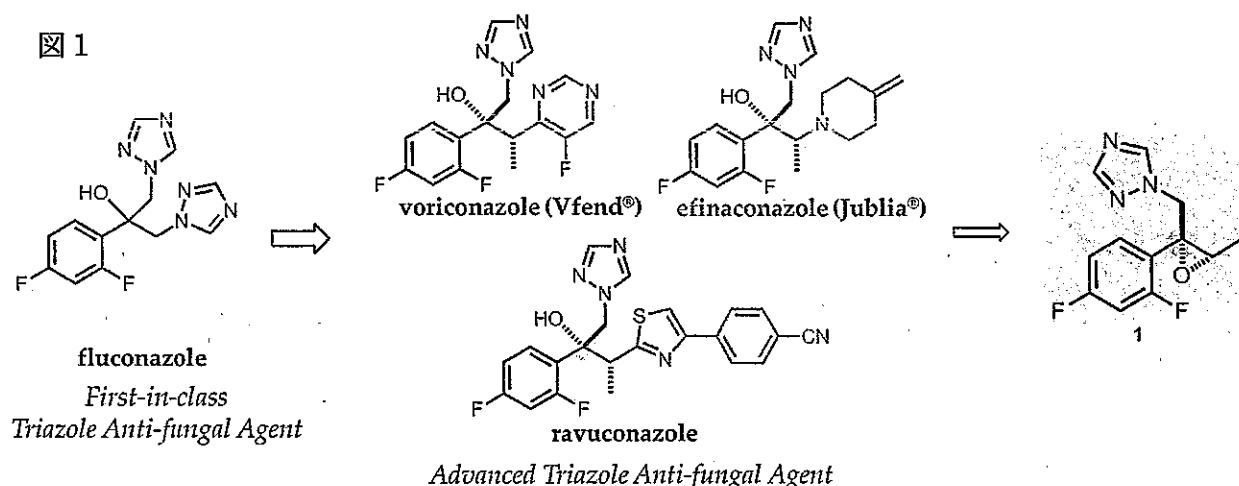


田村圭司は、「抗真菌剤および1,2-ジアミンの触媒的不斉合成に関する研究」というタイトルで、希土類金属と銅の不斉触媒の開発をおこなった。

トリアゾール系抗真菌剤は、ハイリスクな急性アスペルギルス症だけではなく、爪白癬といった日常に潜む真菌症に対しても広く用いられている重要な薬剤である。First in class のフルコナゾールは、アスペルギルス属に対する抗真菌活性が乏しいこと、及びフルコナゾール耐性カンジダ属が確認されたことから、次世代抗真菌剤の研究開発が行われてきた。これらの構造的特徴は、4置換不斉炭素を新たに有することが挙げられる。既存の合成法に従い、田村はエポキシド **1** をこれらの次世代抗真菌剤の共通キラル合成中間体と設定し、その触媒的不斉合成法の開発を行った (図1)。



既報に基づき、 α -クロロケトン **2** の触媒的不斉シアノシリル化は3モル%の不斉配位子 **4**、2モル%の $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$ 存在下、プロピオニトリル中 -30°C にて TMS シアニドを作用させることで達成でき、望む立体化学を有するシアノヒドリン **3** を高収率、かつ 80% ee にて得た (図2)。粗生成物に対して DIBAL 還元を行い、アルデヒド **5** へと導いた。アルデヒド **5** に対し、 MeMgBr を作用させ、 NaOH で反応を停止し、順次トリアゾールと TBAB を加え 55°C に加熱することで1ポットにてジオール **10** を合成した。ジアステレオマーをシリカゲルカラムで分離し、再結晶を2回繰り返すことで、光学的に純粋なジオール **10** を得た。得られたジオール **10** に対して、位置選択的なメシル

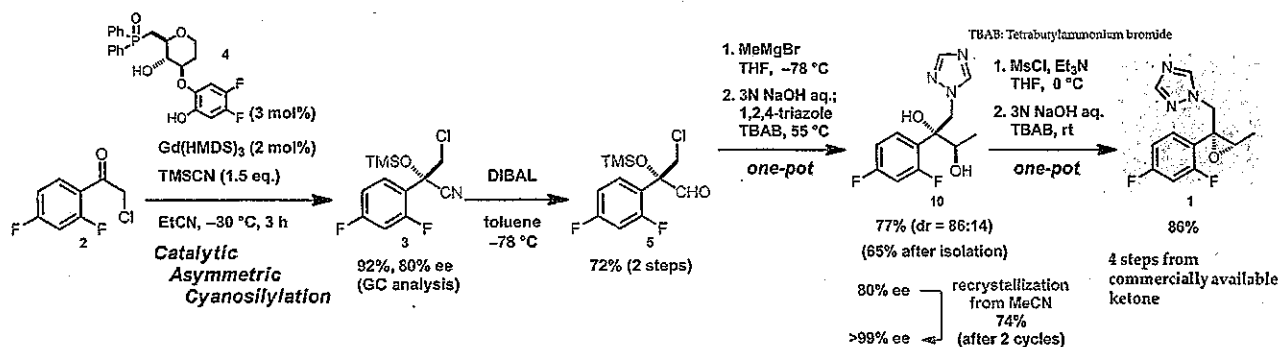


図2. 共通中間体 **1** の触媒的不斉合成

化と分子内エポキシ化を1ポットにて行うことで鍵中間体のエポキシド **1** を入手容易な原料から4工程にて合成した。その後、文献条件を参考にラボコナゾール及びエフィナコナゾールの合成を行った。一方で、ボリコナゾールは **1** から合成できなかったため、アルデヒド **5** に対する対応するピリミジンのリチウム塩の付加と2級アルコールの酸化、Wittig 反応、ジイミド還元などを経て合成した (図3)。

