

ヤマシタ マサユキ

氏名(本籍)	山下 真之 (兵庫県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	論博第42号
学位授与年月日	平成28年9月1日
学位授与の条件	学位規程第3条第2項該当者
学位論文の題名	不斉水素化反応のプロセス研究への応用
論文審査委員	主査 教授 和田 昭盛 副査 教授 中山 尋量 副査 教授 小林 典裕 副査 准教授 上田 昌史

論文内容の要旨

緒言

著者は、実験室レベルの小スケール実験に用いられるのみであった触媒的不斉合成反応を医薬品の製造に適用すべく、1990年代より研究を行ってきた。さらに、医薬品開発においては、その開発段階(創薬、非臨床試験、臨床試験、申請、承認、販売)ごとに必要とされる量の光学異性体を、高い純度にて迅速に製造することが求められていることから、体系立てて製造手法を確立することが急務であった。このため著者は、製造量、純度、コスト、製造スピードの優先度を判断しつつ、レトロシンセシスを基本として基質をデザインし、それらに対する的確な光学異性体の調製法、すなわち光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィー、ジアステレオマー塩、酵素を用いる光学分割や、触媒的不斉合成反応を適用すること、さらにはそれぞれの光学異性体の調製法について、最適化のためのスクリーニングを検討することで、目的とする光学異性体を医薬品の開発段階に合わせて効率的に得るための手法を確立すべく努めてきた。

その結果、適切な基質構造をデザインすることにより、不斉水素化反応が光学活性医薬品の製造に活用できることを明らかにすることができた。

第1章 (S)-N-[(2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2*H*-インデノ[5,4-*b*]フラン-8-イル)エチル)プロピオナミド **1** の不斉合成研究¹⁾

化合物 **1** は睡眠障害治療薬として開発が進められていた選択的メラトニン MT₁/MT₂ レセプターアゴニストであり、3環性骨格のベンジル位に不斉中心を有する光学異性体である²⁾。光学異性体を効率的に合成するには、基質のデザインと手法の多様さが重要であることから、化合物 **1** を得る手法として、そのレトロシンセシス解析から、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有する3環性または2環性エン(アシル)アミド、さらには3環性アリルアミンを基質とした不斉水素化反応(Figure 1, Method 1)、酵素またはジアステレオマー塩法を用いるラセミ体の1級アミンの光学分割(Figure 1, Method 2)³⁾、ならびに、光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィーとSMB(Simulated Moving Bed Chromatography、疑似移動床法)技術とを組み合わせたラセミ体の化合物 **1** の光学分割(Figure 1, Method 3)を立案した。光学分割法においてもスケールアップ検討に値する結果は得られたが、アトムエコノミーに優れ、最も経済的かつ実用的

な手法として着目していた不斉水素化反応に注力することとした。

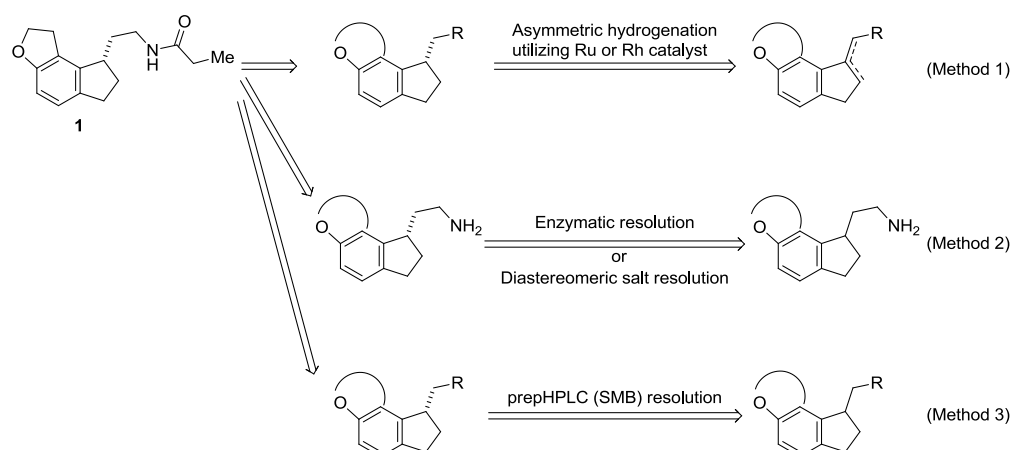


Figure 1. Retrosynthesis of compound **1**.

