

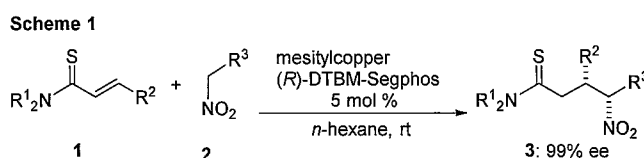
## 審査の結果の要旨

氏名 小川 貴徳

小川は、「 $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応および *anti*-選択的なニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬 Anacetrapib の触媒的不斉合成に関する研究」というタイトルで、以下の3種類の不斉触媒反応の開発を行った。

(1) ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応

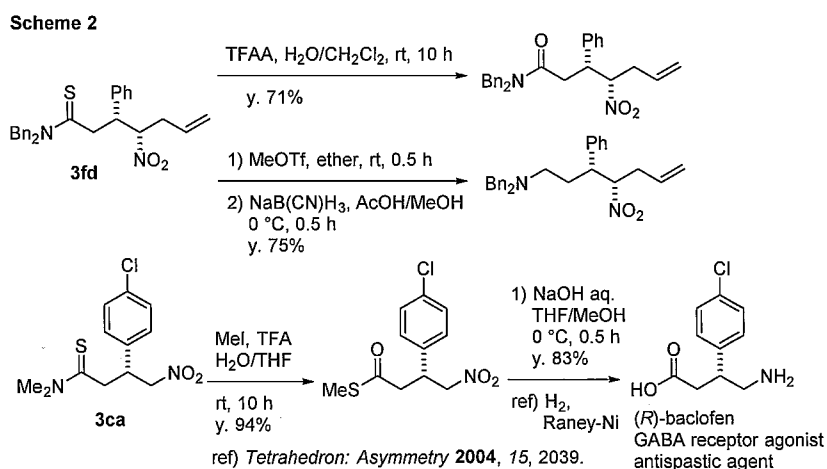
ニトロアルカンの $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への触媒的不斉共役付加反応は、その報告例の多くが求電子性の高い $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンあるいはアルデヒドを求電子剤として用いて



おり、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体を求電子剤に用いた例は、その求電子性の低さから非常に限られていた。小川は、ソフトな Lewis 塩基性を有する $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **1** をカルボン酸と等酸化状態にある求電子剤として利用し、ソフトな Lewis 酸による $\beta$ 位の求電子性上昇を期待し、ニトロアルカンの触媒的不斉共役付加反応を検討した。ニトロメタンの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉付加反応では、5 mol %の触媒量で1時間後に反応が完結し、チオアミドの $\beta$ 位置換基の電子的性質によらず、99% ee と高いエナンチオ選択性で目的の生成物を与えた。また、ニトロエタンを用いた反応において、高い収率およびエナンチオ選択性および中程度の *syn* 選択性が得られた。1-ニトロプロパン **2c** や 4-ニトロ-1-ブテン **2d** はより高いジアステレオ選択性を示した。その他、様々な基質の組み合わせで高い選択性が得られた (Scheme 1)。

生成物のチオアミド部位の種々の官能基変換も行っている

(Scheme 2)。付加体 **3fd** は含水ジクロロメタン中、無水トリフルオロ酢酸処理することでアミドに変換できた。また、メチルトリフラートによる S-メチル化、それに続く酸性条件下でのヒドリド還元によりジベンジルアミンが得られた。また、付加生成物 **3ca** の

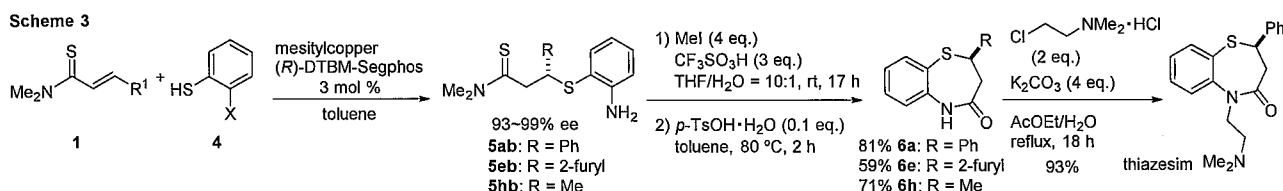


チオアミド部位を含水 THF 中 MeI およびトリフルオロ酢酸で処理することによりチオエステルへと変換した。このチオエステルを加水分解することで対応するカルボン酸が得られ、さらに1工程で抗痙縮薬である GABA<sub>B</sub> 受容体アゴニスト(*R*)-baclofen へと変換可能であった。

(2) チオール類の $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミドへの触媒的不斉共役付加反応と 1,5-benzothiazepine 骨格を有する化合物の合成

