

(続紙 1)

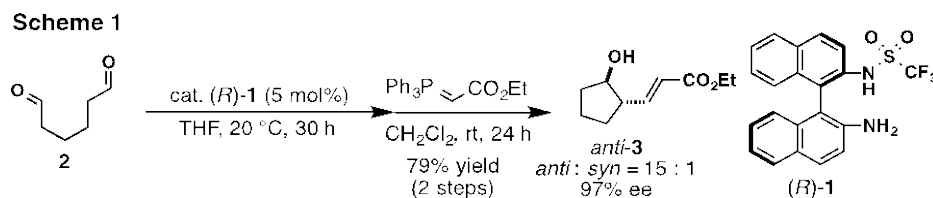
京都大学	博士 (薬学)	氏名	馬場 智明
論文題目	アニリンアミノ基を活性中心としたアルドール反応触媒の開発		

(論文内容の要旨)

反応性の類似した官能基の触媒的な識別は、多官能基化された分子の効率的かつ高選択的な構築を実現するための鍵であり、このような識別を可能にする触媒の開発は、世界的に見ても極めて未発達な領域である。非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応は、反応性の類似した異なるホルミル基間の高度な触媒的識別が要求される反応系の好例である。置換基を有するキラルな五員環や六員環骨格はプロスタグランジン類や核酸医薬品など、多くの医薬品の中心骨格として散見され、環内に酸素原子や窒素原子を含んだ誘導体を含めるとその数は枚挙に暇が無い。このような骨格を最も直接的に与える反応のひとつが、非対称脂肪族ジアルの分子内不斉交差アルドール反応であり、その有用性は高い。しかし、本反応では、反応性が類似したホルミル基間の触媒的識別が達成出来なければ、複雑な混合物を与える。申請者は、このように有用ではあるが、制御が困難な非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応を題材に、反応性が類似したホルミル基間の触媒的識別を可能にする触媒の開発を目指し、研究に取り組んだ。

1) アニリンアミノ基を活性中心とした酸-塩基型触媒の開発

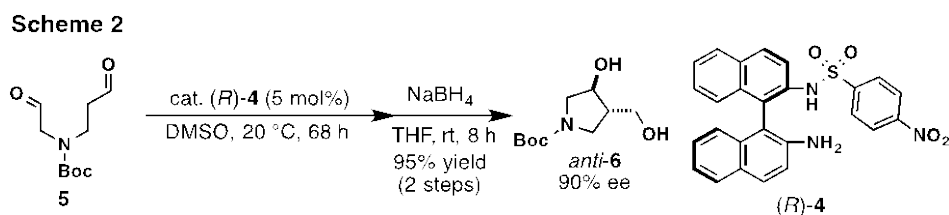
所属研究室では、アニリンアミノ基を持つビアリール型の軸性不斉アミノ酸やその誘導体の合成と機能開発を行っている。申請者はこの軸性不斉アミノ酸が持つアニリンアミノ基の低い反応性は、視点を変えれば、反応性が類似するホルミル基を良く識別する穏やかな反応性を持つ触媒の活性中心となるのではないかとの着想を抱き、アニリンアミノ基を持つ酸-塩基型触媒を設計、合成した。しかし、アルドール反応のようなエナミン機構で進行する反応においては、求核性、塩基性ともに弱く、生じるエナミンも安定なアニリンアミノ基が触媒として十分な活性を有していない可能性も考えられた。そこで、その反応性を検証すべく、1,6-ヘキサンジアルに対する分子内不斉アルドール反応の検討を行った。その結果、本触媒が高ジアステレオ選択的 ($anti : syn = 15 : 1$) かつ高エナンチオ選択的 (97% ee) に分子内不斉アルドール反応を触媒することを明らかにした (Scheme 1)。



2) ホルミル基の触媒的識別に基づく分子内不斉交差アルドール反応

上述の知見に基づいて、双方エノール化できるホルミル基を持つ非対称な脂肪族ジアルを基質とする分子内不斉交差アルドール反応を検討した。本反応では反応性が類似するホルミル基を触媒的に求核種と求電子種として識別しなければ、位置異性体、ジアステレオマー、さらにはエナンチオマーの合計 8 種類の生成物が併発し、複雑な混合物を与える。申請者は、開発したアニリンアミノ基を活性中心とした酸-塩基触媒を用いて、窒素上に Ts 基や Boc 基を持つ非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応の検討を行った。その結