i) 3 環性エンアシルアミドに対する不斉水素化反応^{1a)}

野依らが開発したジホスフィン配位子 **BINAP** が登場して以来、強力かつ立体認識能が高い配位子の開発が続けられている⁴⁾。著者は、これらの洗練された配位子の中でも *l*-メントールの生産において使用されている Ru-BINAP 触媒に着目し、化合物 **1** の不斉合成において最も直接的な基質と考えられる 3 環性エンアシルアミド **2a-2e** の不斉水素化反応を検討した。しかしながら、収率ならびに立体選択率ともに満足の行く結果は得られなかった (Table 1)。

Table 1. Asymmetric hydrogenation of allylic acylamides^a

Entry	R	Product	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	Et (2a)	1	42	37
2	H (2b)	3b	12	18
3	<i>n</i> -Pr (2c)	3c	32	35
4	<i>n</i> -Bu (2d)	3d	18	23
5	OBz (2e) ^c	3e	Racemic	29

Binap : Ar=C₆H₅

^aReaction conducted with 10 mol% Ru(OAc)₂(binap) at 50°C for 6 h under 10 MPa of H₂. ^bDetermined by HPLC analysis with chiral stationary phases. [Et₂NH₂]⁺[Ru₂Cl₃(binap)₂]⁻ was used.

Ru-BINAP 触媒を用いる不斉水素化反応においては、基質の不飽和結合と電子供与ヘテロ原子が同時にルテニウム原子に配位して構成される金属錯体を經由して反応が進行すると考えられている⁴⁾。このメカニズムが化合物 **2a-2e** の不斉水素化反応にも適用できると考え (Figure 2, [A])、3 環性エンカルボキサミド体 (Figure 2, [B])、かさ高いと考えられた基質の C1' メチレン部位を排除した 2 環性エンアシルアミド体

(Figure 2, [C]) を不斉水素化反応の基質としてデザインした。

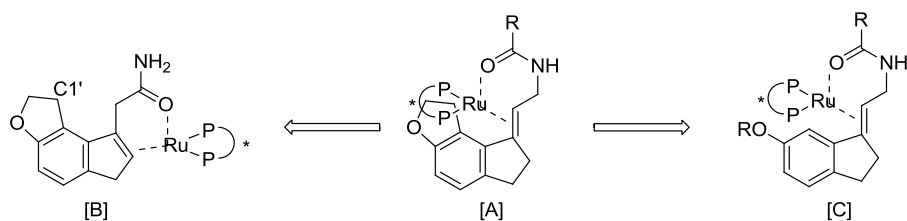
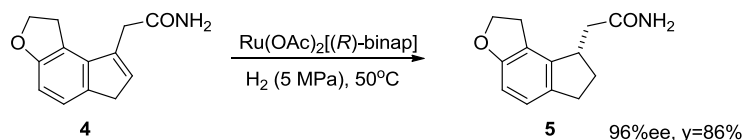


Figure 2. Hypothesis of coordination structure of substrate and catalyst.

