

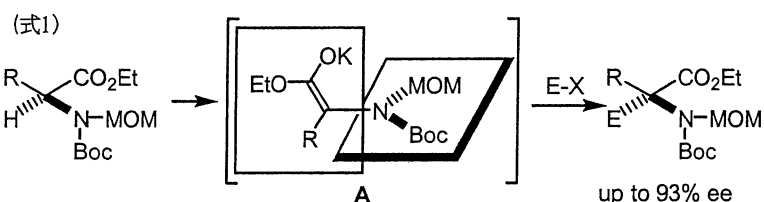
氏 名 もん ぐち だい き 輝
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学位記番号 薬 博 第 608 号
 学位授与の日付 平成 19 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 研究科・専攻 薬学 研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 不斉記憶型分子内共役付加に関する研究

(主 査)
 論文調査委員 教授 川 端 猛 夫 教授 竹 本 佳 司 教授 富 岡 清

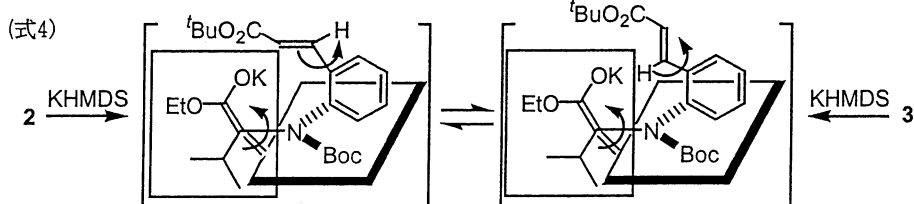
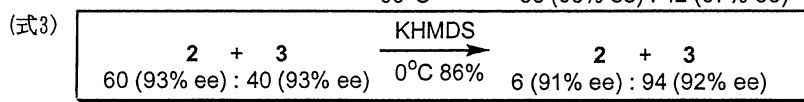
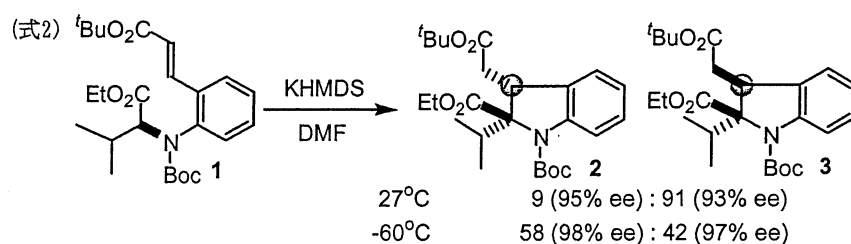
論 文 内 容 の 要 旨

本研究は不斉記憶型分子内共役付加反応の全体像を探求するものであるが、特に共役付加における可逆性を利用する点に特徴がある。ジアステレオ選択的の多くは速度支配に基づくもので、熱力学支配に基づく高選択的の反応は比較的稀である。本研究では分子内共役付加の反応条件を選ぶことで速度支配及び熱力学支配の生成物が高選択的に与え、ジアステレオマーの作り分けを可能にした。

申請者が所属する研究室ではこれまで不斉記憶型の不斉誘導を行ってきた。本反応は出発物質のキラリティーが中間体エノラート A に軸性不斉として一時的に保存され不斉誘導が起る。本反応は安価に入手出来る種々のアミノ酸を炭素源且つ不斉源として利用し四置換炭素構築を行なうものであるが、不斉触媒を用いないため、製造コストが安くまた製造できる化合物群に構造的多様性を与える特徴がある(式1)。