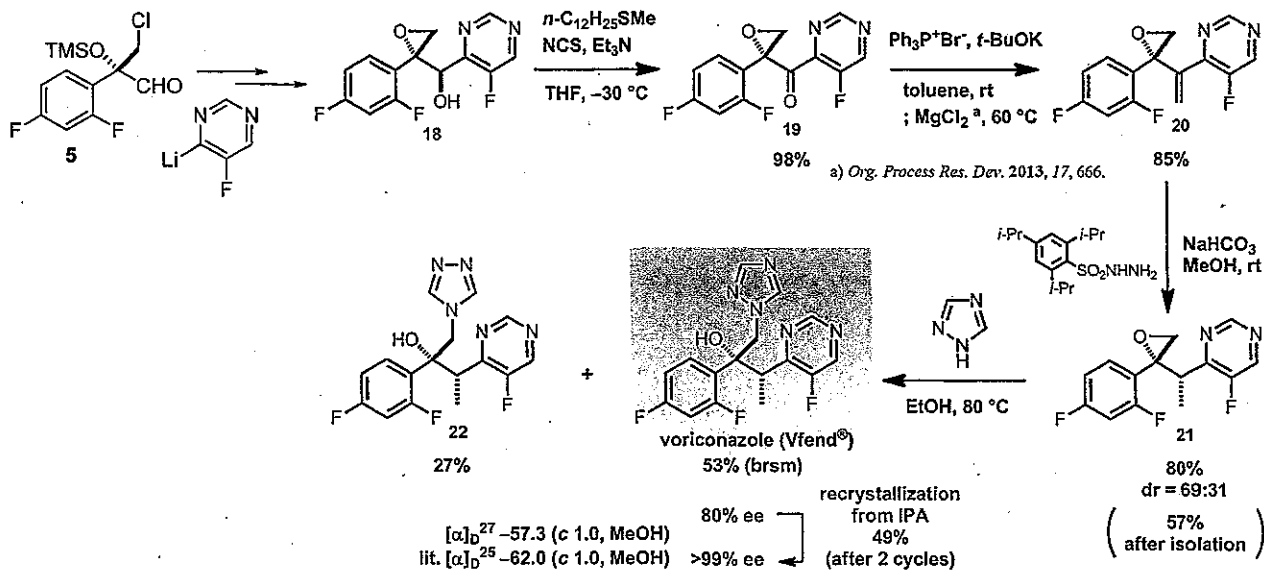


図3. ボリコナゾールの不斉合成

1,2-ジアミンの触媒的不斉合成の研究では、アルデヒド由来のイミン **28** に対するベンジルイソシアニド **30** の不斉付加反応を検討した。最適化の結果、メシチル銅と Ph-Taniaphos の錯体が低いジアステレオ選択性ながら中程度のエナンチオ選択性で目的物を与えることを見いだした (図4)。生成物から2工程で、合成化学上有用な1,2-ジアリールエチレンジアミンに導くことができた。

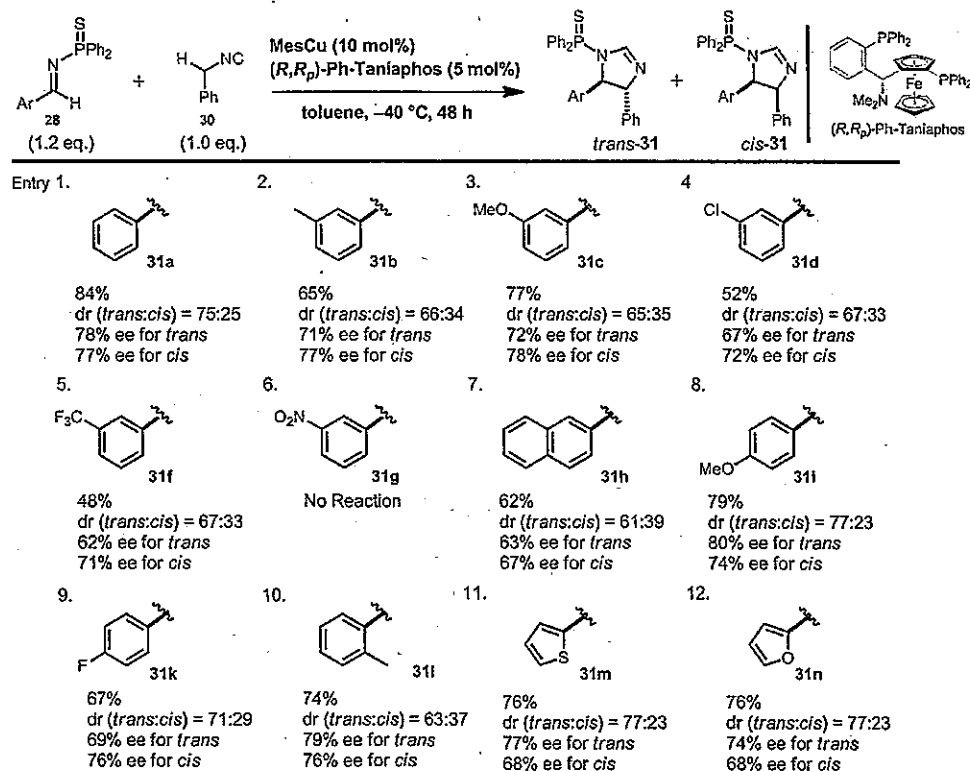


図4. 銅触媒によるイミンに対するベンジルイソシアニドの不斉付加反応

以上の業績は、医薬化学における顕著な貢献になりうるものと評価され、博士 (薬科学) の授与に値するものと判断した。