ii) 3 環性エンカルボキサミド体に対する不斉水素化反応^{1a)}

3 環性エンカルボキサミド体 **4** の不斉水素化反応を検討したところ、3-オキソブタノンなどの不斉水素化反応に対して有効な二核錯体である $[\text{Et}_2\text{NH}_2]^+[\text{Ru}_2\text{Cl}_5(\text{binap})_2]^-$ は 98% ee を与えたものの低収率 (20%) であった。収率を改善すべく反応温度を 70°C としたが、効果は見られなかった。一方、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-binap}]$ を用いた場合は、立体選択率 96%、収率 86%となった。本反応は高収率かつ立体選択的に進行することが判明したが、化合物 **4** は不斉水素化反応に用いることが可能な溶媒 (メタノール、エタノールなど) に対する溶解度が低いために、スケールアップ反応には適さないと判断し、精査の対象としなかった (Scheme 1)。



Scheme 1. Asymmetric hydrogenation of carboxamide.

iii) 2 環性エンアシルアミド体に対する不斉水素化反応^{1a)}

2 環性エンアシルアミド体 **6a-6d**²⁾ を調製し、不斉水素化反応を検討した。その結果、化合物 **6a-6c** において不斉水素化反応は速やかに進行し、81 ~ 95%と非常に高い立体選択率ならびに収率 82 ~ 98%で化合物 **7a-7c** が得られた (Table 2, Entry 1, 2 and 3)。

Table 2. Asymmetric hydrogenation of allylic acylamines^a

Entry	R ¹	R ²	Product	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	Me	Et	7a	95	98
2	Et	Et	7b	95	88
3	Me	Me	7c	81	82
4	Me	CF ₃	7d	22	16

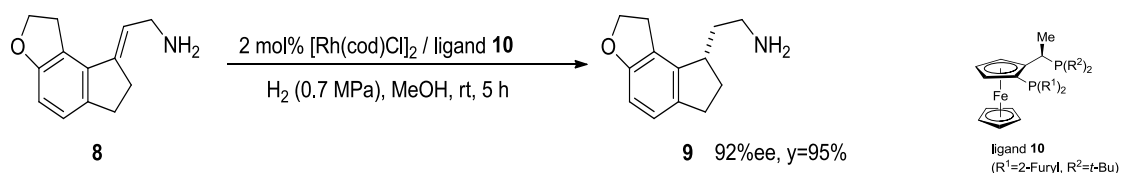
^aReaction conducted with 10 mol% $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{binap})$ for 6 h under H_2 (9-10 MPa). ^bDetermined by HPLC analysis with chiral stationary phases.

当該反応を工業的製造に展開するためには、有効性ならびに堅牢性を実証することが求められる。そこで、

20 L のオートクレーブを用いて 700 g スケールにて化合物 **6a** の不斉水素化反応を行った。実用性を考慮して、触媒量を 1 mol% とし、反応速度を保つために反応温度を 70°C とした。その結果、水素化反応は 1 時間にて速やかに進行し、93% ee、収率 99% にて目的の化合物 **7a** を得ることに成功した。化合物 **7a** はラセミ化することなく光学的に純粋な化合物 **1** に導くことができたが²⁾、合成経路の長さが課題として残った。

iv) 3 環性アリルアミンに対する不斉水素化反応^{1b)}

野依らによって開発された BINAP が 1980 年に登場して以降、様々なジホスフィン配位子が開発され続けている⁴⁾。著者は、触媒の構造を大きく変化させることで、かさ高いと考えられる 3 環性骨格を有する基質においても不斉水素化反応が可能になるのではないかと考え、Josiphos 配位子に着目した。また、3 環性骨格を有する基質としては、3 環性アリルアミン **8**⁵⁾ をデザインした。高い立体選択率ならびに収率にて化合物 **8** の不斉水素化反応が可能となれば誘導体合成が容易となり、非常に有用である。触媒的不斉水素化反応を検討した結果、0.7 MPa、室温という温和な条件にて反応が進行することを見出した。次に、様々な置換基を有する Josiphos 配位子をスクリーニングしたところ、置換基 R¹ に 2-Furyl 基を有する配位子 **10** が立体選択率に劇的な改善をもたらし、92% ee を与えた (Scheme 2)。得られた化合物 **9** は常法によりアシル化して容易に化合物 **1** に導くことができた。



Scheme 2. Asymmetric hydrogenation of allylamine.

