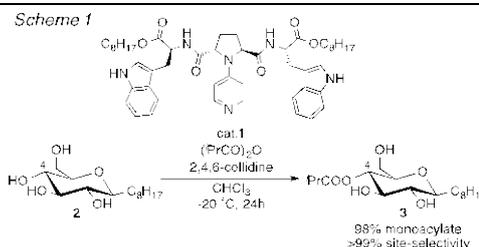


(続紙 1)

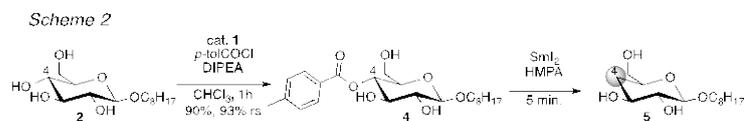
京都大学	博士 (薬学)	氏名	柳 正致
論文題目	カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化並びにポリオール類の触媒的位置選択的官能基化		
<p>糖類に代表されるポリオール化合物は天然物として広く存在し、魅力的な生理活性を示すものが多く、また医薬品やその候補化合物としても重要な位置を占めている。一方で、ポリオール化合物は類似する反応性を持つ複数の水酸基を有することから、その位置選択的官能基化は困難であり、ポリオール化合物の分子変換には保護・脱保護操作を経るのが一般的である。しかし、保護・脱保護の繰り返しは官能基導入に際して本来不要な操作である。そのため、保護・脱保護を経ない望む位置への直截的な官能基導入法の開発が廃棄物・コストの観点からも望まれている。このような状況の下、申請者の研究室では求核触媒 1 を用い、グルコース誘導体 2 の本来反応性の高い 6 位第 1 級水酸基存在下、4 位第 2 級水酸基選択的なアシル化を達成している (Scheme 1)。申請者は触媒 1 を用いることで、未だ発展途上であるポリオール化合物群の位置選択的官能基化の分野をさらに開拓するべく 1) カウンターアニオン制御による求核的アシル化触媒サイクルの活性化 2) 糖類の触媒的位置選択的脱酸素化 3) 10-deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化に関する研究を行った。</p> <p>1) <u>カウンターアニオン制御による求核的アシル化触媒サイクルの活性化</u></p> <p>触媒 1 を用いた位置選択的アシル化に関して、既にいくつかのポリオール化合物における位置選択的なアシル化が達成されている。一方で本反応はイソブチリル化及びベンゾイル化において、これまで触媒 1 を 1-10 mol% 用いる必要があり、また安息香酸無水物等の反応性の低い芳香族アシルドナーを用いた場合、反応に長時間を要していた。申請者はこれらの問題点を解決すべく本触媒反応の改良研究に着手した。</p> <p>触媒 1 を用いる Scheme 1 の反応では選択性発現にアシルドナーとして酸無水物の使用が必須で、酸クロリドでは選択性が発現しない (酸無水物では 12 h, 98% yield, 99% rs に対し、酸クロリドでは 48 h, 47% yield, 35% rs)。これはアシルピリジニウムイオンのカウンターアニオンとしてカルボキシラートの重要性を示している。一方、酸クロリドと求核触媒からは定量的にアシルピリジニウム中間体が生成するのに対し、酸無水物をアシルドナーとして用いると生成するアシルピリジニウム中間体は 0 °C, 0.07 M の条件では 0.2% 程度であることが今回分かった。そこで、酸クロリドを用いてアシルピリジニウム・塩素アニオンから成るイオン対を高濃度に生成した後、反応系中でこの塩素アニオンをカルボキシレートに変換できれば位置選択性を保ったまま触媒活性の向上が可能と考えた。検討の結果、</p>			



グルコース誘導体 2 を基質として触媒 1 にピバル酸に由来するカルボキシラートを共存させておくと、アシル化剤として酸クロリドを用いた場合に 4 位水酸基選択的に反応が進行した (最大 99% yield、98% rs)。さらに、本条件下では従来法である酸無水物法に比べ触媒活性が飛躍的に向上し、その最大触媒回転数は約 6700 回であった (最小触媒量: 0.02 mol%)。また、従来導入困難であった芳香族アシル基の効率的導入も可能になった。

## 2) 糖類の触媒的位置選択的脱酸素化

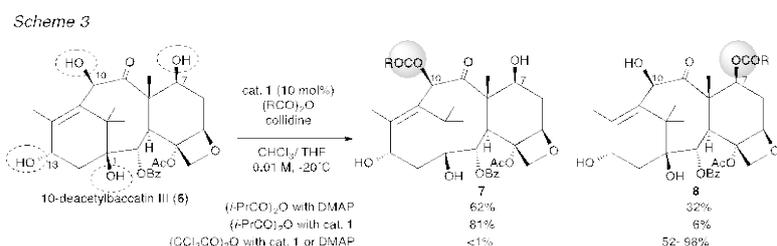
デオキシ糖は天然物や医薬品の重要な building block で、また希少糖であるため、豊富に存在する糖類からの変換法が盛んに報告されている。これらは保護・脱保護操作を駆使するものがほとんどであるが、一部豊富に存在する糖類からの直接的な位置選択的脱酸素化に向けた積極的な試みも報告されている。申請者は触媒 1 による位置選択的アシル化を足がかりとし、続く SmI<sub>2</sub> を用いた還元的脱アシロキシ化条件に附することで直接的な糖類の 4 位水酸基選択的な脱酸素官能基化を検討した (Scheme 2)。4 位イソブチリル化グルコース誘導体 3 は SmI<sub>2</sub> により脱アシロキシ化を受け、対応するデオキシ糖 5 を 17% 収率で与えるが、アシル基として p-トルオイル基を用いた場合 61% 収率で脱アシロキシ化が進行した。また、触媒 1 による位置選択的 p-トルオイル化には、先に示した酸クロリド/ピバル酸法を用いると効率的導入が可能であった (90% yield, 93% rs)。本法はグルコサミン誘導体、アロース誘導体や二糖類においても広く適用可能であった。



