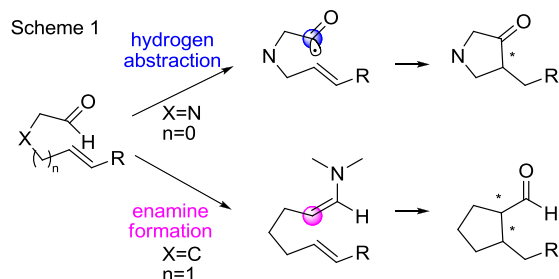


(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	佐藤 智洋
論文題目	エナールの閉環反応を鍵とする光学活性 5 員環化合物の合成研究		

(論文内容の要旨)

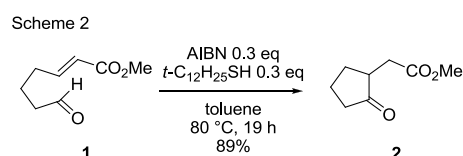
光学活性五員環はプロスタグランジンやカイニン酸などの生理活性物質にしばしば見出される重要な基本構造である。申請者はエナールのアシルラジカル或いはエナミンを経由する閉環反応による光学活性五員環構築法の開拓を行った。アシルラジカル閉環反応では



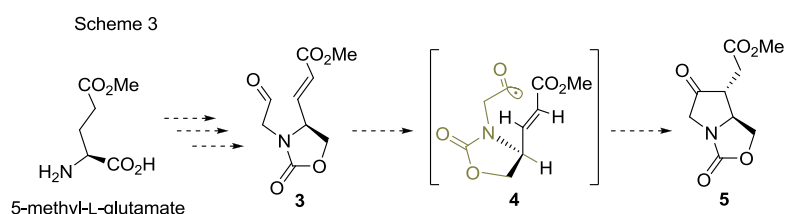
分子内にオレフィンとアミンを有するアルデヒドのジアステレオ選択的な閉環により光学活性ピロリジノンの構築に成功した (Scheme 1)。キラルピロリジン誘導体を用いたエナミン閉環ではシクロペンタン誘導体を光学活性体として得ることに成功した (Scheme 1)。

【アシルラジカルの不斉共役付加反応を用いた含窒素五員環の不斉合成】

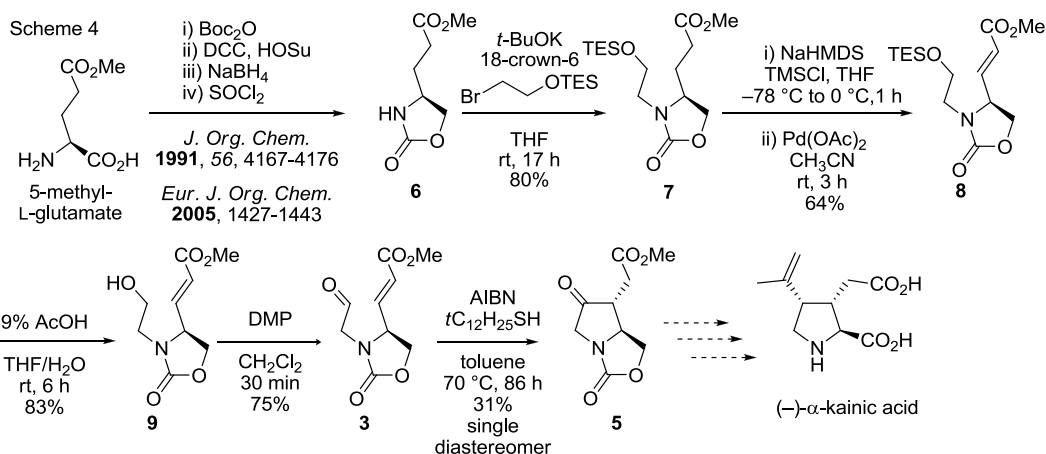
チオールを触媒とするアルデヒドから水素引き抜きによって発生させたアシルラジカルの分子内共役付加反応は既に報告されている (Scheme 2)。今回新たに、5-methyl-L-glutamate から合成したアルデヒド



3 を用いれば光学活性ピロリジノン 5 が得られ、本反応を複素環不斉構築に展開できると期待した (Scheme 3)。



5-methyl-L-glutamate から文献既知のカルバメート 6 を合成した (Scheme 4)。次いで、N-アルキル化、伊藤-三枝酸化により不飽和エステルとした後、Dess-Martin 酸化によりアルデヒド 3 を得た。アシルラジカルの閉環反応は、トルエン中、70 °Cでラジカル開始剤としてAIBN を用いると、アンチ体 5 が単一のジアステレオマーとして 31% で得られた。本反応のジアステレオ選択性は、熱力学支配によるエピマー化、もしくはアリリックストレインの最も小さくなる配座 4 を経由して反応が進行し、アシルラジカルが *re* 面から付加するモデルで説明できる (Scheme 3)。得られた 5 は (–)- α -カイニン酸をはじめとする生理活性物質へ変換可能である。

