

氏名 坂井 健 男
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第631号
 学位授与の日付 平成20年3月24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 キラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役付加反応を基盤とする有用化合物合成への展開

論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

論文内容の要旨

【背景】

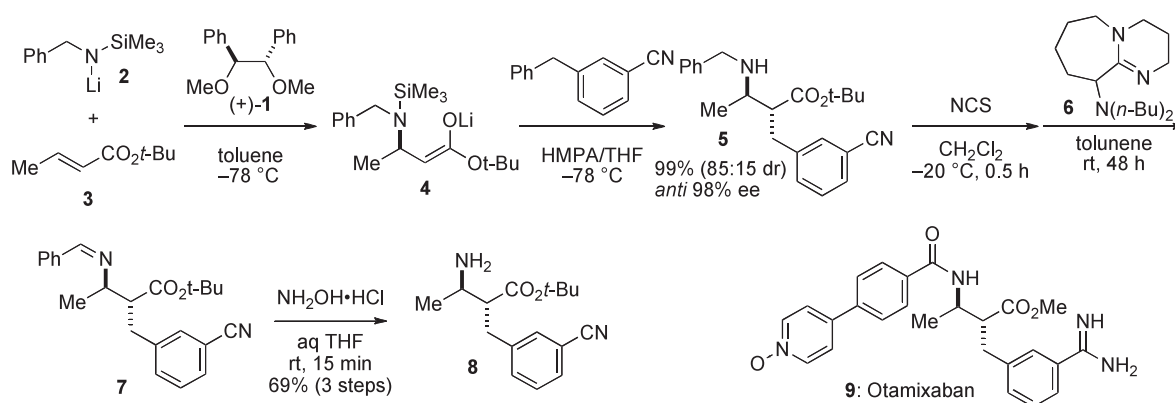
窒素-炭素結合形成反応は有機合成化学において有用である。当研究室ではこれまで、外部キラル配位子1制御によるリチウムアミドの不斉共役付加反応の開発を行ってきた。本研究では、これを基盤として種々の有用な化合物の合成研究を行ったので報告する。

【リチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化連続反応の開発とオタミキサバン合成中間体の合成】

オタミキサバン9は凝固第Xa因子の阻害作用を持ち、合成抗血液凝固薬としての利用が期待されている。オタミキサバンの合成中間体8の合成を、リチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化反応を用いて行った(Scheme 1)。

アルゴン気流下、 -78°C にて調整したリチウムアミド2とキラル配位子(+)-1の錯体を含むトルエン溶液に、不飽和エステル3のトルエン溶液を滴下した。生成したエノラート4に、THFとHMPAを順次加えたのち、*m*-シアノベンジルプロミドを加えたところ、高いアンチ選択性で5を得ることができた。また、収率、不斉収率ともに非常に良好であった。

5は接触還元により還元されうるシアノ基を有している。そこで、酸化的な脱ベンジル化法を開発した。NCSによって5のアミン窒素を塩素化、続くDBADBU6による脱塩化水素反応にてイミン7とし、さらにヒドロキシルアミンによるトランスオキシム化を経て、一級のアミン、すなわちオタミキサバンの合成中間体8へと変換することに成功した(Scheme 1)。



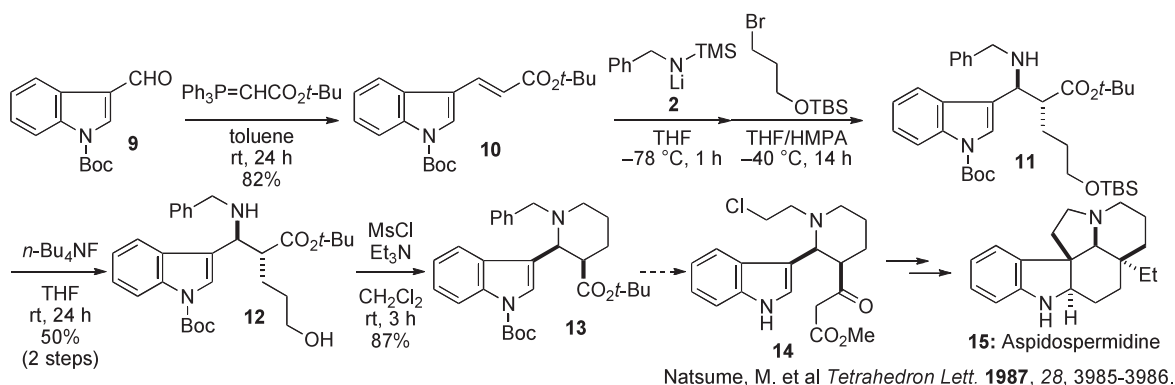
Scheme 1. Sequential asymmetric conjugate addition-alkylation reaction and oxidative removal of a benzyl group