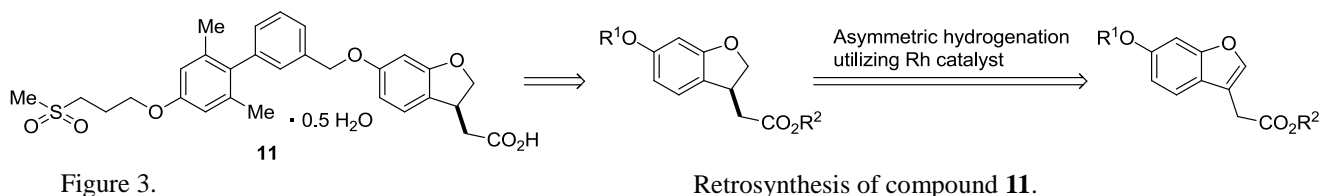
以上、最も実用的な手法として着目していた不斉水素化反応に注力し、2 環性エンアシルアミド体を基質とする反応において、Ru-BINAP 触媒が有効であることを見出し、大量スケールでの製造にも成功した。得られた光学異性体はその後の構造変換にてラセミ化することなく化合物 **1** に導くことができ、工業的製造への道筋をつけた。さらに、3 環性エンカルボキサミド体を基質とする手法についても、Ru-BINAP 触媒にて立体選択的かつ高収率で反応が進行すること、3 環性アリルアミン体を基質とする手法については、Rh-Josiphos 触媒を用いることで 0.7 MPa という低水素圧下にて、立体選択的かつ高収率で反応が進行することを見出した。

第 2 章 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **11** の不斉合成研究⁶⁾

化合物 **11** は糖尿病治療薬として開発が進められていた GPR40 アゴニストであり、2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格に不斉中心を有する⁷⁾。この様な構造を有する医薬品としては選択的カッパオピオイドレセプターアゴニスト、サブタイプ選択的 PPAR α アゴニストなどが知られており、光学活性な 2,3-ジヒドロベンゾフランを合成するための様々な手法が開発されている。

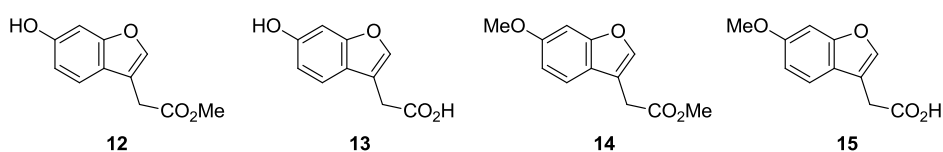
しかしながら、最も直接的な不斉合成法と考えられるベンゾフラン類の不斉水素化反応においては、多くの場合に過酷な反応条件が必要とされ、特に官能基を有する化合物ではほとんど成功例が知られていない。

著者は、適切な基質をデザインし、発展を続ける不斉触媒をスクリーニングすることで、官能基を有するベンゾフランなどのヘテロ環化合物の不斉水素化反応が可能と考えた (Figure 3)。



官能基を有するベンゾフランに対する不斉水素化反応

不斉水素化反応の基質としては、Figure 3 にて示した 2,3-ジヒドロベンゾフラン化合物を製造することを第一選択肢とした。触媒との配位に関与しうる置換基 R^1 と側鎖の置換基 R^2 (Figure 3) が反応性ならびに選択性に影響することを期待し、4 つの基質 **12-15** をデザインし、不斉水素化反応を検討した (Figure 4)。



その結果、カルボン酸体 **13** の不斉水素化反応において、Et-FerroTane 配位子 **16** が最も高い立体選択率、91% ee を与え、収率も 88% と触媒スクリーニングの結果としては満足の行くものであった。

