

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	入江 一之
論文題目	不斉記憶型共役付加反応を用いる含窒素複素環の合成と反応		
(論文内容の要旨)			
<p>1. 非ラセミ化平衡を経る軸性不斉α-アミノ酸エノラートの不斉記憶型共役付加反応：軸性不斉α-アミノ酸エノラートに分子内共役付加反応に付して得られるキラル多置換インダンやテトラヒドロイソキノリン誘導体は、容易にレトロマイケル付加反応を引き起こす。その場合中間体としてエノラートが生成するが、そのエノラートは、ラセミ化することなく軸性不斉を保持する。これを利用しキラル多置換インダンやテトラヒドロイソキノリン誘導体のジアステオマー選択性を熱力学支配および速度論支配下で反応を行うことにより制御し得た。</p>			
<p>2. 不斉記憶型共役付加反応を用いる多置換テトラヒドロイソキノリン及びテトラヒドロ-β-カルボリン誘導体の合成とその医薬品探索への応用：創薬研究においてテトラヒドロイソキノリン及びテトラヒドロカルボリン誘導体は、同一の基本骨格で多くの薬効を持つ医薬品として知られている。このような性質を持つ化合物を一般的に「privileged structures」と呼ばれおり、これをリード化合物とする新規薬剤の開発が近年注目視されている。私は、不斉記憶型分子内共役付加反応を利用して種々の4置換炭素含有アミノ酸(Val,Ala,Phe)を組込んだ多置換テトラヒドロイソキノリン誘導体およびテトラヒドロ-β-カルボリン誘導体を高いエナンチオ選択性(85-95%)で合成した。また、TRAIL耐性をもつ癌細胞に対してもTRAIL誘導アポトーシスを誘発する新規薬剤としてこれらの化合物を適用したところ中程度のin vitro 活性(IC₅₀ = 10 μM)を持つ化合物を見出せた。</p>			
<p>3. 不斉記憶型共役付加反応を用いるキラルねじれ型アミドの合成と反応：アミド結合は蛋白質を構成するアミノ酸の結合様式であり、生体内反応における最も重要な化学結合の一つである。このアミドは、窒素原子の孤立電子対とカルボニルのπ結合が共役することにより剛直な平面構造をとり極めて安定である。しかし、このアミド結合がN-C(O)軸まわりにねじれると、窒素原子の孤立電子対とカルボニルπ結合との共役が遮断され容易に加水分解される。実際N-C(O)軸まわりのねじれ角(twist angle: τ)が最大の90度であるアミド結合をもつ2-キヌクリドンは不安定であり、その合成が公表されたのは2006年Nature誌上であった。このようなねじれ型アミドの窒素原子は塩基性を示しカルボニル基はケトン様の作用を示す。不斉記憶型共役付加反応を用いてL-アミノ酸を組込んだキラルアザビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体を合成しX線構造解析を依頼したところ、ねじれ角47度のアミド結合を持つことが判明した。合成した他の縮合環系ねじれ型アミドにおいても同様なスペクトル特性($\nu_{C=O}$ (1745-1760 cm^{-1}), $\delta_{C(O)}$ (194-196 ppm))を持つことから同程度のねじれ角を有していることが推定される。このねじれ型アミドの反応性を調べたところLAH</p>			

による還元ではアミンを与えずにヘミアミナル体を得られた。これは中間体としてanti-Bredtイミニウム体を構築できないことによる。アミンとの反応は触媒や塩基なしでトランスアミド化が起こる。Wittig反応やケタール化は進行しない。Tebbe試薬によるオレフィン化では、ケトンより反応は遅く一般的なアミドやエステルよりは早く（室温15分）反応は進行する。これらの反応性から当ねじれ型アミドは「アミノ-ケトン」よりもむしろ、活性エステル様の反応性を示すことが判った。このねじれ型アミドをキラルアシル化剤として用いラセミ体アミンの速度論的分割を行ったところ、L-アミノ酸を選択的に認識してアシル化が進行した。また、フェニルグリシノールでは74%eeのD-フェニルグリシノールを回収できた(67%転換率、S値=4.4)。

(論文審査の結果の要旨)