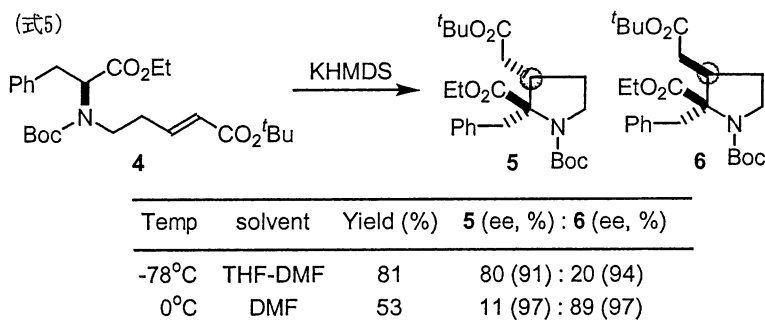
不斉記憶型分子内共役付加の研究を遂行する過程で申請者は、本反応がキラルエノラート経由の反応であるにも関わらず室温条件下に高エナンチオかつ高ジアステレオ選択的に進行すること、さらに生成するジアステレオマー間でラセミ化を伴わない平衡が存在することを発見した。分子内に Michael 受容体を有する α -アミノ酸誘導体 1 を室温条件下、塩基 KHMDS で処理すると分子内共役付加による環化が進行し、多置換インドリン 2 及び 3 がそれぞれ 95% ee, 93% ee, ジアステレオ比 9:91 で得られた。本反応は -60°C 条件下には、2 (98% ee):3 (97% ee) を 58:42 で与える(式2)。一方、2 (93% ee):3 (93% ee)=60:40 の混合物を KHMDS /DMF/ 0°C の条件下に付すと 2 (91% ee):3 (92% ee)=6:94 を与えた(式3)。即ち 0°C 及び 27°C での本反応は retro-Michael 反応による平衡の結果であり、エノラート間での平衡が存在するにも拘らずラセミ化が殆ど起きない極めて稀な現象を含む



ものであることが分かった (式4)。

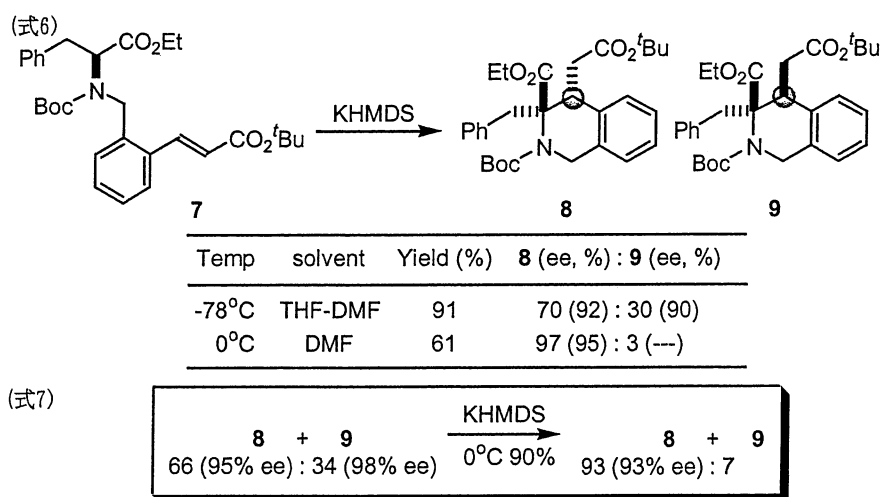
ラセミ化を伴わないキラルエノラートの平衡が多置換インドリン誘導体のみの特異的な現象であるかどうかを検討するため、単純な構造を持つ基質4を用いる多置換ピロリジン5及び6の合成を検討した。速度支配が優位な反応条件 (KHMDS/THF-DMF/-78 °C) で反応を行ったところ、多置換ピロリジン5 (91% ee) 及び

6 (94% ee) が80:20の比で得られた。一方、熱力学支配が優位な条件 (KHMDS/DMF/0 °C) では5 (97% ee) 及び6 (97% ee) が11:89の比で得られた。以上のようにジアステレオマー間での速度支配及び熱力学支配を利用してジアステレオマーを作り分けに成功した (式5)。



次に6員環合成における温度効果を調べた。環化前駆体7を速度支配の条件 (KHMDS/THF-DMF/-78 °C) に付した行ったところ、多置換テトラヒドロイソキノリン8 (92% ee) 及び9 (90% ee) が70:30の比で得られた。一方、熱力学支配の条件下 (KHMDS/DMF/0 °C) では8 (95% ee) 及び9が97:3の比で得られた (式6)。

また8 (95% ee):9 (98% ee) = 66:34の混合物を KHMDS / DMF/0 °C の条件下に付すと8 (93% ee):9が93:7の比で得られた (式7)。