ロジウム触媒を用いるカルボン酸化合物の不斉水素化反応において、カルボン酸ではなくナトリウム塩が基質として優れているとの報告例がある⁸⁾。著者の反応においても塩基の存在が必須であったが、カウンターカチオンならびにカルボキシレート部の配位能は反応性、立体選択性に影響を与えないこと、ならびに塩基の当量数は基質に対して 0.1 から 0.5 で充分であることが明らかとなった (Table 3, Entry 1, 2 and 3)。また、25 g スケールにて化合物 **17** の製造に成功し、当該反応の堅牢性を示すことができた (Table 3, Entry 3)。得られた化合物 **17** はラセミ化することなく化合物 **11** に導くことができた⁷⁾。

Table 3. Asymmetric hydrogenation of compound **13** with various bases^a

Entry	Base (eq. to 13)	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	NaOMe (0.1 eq.)	90	95
2	NaOMe (0.5 eq.)	91	98
3 ^c	NaOMe (0.5 eq.)	90	100
4	NaOMe (1.0 eq.)	91	65
5	<i>t</i> -BuOK (0.5 eq.)	90	100
6	K ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	90	100
7	Cs ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	91	100
8	Li ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	91	100

16 Et-FerroTANE

^aReaction conducted on 0.20 or 0.50 mmol scale with 1 or 5 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD-H column), (*S,S*)-Et-FerroTANE affords (*S*)-configuration of **17**. ^cReaction conducted on 25 g scale with 1 mol% of catalyst.

以上、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有するベンゾフラン体を基質とした不斉水素化反応において、触媒スクリーニングの結果、Rh-Et-FerroTane 触媒が低水素圧下においても有効であることを見出し、大量スケールでの製造にも成功した。得られた光学異性体は、その後の構造変換にてラセミ化することなく化合物 **11** に導くことができた。

第3章 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **18** の不斉合成研究⁹⁾

化合物 **18** はうつ病治療薬として開発が進められていたトリプル取り込み阻害薬であり、特徴的な 2-フェニル-2-(ピペリジン-4-イル)エタノール骨格のベンジル位に不斉中心を有する光学異性体である¹⁰⁾。このような構造を有する化合物を立体選択的に合成する手法はほとんど知られておらず、著者は、化合物 **18** のレトロシンセシス解析から 3 つの基質をデザインし、それぞれの基質について適切な光学異性体の調製法を適用することにより、目的の化合物 **18** を合成する戦略を立案した。すなわち、酵素を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割 (Figure 5, Method 1)、速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応 (Figure 5, Method 2)、ジアステロマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割 (Figure 5, Method 3) である。

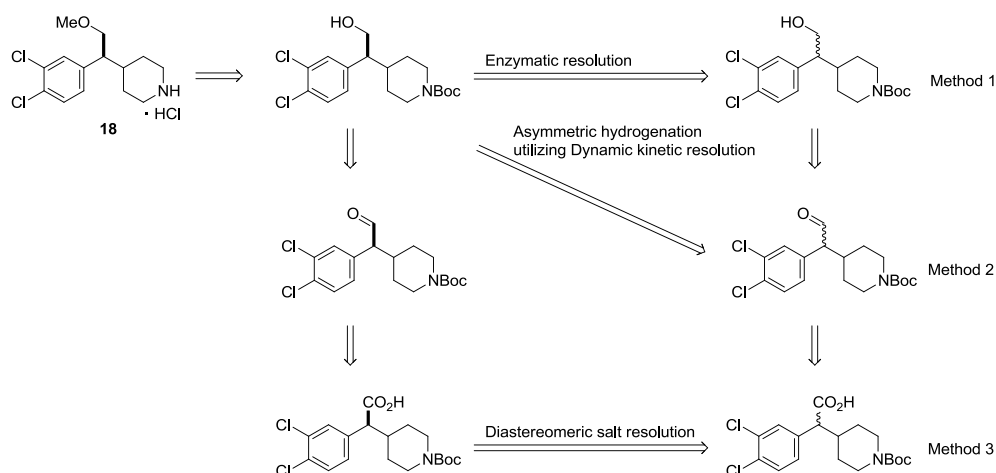
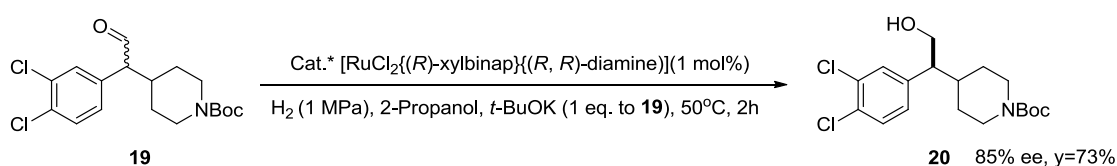


