB、9 mol %の *t*-BuONa 存在下 1.0 当量のジメチルマロネートを加えることで最大化学収率 54%、不斉収率 99% ee にて **12** が得られた(Scheme 4-B)。また再度原料 **10** を回収したところ、その不斉収率は 99% ee であった。得られた **11** に対し官能基変換を行



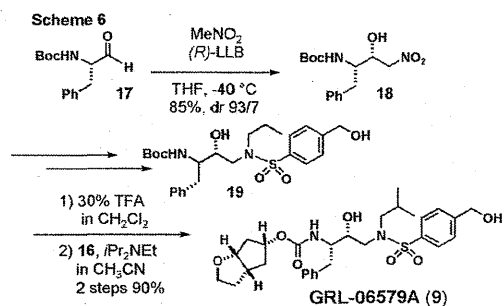
い環化前駆体 **13** へと導いた。**13** を DBU で処理したところ TBSO 基の β 脱離と続くオキシマイケル

反応が進行し、ワンポットで二環性化合物 **14** を得ることに成功した。またその後還元、縮合を行うことにより二環性化合物 **16** を合成した(Scheme 5)。また同様の官能基変換を行い、*cis* 体 **12** から



中間体 **16** を合成した。続いて B 部の合成に着手した。

キラルアルデヒド **17** に対して 5 mol %の(*R*)-LLB 存在下、ニトロメタンを加え-40 $^\circ\text{C}$ で反応を行うことで望みの立体を有する **18** を 93:7 の比率で得ることが出来た。**18** に対しさらなる官能基変換を行い、アミノアルコール部位 **19** を合成した。最後に合成した **19** の Boc 基を除去し、二環性化合物 **16** を縮合させることにより

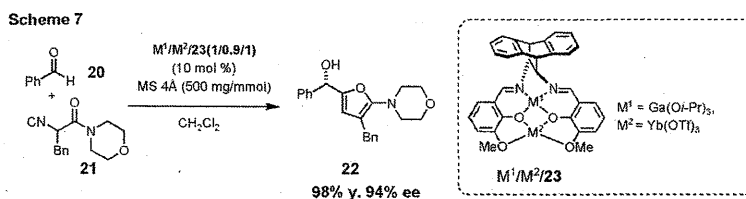


GRL-06579A(**9**)の合成を達成した(Scheme 6)。

3) 触媒的不斉多成分連結型反応を志向する新規 Schiff 塩基複核錯体の開発

三原久史は、触媒的不斉多成分連結型反応を志向した新規 Schiff 塩基複核錯体の開発研究を行った。本研究を行うにあたり、初めに α -イソシアノアセタミド **21** のアルデヒド **20** に対する付加反応を検討した。本反応は Zhu らによって報告されているものの、その選択性および基質一般性に課題を残している。本反応には、ルイス酸-ルイス酸複合金属触媒を用いる

ことで反応性および選択性の改善が出来るのではないかと考察し、新規にリガンド **23** を設計し検討を行い、反応性及び選択性の大幅な向上が確認できた(Scheme 7)。



以上の結果は、創薬化学研究に対し重要な貢献を与えるのみならず、基礎化学研究の観点からも重要な貢献をすると考え、博士(薬学)に十分相当する研究結果と判断した。