即ちラセミ化を殆ど伴わないキラルエノラートの平衡過程は不斉記憶型分子内共役付加では一般性のある現象であることが分かった。

以上、本研究は不斉記憶型分子内共役付加の全体像を明らかにすると共に、特異な現象であるキラルキラルエノラート中間体の非ラセミ化平衡を見出した。本法はアミノ酸から多置換含窒素複素環への簡便且つ高選択的な分子変換を可能にするもので有機分子骨格形成における重要な知見を提供するものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は不斉記憶型分子内共役付加反応の全体像を探求するものであるが、特に共役付加における可逆性を利用する点に特徴がある。ジアステレオ選択的反応の多くは速度支配に基づくもので、熱力学支配に基づく高選択的反応は比較的稀である。本研究では分子内共役付加の反応条件を選ぶことで速度支配及び熱力学支配の生成物を高選択的に与え、ジアステレオマーの作り分けを可能にした。

不斉記憶型の不斉誘導では出発物質のキラリティーが中間体エノラートに軸性不斉として一時的に保存され不斉誘導が起る。従って不斉触媒や不斉補助基などの外部不斉源を用いないため、製造コストが安くまた製造できる化合物群に構造的多様性を与える特徴がある。このように本反応は安価に入手出来る種々のアミノ酸を炭素源且つ不斉源として利用して四置換炭素構築を行なうものであるが、これまでは単純アルキル化のみに適用されてきた。申請者はこの反応を分子内共役付加へと展開することで、より複雑な構造でかつ四置換炭素を持つ含窒素複素環の簡便合成を可能にした。

不斉記憶型分子内共役付加の研究を遂行する過程で申請者は、本反応がキラルエノラート経由の反応であるにもかかわらず室温条件下に高エナンチオかつ高ジアステレオ選択的に進行すること、さらに生成するジアステレオマー間でラセミ化を伴わない平衡が存在することを見出した。分子内に Michael 受容体を有する α -アミノ酸誘導体を室温条件下、塩基

KHMDS で処理すると分子内共役付加による環化が進行し、多置換インドリンの2つのジアステレオマーが比率9:91でそれぞれ95% ee, 93% ee で得られた。本反応は -60°C の速度支配条件下には2つのジアステレオマーを58:42の比でそれぞれ98% ee, 97% ee で与える。一方、このジアステレオマーの60 (93% ee) : 40 (93% ee) 混合物を KHMDS/DMF/ 0°C の条件下に付すとジアステレオ比は6:94に変化するものの、その光学純度はそれぞれ91% ee, 92% ee とほとんど変化しない。即ち 0°C 及び 27°C での本反応は retro-Michael 反応による平衡の結果であり(熱力学支配)、エノラート間での平衡が存在するにも拘らずラセミ化が殆ど起きない極めて稀な現象を含むものであることが分かった。

ラセミ化を伴わないキラルエノラート間の平衡が多置換インドリン誘導体のみの特異的な現象であるかどうかを検討するため、単純な構造の鎖状基質を用いて多置換ピロリジンの合成を検討した。速度支配の条件(KHMDS/THF-DMF/ -78°C)で反応を行ったところ、多置換ピロリジンの2つのジアステレオマーが80:20の比で、それぞれ91% ee, 94% ee で得られた。一方、熱力学支配の条件(KHMDS/DMF/ 0°C)ではジアステレオ比は11:89となり、それぞれ97% ee, 97% ee で得られた。以上のように速度支配及び熱力学支配を利用してジアステレオマーの作り分けに成功した。

次に不斉記憶型分子内共役付加による6員環合成における温度効果を調べた。環化前駆体を速度支配の条件(KHMDS/THF-DMF/ -78°C)に付したところ、多置換テトラヒドロイソキノリンの2つのジアステレオマーが70:30の比で、それぞれ92% ee, 90% ee で得られた。一方、熱力学支配の条件下(KHMDS/DMF/ 0°C)にはジアステレオ比が97:3で前者の光学純度は95% ee であった。また66 (95% ee) : 34 (98% ee) のジアステレオマー混合物を KHMDS/DMF/ 0°C の条件下に付すと、ジアステレオ比は93:7となり前者の光学純度は93% ee であった。即ちラセミ化を殆ど伴わないキラルエノラートの平衡過程は不斉記憶型分子内共役付加では一般性のある現象であることが分かった。

以上、本研究は不斉記憶型分子内共役付加の全体像を明らかにし、特異な現象であるキラルエノラート中間体の非ラセミ化平衡を見出した。本法はアミノ酸から多置換含窒素複素環への簡便且つ高選択的な分子変換を可能にするもので、有機合成化学における重要な知見を提供するものである。

よって本研究は有機合成化学および創薬科学に重要な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成19年3月1日論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果合格と認めた。