

京都大学	博士 (薬学)	氏名	木下 智彦
論文題目	不斉記憶型分子間共役付加反応及び Dieckmann 縮合の開発と応用		
(論文内容の要旨)			
<p>エノラート構造は平面であるため一見アキラルであるが、軸性不斉を有する中間体を経由することで動的なキラリティーが保持され不斉誘導が可能になる。これまでにこの不斉記憶型合成法に基づき、α-アミノ酸から種々の α,α-二置換 α-アミノ酸の合成が報告されている。著者は、この不斉記憶型反応の中で未解決課題であった分子間共役付加、および Dieckmann 縮合の反応開発を行い、また、その応用研究を行った。</p> <p>第一章 不斉記憶型分子間共役付加反応の開発と全合成への応用</p> <p>不斉記憶型反応では中間体キラルエノラートのラセミ化が目的とする反応と競合するため、生成物の光学純度が低下する場合がある。特に分子内反応に比べて反応速度の遅い分子間反応では、この問題が顕著である。アラニン誘導体から生じる軸性不斉エノラートは、α-アミノ酸誘導体から生じるエノラートの中で最も短いラセミ化半減期 $\{T_{1/2} = 1.1 \text{ 時間 } (-78^\circ\text{C})\}$ を持つため、これまで分子間不斉記憶型反応への適用は困難であった。そこでアラニン誘導体に着目し、不斉記憶型分子間共役付加反応の開発を行うことにした。マイケル受容体としてアクリル酸エチルを用いた場合は、付加体を殆ど与えなかったのに対し、反応後のエノラートの安定化を考慮し、2-ビス(<i>t</i>-ブトキシカルボニル)アミノアクリル酸エチルを用いると短時間で反応が進行し、-78°C で KHMDS を作用させると目的の α,γ-ジアミノ酸誘導体を定量的に、98% eeで得た。この際 THF/DMF (1/1) 混合溶媒系の使用が鍵を握るが、これは軸性不斉エノラートのラセミ化速度と反応速度との最良のバランスをとる選択の結果である。</p> <p>上記不斉記憶型分子間共役付加反応により得られたα,γ-ジアミノ酸誘導体は酸処理により、Boc 基の脱保護後 <i>N</i>-MOM 基より生成するイミニウムへのアミンの付加を経てテトラヒドロピリミジン環を与えた。ここから 9 段階で海洋性天然物 manzacidin A の全合成を達成した。</p> <p>第二章 改良型不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発</p> <p>不斉記憶型 Dieckmann 縮合は、すでに開発されているが、低収率 (~37%) という問題点があった。そこで、高収率高選択的不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発を行った。その結果、γ-ビス(<i>t</i>-ブトキシカルボニル)アミノ-α-アミノ酸誘導体の不斉 Dieckmann 型環化による γ-ラクタム誘導体を 70% 収率、97% ee で立体反転により得た。しかし、本反応は詳細な反応機構解析により <i>C-N</i> 軸性不斉エ</p>			

ノラートへの C-アシル化と、続く化学選択的な N-アシル化によって γ -ラクタム環を形成する見かけ上の Dieckmann 縮合であることが判明した。そこで、直接的な Dieckmann 縮合の開発を目指し、脱離基のアニオンの安定性とソフト性を考慮し γ -アルコキシカルボニルオキシ- α -アミノ酸誘導体及び、N-(2-フェニルチオカルボニル)- α -アミノ酸誘導体を出発物質とした直接的な不斉記憶型 Dieckmann 縮合により、 γ -ラクトンアミノ酸誘導体を 83% 収率、92% ee で、またインドリン-3-オン誘導体を最高 75% 収率、99% ee でそれぞれ立体保持で得た。

第三章 不斉記憶型反応を用いた新規アザエストラジオールの合成研究

ステロイド骨格に特有の立体構造を維持したままその電子構造のみを変換した、アザステロイドの創製への取り組みを開始した。まず、14-アザエストラジオールを標的分子とし、14 位窒素原子のコンフォメーションに由来する構造有機化学的観点や、生理活性、物性、安全性面など創薬化学的観点から新たな知見を期待している。これまでに D-アラニンやホモセリンを出発原料とし、不斉記憶型反応により四置換炭素含有ピロリジン誘導体 (D環部に相当) を合成した。現在、AB 環へのアルキル化、C 環の構築法を検討中である。