【リチウムアミドの不斉共役付加反応を基盤とするアスピドスペルマアルカロイドの合成研究】

アスピドスペルマアルカロイド類は、有機合成化学において、魅力的な合成対象の一つである。中でも、アスピドスペル

ミジン15はこれらアルカロイドに共通の基本骨格であるため、その合成研究は非常に盛んに行われてきた。そこで、リチウムアミドの不斉共役付加反応を鍵工程とし、これらの合成研究に取り組んだ。

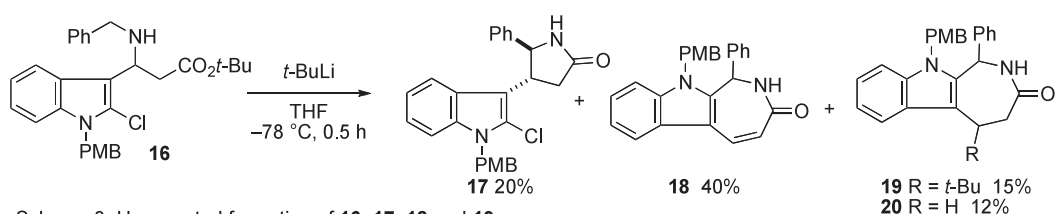
アルデヒド9からWittig反応により、不飽和エステル10を合成した。共役付加-アルキル化連続反応により、アンチ選択的に11を得、TBAF処理にてアルコール12とした。アルコールを塩化メタンシルホニルで処理すると、メシル化さらにピロリジン環が巻いて13が得られた。現在、夏目らの中間体である14への変換を試みている (Scheme 2)



Scheme 2. Synthetic study toward the *Aspidosperma* alkaloids

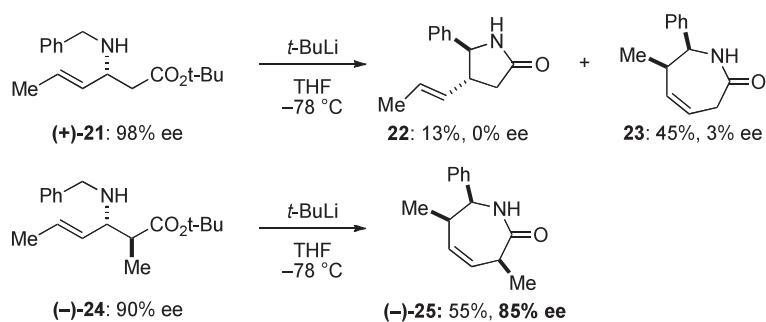
【環化-転位連続反応を経由する3-アミノカルボン酸エステルからの5および7員環ラクタム形成反応】

アスピドスベルミジンの合成研究中、リチウム-塩素交換反応によるインドール2位の官能基化を目指して、16を*t*-ブチルリチウムで処理した。すると、意外なことに5員環ラクタム17と7員環ラクタム18, 19, 20がそれぞれ20%, 40%, 15%, 12%で得られた (Scheme 3)。



Scheme 3. Unexpected formation of **16**, **17**, **18** and **19**

不斉共役付加反応で得られた光学活性な3-アミノカルボン酸エステル (+)-21を用いて反応を行ったが、5員環ラクタム22, 7員環ラクタム23ともにはぼラセミ体得られた。一方で、不斉共役付加-アルキル化連続反応によって合成したキラルな3-アミノ-2-メチルカルボン酸エステル (-)-24を用いたところ、不斉純度はほぼ保持され85% eeですべてシスの7員環ラクタム (-)-25を得ることができた (Scheme 4)。