## 3) 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化

10-Deacetylbaccatin III (6) は抗癌剤である Taxol や Taxotere の合成上重要な中間体である。申請者は 6 の有する多数の水酸基に対する位置選択的アシル化が触媒 1 により可能になると考え検討を行った (Scheme 3)。

一般的な求核触媒である 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下、6 にイソ酪酸無水物を作用させると、10 位アシル化体 7 及び 7 位アシル化体 8 がそれぞれ 62%、32% 収率で得られた (7: 8= 66: 34)。一方、触媒 1 を用いた場合位置選択性は著しく向上し、7 が 81% 収率で得られた (7: 8= 93: 7)。また、トリクロロ酢酸無水物をアシルドナーとした場合、7 位水酸基と 10 位水酸基の反応性が逆転し、8 がほぼ完全な位置選択性で得られることを見出し (7: 8= <1: >99)、本法が多官能基性の抗腫瘍性化合物の late-stage functionalization に有効であることが分かった。



(論文審査の結果の要旨)

糖類に代表されるポリオール系天然物は魅力的な生理活性を示すものが多く、医薬品やその候補化合物としても重要な位置を占めている。一方で、糖類は類似する反応性を持つ複数の水酸基を有することから位置選択的官能基化は困難で、その分子変換には保護・脱保護操作を経るのが一般的である。しかし、保護・脱保護の繰り返しは官能基導入に本来不要な操作である。そのため、保護・脱保護を経ない望む位置への直截的な官能基導入法の開発が望まれている。このような状況下、分子認識型有機触媒を用い、未だ発展途上であるポリオール化合物群の位置選択的官能基化の分野を開拓するべく、1) カウンターアニオン制御による求核的アシル化触媒サイクルの活性化、2) 糖類の触媒的位置選択的脱酸素化、3) 10-deacetylbaocatin III の位置選択的アシル化、に関する研究を行った。

1) カウンターアニオン制御による求核的アシル化触媒サイクルの活性化

分子認識型有機触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化は既に達成されているが、触媒の使用量が多い、反応性の低い芳香族アシルドナーを用いた場合に反応に長時間を要する、等の問題点があった。本研究ではこれらの問題点を以下のように解決した。糖類の触媒的位置選択的アシル化では、アシルドナーとして酸無水物の使用が選択性発現に必須で、酸クロリドでは選択性が低下することが知られている。これはアシルピリジニウムイオンのカウンターアニオンとしてカルボキシラートの重要性を示している。一方、酸クロリドと求核触媒からは定量的にアシルピリジニウム中間体が生成するのに対し、酸無水物をアシルドナーとして用いると生成するアシルピリジニウム中間体は 0 °C, 0.07 M の条件では 0.2% 程度であることが分かった。そこで、酸クロリドを用いてアシルピリジニウム・塩素アニオンから成るイオン対を高濃度に生成した後、反応系中で塩素アニオンをカルボキシレートに変換できれば位置選択性を保ったまま触媒活性の向上が可能と考え、検討を行った、その結果、グルコース誘導体を基質とし、求核触媒、酸クロリド、ピバル酸に由来するカルボキシラートを共存させることで、糖類水酸基の位置選択的アシル化を達成した (最大 99% yield、98% rs)。本条件下では、従来法である酸無水物法に比べ触媒活性が飛躍的に向上し、その最大触媒回転数は約 6700 回であった (最小触媒量: 0.02 mol%)。また、従来導入困難であった芳香族アシル基の効率的導入も可能になった。

2) 糖類の触媒的位置選択的脱酸素化

デオキシ糖は天然物や医薬品の重要な **building block** で、また希少糖であるため、豊富に存在する糖類からの変換法が盛んに研究されている。これらは保護・脱保護操作を駆使するものがほとんどであるが、一部豊富に存在する糖類からの直接的な位置選択的脱酸素化に向けた積極的な試みも報告されている。本研究では有機触媒による糖

類の位置選択的アシル化に続く、 $\text{SmI}_2$  を用いた還元的脱アシロキシ化により、糖類の位置選択的な脱酸素官能基化を達成した。本法はグルコサミン誘導体、アロース誘導体や二糖類においても広く適用可能であった。

### 3) 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化

10-Deacetylbaccatin III は抗癌剤である Taxol や Taxotere 合成の重要な中間体である。本研究では、10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化を分子認識型有機触媒を用いて検討した。一般的な求核触媒である 4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下のイソ酪酸無水物を用いるアシル化では、10 位アシル化体及び 7 位アシル化体がそれぞれ 62%, 32% 収率で得られた。一方、分子認識型有機触媒を用いた場合、位置選択性が向上し、10 位アシル化体が 81% 収率で得られた。また、トリクロロ酢酸無水物をアシルドナーとした場合、7 位水酸基と 10 位水酸基の反応性が逆転し、7 位アシル化体がほぼ完全な位置選択性で得られた。このように、本法が多官能基性抗腫瘍性化合物の late-stage functionalization に有効であることが分かった

以上のように本研究は独自性の高い合成法開発を行っており、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： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日以降