Figure 5. Retrosynthesis of compound **18**.

i) 速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応

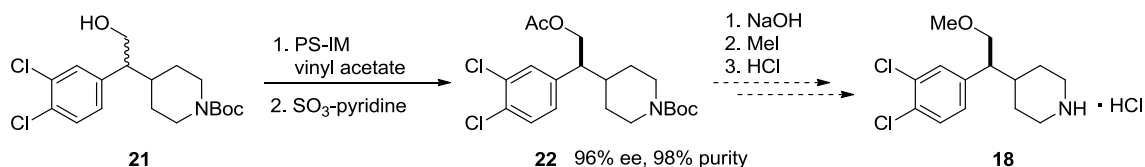
ケトンならびにイミン、さらには速度論的動的光学分割にも広く用いられている Ru-diphosphine-diamine 触媒を選択して、ラセミ体のアルデヒド体 **19** との反応を検討した。その結果、Xylbinap と DACH または DPEN の組み合わせが最も高い立体選択率と収率を与えることを見出した。さらに反応条件の最適化検討を行ったところ、 $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-xylbinap}\}\{(\text{R}, \text{R})\text{-dpem}\}]$ 触媒を用いた場合に、室温下、2 時間という温和な条件下において 85% ee、収率 68%にて反応が進行することを見出した。当該反応においては、*tert*-ブトキシドカリウムが必須であること、低水素圧下では立体選択率には変化はないものの収率が低下すること (80% ee, $y=17\%$)、50°C 程度であれば、室温下と反応の結果は同じであることが明らかとなったが (85% ee, $y=73\%$)、立体選択率と収率を実用的な製造レベルにまで改善するには更なる検討が必要であった (Scheme 3)。



Scheme 3. Asymmetric hydrogenation of compound **19**.

ii) 酵素を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割

著者は、ラセミ体の化合物 **21** をデザインし、酵素反応を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割を立案した。酵素ならびに溶媒スクリーニングの結果、酵素として *Pseudomonau* sp. 由来の PS-IM、溶媒としてジイソプロピルエーテル (IPE) を用いた場合に傑出した *E*-value、525 が得られることが分かった。さらに著者のグループでは、三酸化硫黄とピリジンを用いてアルコール体を硫酸エステルに変換することで水溶性物質とし、簡便な分液操作のみでエステル体との分離を可能にする技術を開発しており¹¹⁾、化合物 **22** も同様の手法で高い純度にて単離することに成功した。得られた化合物 **22** は下記の変換によって、化合物 **18** に導くことが可能である (Scheme 4)。

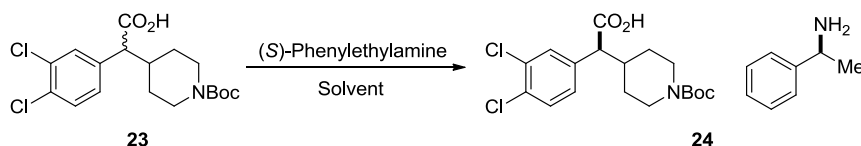


Scheme 4. Synthesis of **18** via enzymatic resolution.