求核種の適用拡大を目指しチオールの $\alpha,\beta$ -不飽和チオアミド **1** への不斉共役付加反応の検討を行った。メシチル銅、(*R*)-DTBM-Segphos からなる触媒系により2位に種々の置換基をもつチオフェノールにおいて付加体 **5** が高収率、高エナンチオ選択性で得られた (Scheme 3)。 $\beta$ 位にアリール基やヘテロアリール基を有するチオアミドの場合、高いエナンチオ選択性が得られ、 $\beta$ 位がアルキル置

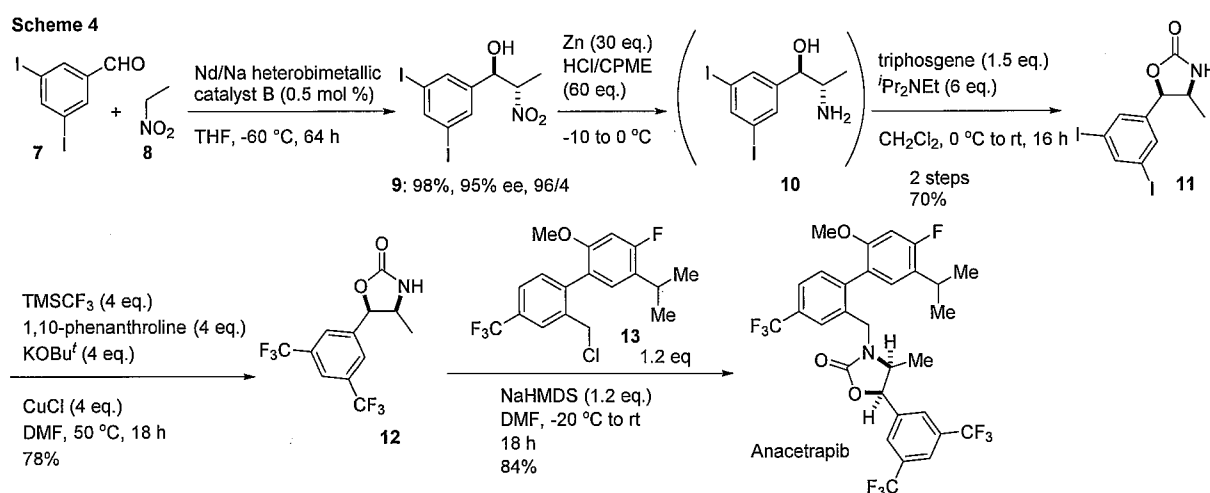
換基の場合、反応性の向上とともにエナンチオ選択性が低下したが、より低温での反応によりその選択性が向上した。1 gスケールでも同様に反応は進行した。反応終了後に*n*-ヘキサンを加え生成物を晶析させることで、分液を伴う後処理をすることなくろ過により簡便に単離することができた。生成物の光学純度は>99% eeまで向上した。生成物**5**は2工程で1,5-ベンゾチアゼピ-4-ノン骨格**6**へ簡便に誘導可能であり、本反応を用いて抗うつ剤であるthiazesimを合成した。



### (3) *anti*-選択的なニトロアルドール反応を利用した高脂血症治療候補薬 Anacetrapib の触媒的不斉合成

ヘテロバイメタリック Nd/Na 不均一系触媒(触媒 A)による *anti*-選択的な触媒的不斉ニトロアルドール反応は、高い *anti*-選択性およびエナンチオ選択性でニトロアルドール付加体を与える。本触媒を多層カーボンナノチューブ(MWNT)中に封じ込めた新規な不斉触媒(触媒 B)を新たに開発した。触媒 B(MWNT 触媒)は、触媒 A より高い効率を示し、1~0.5 mol %の触媒量でも反応が完結した。本触媒は、反応後に単純なる過操作のみで触媒が回収できる。6回の再利用をした場合もその触媒活性を保持し、1回目と同等の *anti*-選択性、エナンチオ選択性を与えた。触媒 B (MWNT 触媒)の電子顕微鏡による分析の結果、カーボンナノチューブの繊維状の網目構造の中に、触媒 A よりも小さなクラスターが生成していることが明らかとなった。その結果、触媒 B 内の活性部位の表面積が増加し高い触媒活性が発現したと考えられる。

本反応の生成物 **9** のニトロ基を還元しオキサゾリジノン **11** へと変換後、CF<sub>3</sub> 基を導入し合成中間体 **12** を得た。本中間体と既知ピアリールユニット **13** を縮合し、Merck 社により開発中の高脂血症治療候補薬 Anacetrapib を合成した (Scheme 4)。



以上の業績は、創薬の基盤となる不斉触媒分野の進展に有意に貢献するものと評価され、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。