

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	□田 慎吾
論文題目	キラルな配位子またはブレンステッド酸触媒を用いる不斉反応の開発と生理活性物質の合成への展開		

(論文内容の要旨)

第一章・第二章

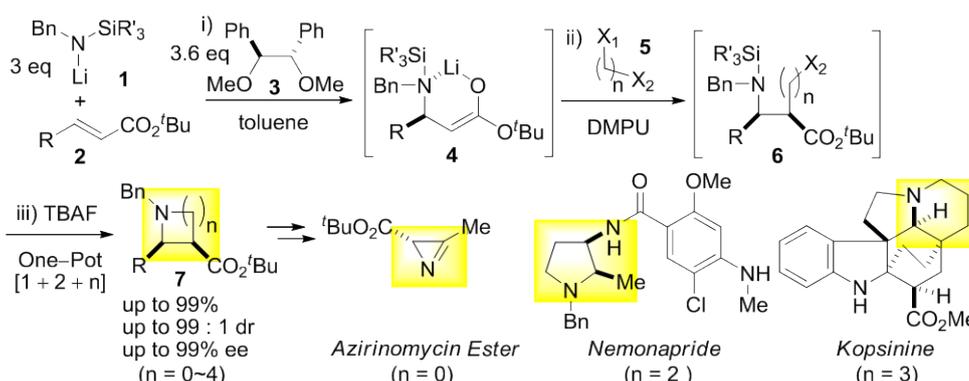
【不斉アザマイケル付加-アルキル化-環化連続反応による含窒素環の合成】

窒素求核剤の不斉共役付加反応は β -アミノ酸等価体を与える極めて有用な反応である。所属研究室で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反応、及び生じるエノラートの連続的なアルキル化反応を既に達成している。今回、私は求核反応を起こした窒素はなお潜在的な求核種である点に注目した。すなわち、求電子点を二つ有するアルキル化剤と反応させれば、第三の結合形成および環形成反応へ応用が出来ると期待した。また異なる炭素数のアルキル化剤を使用して、様々な大きさの含窒素ヘテロ環形成を計画した。

含窒素ヘテロ環は生理活性物質の重要な基本骨格であり、多くの環構築法が開発されてきた。しかしそれらはそれぞれ決まった大きさの環を形成する手法であり、異なる大きさの環構造の構築に広く適用可能な一般合成法は知られていない。今回、単純な原料から 3~7 員環の β -アミノ酸型の含窒素環をワンポットで立体選択的に合成する反応:[1+2+n]-cyclization を開発した。

(方法・結果) **1**と**3**のtoluene溶液に**2**を加え発生させたエノラート**4**に、求電子点を二つ有するアルキル化剤**5**のDMPU溶液を加え、生じた**6**に引き続きTBAFを加えて反応させると含窒素ヘテロ環化合物**7**がワンポットで得られた (Scheme 1)。使用する**5**の炭素数に応じて、3員環から7員環までの**7**を立体選択的に高収率で得ることが出来た。合成した**7**を出発原料として抗精神病薬; *Nemonapride* や*Kopsinine* 等、異なる大きさの母骨格を有する生理活性物質の全合成を行い、本方法論の有用性・多様性を証明した。特に、過去の*Nemonapride*の最短合成工程数は9ステップであるが、本反応を用いれば、市販の原料から4ステップで誘導でき、光学活性含窒素環化合物の短段階合成に極めて有効であった。