iii) ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割

著者は、化合物 **18** のレトロシンセシス解析の結果、ラセミ体の化合物 **23** をデザインし、ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割を立案した。収率とコストの面から光学分割を魅力的なものとするために、様々な構造を有する 28 種類の塩基を光学分割剤として用い、スクリーニングを検討した結果、(+)-dehydroabiethyl amine (82% ee)、(*S*)-phenylethylamine (75% ee)、quinine (12% ee)、(*R*)-1-(*p*-tolyl)ethylamine (54% ee)、(*S*)-cyclohexylamine (26% ee)、(1*R*, 2*S*)-*cis*-2-benzylamino-cyclohexanemethanol (28% ee)、hydroquinine (22% ee) がジアステレオマー塩を与えた。これらの光学分割剤の中で、コストならびに入手の容易性、さらには基質の構造との相似性¹²⁾ から、(*S*)-phenylethylamine を選択し、光学分割の条件検討を行うこととした (Table 4)。

Table 4. Diastereomeric salt resolution of compound **23** with various solvents^a



Entry	Solvent	Volume (mL)	ee (%) ^b	Yield (%) ^b	Resolution efficiency ^c
1	CH ₃ CN	50	97	39	76
2	MeOH	5	93	41	76
3	EtOH	10	95	43	82
4	Acetone	15	37	68	50
5	5% H ₂ O/EtOH	5	96	33	63
6	EtOH/CH ₃ CN (1/1)	10	90	46	83
7	EtOH/CH ₃ CN (2/1)	15	98	40	78

^aReaction conducted on 1.0-g scale with 1.0 eq. of (*S*)-phenylethylamine at room temperature. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRACEL OJ-RH column). Yield of **24** based on a half amount of **23**. ^cResolution efficiency = enantiomeric excess (% ee) x yield (%) x 2/100.

その結果、高い立体選択率と収率を維持したまま、現実的な溶媒量にて化合物 **23** を光学分割するには、エタノールとアセトニトリルの混合溶媒を使用することが最も効果的であることが明らかとなった (Table 4, Entry 7)。以上のように見出されたジアステレオマー塩法を用いる光学分割の堅牢性を確認すべく、612 g スケールにて化合物 **23** の光学分割を行ったところ、再現性良く収率 41%、97% ee にて目的のジアステレオマー塩 **24** を取得することができ、さらに再結晶を施すことで、>99.9%まで鏡像体過剰率を高めることに成功した。得られた化合物 **24** は塩酸を用いる複分解、ボラン還元、メチル化、脱保護に続く塩化により、鏡像体過剰率を損なうことなく目的の化合物 **18** に導くことができた。

以上、それぞれの反応について適切なスクリーニングを検討し、速度論的動的光学分割を利用する不斉水素化反応においては、Ru-diphosphine-diamine 触媒が有効であることを見出した。また、酵素反応においては、*Pseudomonas* sp. 由来のリパーゼ PS-IM を用いて良好な結果を得た。さらに、安価かつ入手容易な (S)-フェニルエチルアミンを光学分割剤として、大量スケールに適用可能なジアステレオマー塩法を見出すことができた。

結語

以上のように著者は、様々な光学活性医薬品候補化合物の開発を通じ、これらを迅速かつ的確に製造するには、製造量、純度、コスト、製造スピードの優先度を判断しつつ、目的とする光学異性体のレトロシンセシスを通じて複数の基質をデザインし、それらに対して最適な光学異性体の調製法を適用すること、さらにそれぞれの光学異性体の調製法について、最適化のためのスクリーニングを検討することが重要であることを見出した。今後、光学活性医薬品候補化合物の開発スピードを向上させていくためには、様々な基質に対して適用可能な光学異性体の調製法ならびにスクリーニング法を開発、拡充していくこと、さらにはスクリーニングのスピードを向上させることが求められる。