不斉記憶型反応を基盤とする研究を実施した。

1. α -アミノ酸誘導体から生成する軸性不斉エノラートの非ラセミ化平衡を経る熱力学支配不斉記憶型共役付加

α -アミノ酸誘導体から生成する軸性不斉エノラートの分子内共役付加反応により得られるインダン及びテトラヒドロイソキノリン誘導体はジアステレオ混合物として得られるが、レトロマイケル反応を介した平衡過程により安定ジアステレオマーが高エナンチオ選択的に得られる。この平衡過程は軸性不斉エノラートを経て成立するにもかかわらず、生成物は高い光学純度を保持している。この熱力学支配の不斉記憶型共役付加反応を用いて多置換インダン及びテトラヒドロイソキノリン誘導体の高エナンチオ及びジアステレオ選択的合成法を開発した。また、キラルエノラートの非ラセミ化平衡を含む反応機構を提唱した。

2. 不斉記憶型共役付加反応を用いる多置換テトラヒドロイソキノリン及びテトラヒドロ- β -カルボリン誘導体の合成とそのTRAIL 耐性克服活性

創薬研究においてテトラヒドロイソキノリン及びテトラヒドロカルボリン誘導体は、同一の基本骨格で多くの薬効を持つ医薬品として知られている。このような性質を持つ化合物は「privileged structure」と呼ばれ、これをリード化合物とする新規薬剤の開発が近年注目されている。筆者は不斉記憶型分子内共役付加反応を利用して種々の4置換炭素含有アミノ酸 (Val, Ala, Phe) を組込んだ多置換テトラヒドロイソキノリン誘導体およびテトラヒドロ- β -カルボリン誘導体を高エナンチオ選択的(85-95% ee) に合成した。また、TRAIL 耐性をもつ癌細胞に対してTRAIL 誘導アポトーシス活性を持つ化合物 ($IC_{50} = 10 \mu M$) を見出した。

3. 不斉記憶型共役付加反応を用いるキラルねじれ型アミドの合成と反応

アミド結合は窒素原子の孤立電子対とカルボニルの π 結合が共役した剛直な平面構造をとるため、極めて安定である。しかし、このアミド結合が N-C(O) 軸まわりにねじれると、窒素原子の孤立電子対とカルボニル π 結合との共役が遮断され容易に加水分解される。例えば、N-C(O) 軸まわりのねじれ角 (twist angle: τ) が90度のアミド結合をもつ2-キヌクリドンは不安定なため合成が困難で、その合成が達成されたのは2006年である (Stoltz ら、*Nature*, 2006, 441, 731)。筆者はL-フェニルアラニン誘導体の不斉記憶型共役付加反応を経て得られるキラルアザビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体のX線構造解析から、本化合物がねじれ角47度のアミド結合を持つことを見出した。種々の α -アミノ酸誘導体から得られる縮合環系ねじれ型アミドが同様なスペクトル特性 ($\nu_{C=O}$ (1745-1760 cm^{-1}), $\delta_{C(O)}$ (194-196 ppm)) を持つことから、これらのアミドも同程度のねじれ角を有すると推定される。このねじれ型アミ

ドの反応性を調べたところ、LAHによる還元ではアミンを与えずにヘミアミナル体が得られた。これは中間体として anti-Bredt イミニウム体を構築できないことによる。アミンとの反応では触媒や塩基なしでトランスアミド化が進行した。Wittig 反応やケタール化は進行しない。Tebbe 試薬によるオレフィン化では、ケトンより反応は遅く、一般的なアミドやエステルよりは早く進行した。これらの反応性からこれらのねじれ型アミドは「アミノ-ケトン」よりもむしろ、エステル様の反応性を示すことが判った。また、L-バリンより誘導したキラルねじれ型アミドをキラルアシル化剤として用い、ラセミ体 α -アミノ酸誘導体の速度論的分割を行ったところ、低選択性ながら L-アミノ酸を認識してアシル化が進行した。また、フェニルグリシノールの速度論的分割では、67%変換率で 74%eeのD-フェニルグリシノールを回収した (s 値=4.4)。

以上の研究は含窒素複素環の不斉合成およびアミド結合の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23年2月28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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成24年4月1日以降