Scheme 1. One-pot [1+2+n]-環化反応と合成への応用



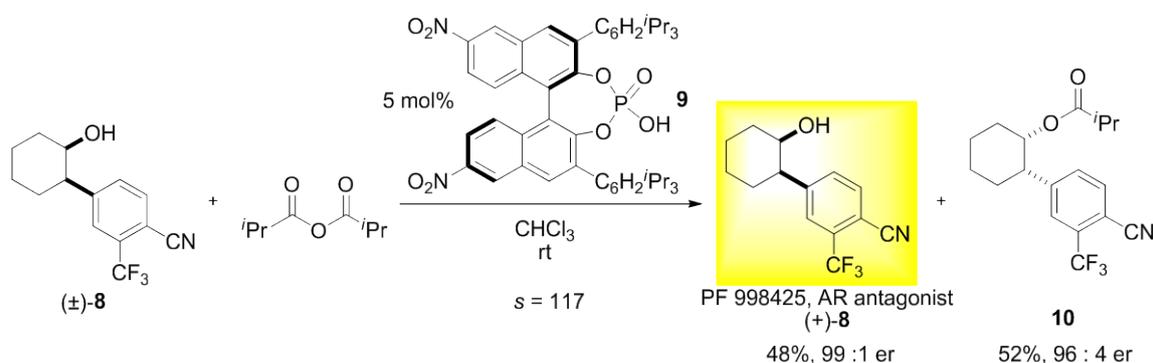
第三章

【キラルブレinstेटド酸触媒を用いた第二級アルコールのアシル化による速度論的光学分割】

ラセミアルコールのアシル化による非酵素的な速度論的分割は、キラルDMAPやカルベンなどの求核有機触媒またはキラル銅錯体などを用いる例が報告されている。今回、報告されているキラルリン酸触媒の電子的チューニングを行い、リン酸触媒による初の速度論的光学分割を高立体選択的に達成した。従来法では求核種、塩基を用いてきたが、本条件ではそれらを必要としないため、新たな官能基共存性、化学選択性が期待出来る。

(方法・結果) ラセミアルコール(±)-**8**とキラルリン酸触媒**9**のクロロホルム溶液にイソ酪酸無水物を加え、室温で攪拌したところ、アンドロゲン受容体拮抗薬であるPF 998425 (+)-**8**が光学純品として回収された (Scheme 2)。室温での反応にもかかわらず光学異性体間の反応速度比 (*s*値) は117に達した。

Scheme 2. キラルリン酸触媒を用いたアシル化による速度論的光学分割



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文では、合成的に有用な光学活性分子を得るための2つの新たな合成法の開発研究についてまとめている。すなわち、第一はキラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役反応を基盤とする環形成反応と、第二はキラルブレンステッド酸触媒による第2級アルコールの速度論的光学分割に関するものである。

当研究室で見出したキラルジエーテル配位子を用いる不斉共役付加を基点とし、ワンポット反応での簡便かつ効率的な環状βアミノ酸の合成法を確立した。ワンポット化のためには、各反応段階の速度論や熱力学的パラメータを正確に見極める必要があるが、申請者は以前の研究で問題となっていた不斉共役付加後に起こる不斉収率低下の原因を実験的に明らかにした。その結果、信頼性の高い不斉共役付加-アルキル化-環化ワンポット反応に成功した。本法では5員環化合物の合成で困難を極めたが、反応剤を精査することにより課題を見事に克服したことは特筆できる。また、様々な生理活性天然物や合成医薬品の合成を通して、本合成法の合成化学的力量を実証している点で高い価値が認められる。特に、既知法では合成に9工程を要する精神病治療薬ネモナプリドを4工程に短縮することに成功したことも特筆できる。

つづいて、キラルリン酸を不斉アシル化触媒として用いる第2級アルコールの速度論的光学分割に成功した。従来法では塩基性の有機触媒を用いる方法ばかりであったが、本法は初めての酸性有機触媒の例であり、高い独創性が認められる。本不斉触媒反応をアンドロゲン受容体拮抗薬などの光学分割に適用し、合成的有用性も実証している。反応機構についても検討しており、申請者の仮説どおりブレンステッド酸触媒が酸無水物を活性化していることも明らかにしている。本研究は、キラルアルコールの光学分割においてキラル酸触媒が利用可能であることを明らかにした点で意義深く、さらなる発展が期待できるものである。

以上の成果は、合成化学や創薬化学の領域において重要な知見と方法論を提供するものである。実験データも充実しており、それに基づく考察も論理的にしっかりなされていることもあり、本論文は優れたものであると総合的に評価できる。

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22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 26年 3月 31日以降