(論文審査の結果の要旨)

エノラート構造は平面であるため一見アキラルであるが、軸性不斉を有する中間体を經由することで動的なキラリティーが保持され不斉誘導が可能になる。これまでにこの不斉記憶型合成法に基づき、 α -アミノ酸から種々の α, α -二置換 β -アミノ酸の合成が報告されている。著者は、この不斉記憶型反応の中で未解決課題であった分子間共役付加、および Dieckmann 縮合の反応開発を行い、また、その応用研究を行った。

第一章 不斉記憶型分子間共役付加反応の開発と全合成への応用

不斉記憶型反応では中間体キラルエノラートのラセミ化が目的とする反応と競合するため、生成物の光学純度が低下する場合がある。特に分子内反応に比べて反応速度の遅い分子間反応では、この問題が顕著である。アラニン誘導体から生じる軸性不斉エノラートは、 α -アミノ酸誘導体から生じるエノラートの中で最も短いラセミ化半減期 $\{t_{1/2} = 1.1$ 時間 (-78°C) $\}$ を持つため、これまで分子間不斉記憶型反応への適用は困難であった。そこでこのアラニン誘導体に着目し、不斉記憶型分子間共役付加反応の開発を行った。マイケル受容体としてアクリル酸エチルを用いた場合は、付加体を殆ど与えなかったのに対し、反応後のエノラートの安定化を考慮し、2-ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノアクリル酸エチルを用いると短時間で反応が進行し、 -78°C で KHMDs を作用させると目的の α, γ -ジアミノ酸誘導体を定量的に、98% ee で得た。この際 THF/DMF (1/1) 混合溶媒系の使用が鍵を握るが、これは軸性不斉エノラートのラセミ化速度と反応速度との最良のバランスをとる選択の結果である。

上記不斉記憶型分子間共役付加反応により得られた α, γ -ジアミノ酸誘導体は酸処理により、Boc 基の脱保護後 N-MOM 基より生成するイミニウムへのアミンの付加を経てテトラヒドロピリミジン環を与えた。ここから 9 段階で海洋性天然物 manzacidin A の全合成を達成した。

第二章 改良型不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発

不斉記憶型 Dieckmann 縮合は、すでに開発されているが、低収率 ($\sim 37\%$) という問題点があった。そこで、高収率高選択的不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発を行った。その結果、 γ -ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ- α -アミノ酸誘導体の不斉 Dieckmann 型環化による γ -ラクタム誘導体を 70% 収率、97% ee で立体反転により得た。しかし、本反応は詳細な反応機構解析により C-N 軸性不斉エノラートへの C-アシル化と、続く化学選択的な N-アシル化によって γ -ラクタム環を形成する見かけ上の Dieckmann 縮合であることが判明した。そこで、直接的な Dieckmann 縮合の開発を目指し、脱離基のアニオンの安定性とソフト性を考慮し γ -アルコキシカ

ルボニルオキシ- α -アミノ酸誘導体及び、N-(2-フェニルチオカルボニル)- α -アミノ酸誘導体を出発物質とした直接的な不斉記憶型 Dieckmann 縮合により、 γ -ラクトンアミノ酸誘導体を 83% 収率、92% ee で、またインドリン-3-オン誘導体を最高 75% 収率、99% ee でそれぞれ立体保持で得た。

第三章 不斉記憶型反応を用いた新規アザエストラジールの合成研究

ステロイド骨格に特有の立体構造を維持したまま、その電子構造のみを変換したアザステロイドの創製への取り組みを行った。窒素原子の導入によるコンホメーションへの影響や、生理活性、物性、安全性面など創薬化学的観点からの新たな知見を期待している。D-アラニンやホモセリンを出発原料とし、不斉記憶型反応により四置換炭素含有ピロリジン誘導体 (D環部に相当) を合成した。

以上のように独自性の高い不斉合成法の開発に成功しており、本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。さらに、平成 25 年 2 月 25 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 2014年 6月20日以降