Scheme 4. Reaction of optical active 3-aminoalkanoates

以上、本研究ではリチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化連続反応、並びに、酸化的な脱ベンジル化反応を開発し、オタミキサバンの合成中間体8を合成した。さらに、インドールを含む不飽和エステル10への不斉共役付加反応を鍵工程

としたアスピドスペルミジン15の合成研究を行った。また、 α 位に置換基を有するキラルな3-アミノカルボン酸エステル(-)-24を*t*-ブチルリチウムで処理することにより、環化-転位連続反応を経て、光学純度をほぼ保ったまま7員環ラクタムを得ることに成功した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、外部キラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化連続反応の開発ならびに有用化合物合成への展開の経緯を纏めたものである。

窒素-炭素結合形成反応は有機合成化学において有用である。本研究では、当研究室では開発された外部キラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役付加反応を基盤とし、連続アルキル化反応への展開並びに種々の有用な化合物の合成研究を行ったものである。

1. キラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役付加反応の効率化を目指した窒素上置換基の最適化

反応性と不斉収率の向上を目指してリチウムアミドの窒素上置換基の最適化を検討した。その結果、嵩高いメシチルメチル基を有するリチウムアミドが最高99% eeとほぼ完璧な選択性で不斉共役付加体を与えることを見つけた。

また、接触還元では困難な脱メシチルメチル化をN-クロロ化-脱塩化水素化-トランスオキシム化による酸化法で達成し一般性も確認した。

2. リチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化連続反応の開発とオタミキサバンとプレマフロキサシン中間体の短段階合成

リチウムアミドの不斉共役付加反応によって生じたエノラートを直接アルキル化し、高いアンチ選択性かつ高収率、高不斉収率で共役付加-アルキル化体を得ることに成功した。さらに、N-クロロ化-脱塩化水素化-トランスオキシム化による酸化的脱ベンジル化を適用して抗血液凝固活性をもつオタミキサバンと合成抗菌剤のプレマフロキサシンの中間体へと短段階で誘導した。

3. リチウムアミドの不斉共役付加反応を基盤とするアスピドスペルマアルカロイドの合成研究

リチウムアミドの不斉共役付加反応を鍵工程としてアスピドスペルマアルカロイドの合成研究を行った。

インドール窒素上置換基を検討し、高収率かつ高選択的に不斉共役付加体を得ることに成功した。共役付加-アルキル化連続反応を用いて、夏目らの中間体の基本骨格の構築を可能とした。

4. 環化-転位連続反応を経由する3-アミノカルボン酸エステルからの5員環および7員環ラクタム形成反応

3-アミノカルボン酸エステルを*t*-ブチルリチウムで処理すると、5員環ラクタムと7員環ラクタムが生成することを見つけた。この反応は、 β ラクタムへの環化、さらに[1,2]-もしくは[2,3]-転位の連続反応である。

光学活性な3-アミノカルボン酸エステルを用いると、光学純度が部分的に残った、もしくはほぼラセミ化した5員環ラクタムと7員環ラクタムが得られたのに対し、カルボニル α 位にメチル基を導入した3-アミノ-2-メチルカルボン酸エステルの反応では光学純度はほぼ維持され、すべてシスの7員環ラクタムを85% eeで得た。

以上本研究では、完璧な不斉選択性を発現する嵩高いリチウムアミドを得、さらに、酸化的脱アリルメチル化法を確立した。また、リチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化連続反応を開拓し、本アルキル化法と酸化的脱ベンジル化法を応用してオタミキサバンの中間体を短段階合成した。インドールを含む不飽和エステルへの不斉共役付加反応を鍵行程としたアスピドスペルミジンの合成研究も行った。さらに、 α 位に置換基を有するキラルな3-アミノカルボン酸エステルを*t*-ブチルリチウムで処理すると、環化-転位連続反応を経て光学純度をほぼ保ったまま7員環ラクタムが得られる新規転位反応を見つけた。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、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20年2月26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。