文献

- (a) Yamano, T.; Yamashita, M.; Adachi, M.; Tanaka, M.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Ohkawa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 184; (b) Yamashita, M.; Yamano, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 100.
- (a) Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamaoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212; (b) Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222.
- (a) Tarui, N.; Nagano, Y.; Sakane, T.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Ohkawa, S.; Nakahama, K. *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *93*, 44; (b) Tarui, N.; Watanabe, H.; Fukatsu, K.; Ohkawa, S.; Nakahama, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2002**, *66*, 464.
- For reviews see: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1993; (b) Ojima, I. Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd. ed., Wiley-VCH: New York, 2000; (c) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon: Oxford, 1996; (d) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; (e) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.
- Imai, T.; Miura, T.; Kumobayashi, H.; Hara, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 140073*, **1999**; *Chem Abstr.* **1999**, *131*, 44725.
- Yamashita, M.; Negoro, N.; Yasuma, T.; Yamano, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 539.
- (a) Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 290; (b) Negoro, N.; Sasaki, S.; Ito, M.; Kitamura, S.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1538; (c) Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Morohashi, A.; Nonaka, M.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3960.

8. (a) Burk, M. J.; Bienewald, F.; Challenger, S.; Derrick, A.; Ramsden, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290.
9. Yamashita, M.; Taya, N.; Nishitani, M.; Oda, K.; Kawamoto, T.; Kimura, E.; Ishichi, Y.; Terauchi, J.; Yamano, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 935.
10. Ishichi, Y.; Kimura, E.; Honda, E.; Yoshikawa, M.; Nakahata, T.; Terao, Y.; Suzuki, A.; Kawai, T.; Arakawa, Y.; Ohta, H.; Kanzaki, N.; Nakagawa, H.; Terauchi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4600.
11. Yamano, T.; Kikumoto, F.; Yamamoto, S.; Miwa, K.; Kawada, M.; Ito, T.; Ikemoto, T.; Tomimatsu, K.; Mizuno, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 448.
12. (a) Kinbara, K.; Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Nohira, H.; Saigo, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1996**, 2615; (b) Saigo, K.; Kobayashi, Y. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 47; (c) Saigo, K.; Sakai, K. *Yuki gosei kagaku kyokaiishi* **2011**, *69*, 499.

論文審査の結果の要旨

医薬品開発において不斉化合物の大量に供給することは、いまなお重要な課題となっている。著者は、実験室レベルではよく使用されている不斉水素化反応について検討し、3種類の医薬品候補化合物について大量合成可能となる基質を巧妙にデザインすることにより、プロセス化学へ応用できるような大量合成にも適用できることを明らかにした。

1. 睡眠障害治療薬の候補化合物であるインデノフラニル誘導体の合成では、**Ru-BINAP**の配位状態を想定した3環性エンカルボキサミド、2環性エンアシルアミドおよび3環性アリルアミン体について不斉水素化反応すると、いずれも収率、エナンチオ選択性ともに良い結果を与えることが判明した。特に2環性エンアシルアミドの反応は、700 gの大量スケールでも応用でき、プロセス化学への道筋をつけることができた。

2. 糖尿病治療薬のビフェニルメトキシベンゾフラン誘導体の合成では、**Rh-フェロセニルジホスフィン**触媒を用い、ジフォスフィン上の置換基を精査することにより、ベンゾフランの不斉水素化反応を検討した。その結果、**Et-FerroTane**が好結果を与えることが明らかになった。この反応では25 gスケールでも良好な結果をえることができた。

3. 抗うつ作用を有するジクロロフェニルメトキシエチルピペリジンの合成では、**Ru-ジフォスフィン-ジアミン**触媒を用いたアルデヒド体の不斉水素化反応では、速度論的動的光学分割を実現することに成功している。また本化合物の合成においては、酵素によるアルコール体の光学分割やカルボン酸のジアステレオマー塩法による光学分割も有効であることを明らかにすることができた。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。