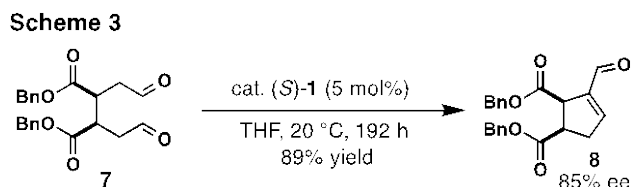
果、本触媒はほぼ完全な選択性でホルミル基を識別し、anti-6のみを高収率（95%）かつ高エナンチオ選択的（90% ee）に与えた（Scheme 2）。



3) 分子内不斉アルドール反応によるメソ型脂肪族ジアールの不斉非対称化

メソ型脂肪族ジアールを基質とした分子内不斉アルドール反応による不斉非対称化では、アルドール付加体であれば四つの連続した不斉中心を有するシクロペンタン骨格を、アルドール付加体から脱水反応が進行することで得られる脱水体であれば二連続不斉中心を持つシクロペンタン骨格を与える。このような骨格は、天然物や医薬品等の合成に有用なキラルビルディングブロックとなると考えられる。申請者は開発したアニリンアミノ基を活性中心とした酸-塩基型触媒を用いることで、高立体選択的なメソ型脂肪族ジアールの不斉非対称化が行えると考え、研究に取り組んだ。その結果、3,4 位に置換基を有するメソ型脂肪族ジアールにおいて、二つの連続した不斉中心を有するシクロペンタン骨格 **8** が 89% 収率、85% ee で得られた

(Scheme 3)。また、ジアステレオ選択性に課題を残すものの、四連続不斉中心を持つシクロペンタン骨格が最高 98% ee で得られた。



(論文審査の結果の要旨)

反応性の類似した官能基の触媒的な識別は、高度に官能基化された分子の効率的かつ選択的な構築を実現するための鍵である。しかし、このような識別を可能にする触媒の開発は世界的に見ても極めて未発達な段階である。非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応は、反応性の類似した異なるホルミル基間の触媒的識別が要求される反応系の好例である。本反応により得られるキラルな五員環や六員環骨格は、プロスタグランジン類や核酸医薬品など多くの医薬品の中心骨格として散見され、その有用性は高い。本研究では、従来、制御が困難な非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応の開発を目的とした。

1) アニリン性アミノ基を活性中心とした酸-塩基型触媒の開発

アニリン性アミノ基の低い反応性に着目し、反応性が類似するホルミル基の識別を目的に、アニリン性アミノ基を持つ酸-塩基型触媒を設計、合成した。その反応性を検証すべく、1,6-ヘキサンジアルに対する分子内不斉アルドール反応の検討を行った。その結果、本触媒が高ジアステレオ選択的 ($\text{anti} : \text{syn} = 15 : 1$) かつ高エナンチオ選択的 (97% ee) に分子内不斉アルドール反応を触媒することを明らかにした。

2) ホルミル基の触媒的識別に基づく分子内不斉交差アルドール反応

エノール化し得る2つのホルミル基を持つ非対称脂肪族ジアルを基質とする分子内不斉交差アルドール反応を検討した。本反応では2つのホルミル基を求核種と求電子種として識別しなければ、位置異性体、ジアステレオマー、さらにはエナンチオマーの合計8種類の生成物が併発し、複雑な混合物を与える。本研究では、開発したアニリン性アミノ基を活性中心とした酸-塩基触媒を用いて、窒素上にTs基やBoc基を持つ非対称脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉交差アルドール反応を検討した。その結果、本触媒はほぼ完全な選択性でホルミル基を識別し、 anti -体のみを高収率 (95%) かつ高エナンチオ選択的 (90% ee) に与えた。

3) 分子内不斉アルドール反応によるメソ型脂肪族ジアルの不斉非対称化

メソ型脂肪族ジアルを基質とした分子内不斉アルドール反応による不斉非対称化では、アルドール付加体として四連続不斉中心を有するシクロペンタン骨格を、アルドール付加体からの脱水体として二連続不斉中心を持つシクロペンテン骨格を与える。このような骨格は、天然物や医薬品等の合成に有用なキラルビルディングブロックになると考えられる。本研究ではアニリン性アミノ基を活性中心とした酸-塩基型触媒を用い、本課題にに取り組んだ。その結果、3,4位に置換基を有するメソ型脂肪族ジアルにおいて、二つの連続した不斉中心を有するシクロペンテン骨格が89%収率、85% eeで得られた。また、ジアステレオ選択性に課題を残すものの、四連続不斉中心を持つシクロペンタン骨格が最高98% eeで得られた。

以上のように本研究では、独自性の高い不斉合成法の開発を行っており、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28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。

要旨公表可能日： 2016 年 6 月 22 日以降