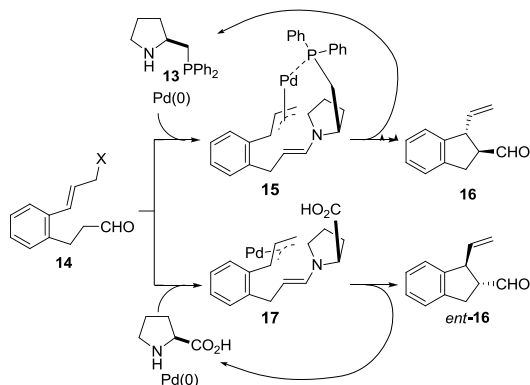


【キラルピロリジン誘導体触媒を用いる分子内アリル化反応による五員環の不斉合成】

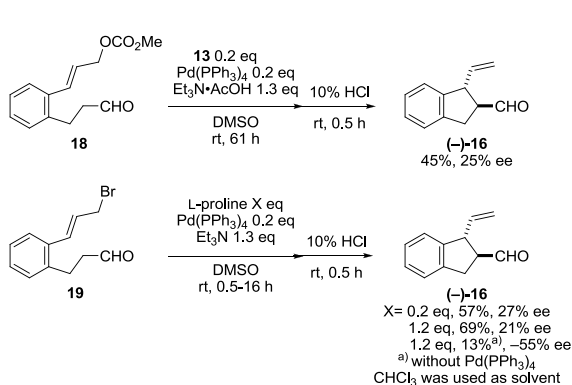
ホスファン部位を有するピロリジン誘導体 **13** をパラジウム存在下、アリル位に脱離基を有するエナール **14** に作用させれば、エナミンと π -アリル錯体を有する中間体 **15** を形成し、エナミン π 面のホスファン側から反応が進行した光学活性 5 員環 **16** が得られると期待した (Scheme 5, 上)。一方、L-プロリンを用いれば中間体 **17** のエナミンは立体障害基のカルボキシル基と反対側の π 面から反応し *ent*-**16** が得られると期待した (Scheme 5, 下)。

触媒量のパラジウム及び **13** 存在下、**18** を反応させると 45% 収率で五員環 *(-)*-**16** が得られた (Scheme 6)。 **13** の代わりに L-プロリンを用いると、期待したエナンチオ選択性の逆転は起こらなかったものの同程度の収率 (57%) 及び選択性 (27% ee) で *(-)*-**16** が得られた (Scheme 6)。 L-プロリンを化学量論量用いて反応を行っても収率、選択性は同程度 (69%, 21% ee) であったことから L-プロリンが触媒として機能する事が示された。クロロホルム中、パラジウムを用いずに当量の L-プロリンを加えて反応を行うと収率は 13% に留まるものの中程度の不斉収率 55% ee で光学活性な五員環 *(+)*-**16** を得る事に成功した。

Scheme 5



Scheme 6



(論文審査の結果の要旨)

光学活性五員環構造はカイニン酸やプロスタグランジン類の基本骨格に見られるように生物活性化合物の基本骨格であり、従って、光学活性5員環構築法の開発は重要である。本論文は、アシルラジカル分子内共役付加反応による光学活性ピロリジノン合成法の開拓及びエナミン不斉分子内アリル化反応による光学活性五員環化合物の合成法の二つの方法を、エナールを出発原料として開発し、その経緯を記したものである。

1. アシルラジカルの分子内共役付加反応による光学活性ピロリジノン骨格の合成

天然型L-グルタミン酸を出発物質として合成したキラルなエナールをチイルラジカルと反応させると、ホルミル基がアシルラジカルに変換され、次いで不飽和エステル部位に分子内共役付加して閉環し、キラルなピロリジノン誘導体を与えた。このアシルラジカル閉環反応で得られる五員環化合物はアロカイニン酸の合成中間体へと誘導され、光学活性アロカイニン酸の形式全合成を達成した。

2. エナミンの不斉分子内アリル化反応による光学活性シクロペンタン骨格の合成

キラルなピロリジン誘導体とエナールを反応させると、ホルミル基がエナミンに変換され、次いで不飽和エステル部位に分子内共役付加して光学活性5員環化合物を生成した。

DMSO溶媒中、トリエチルアミンを用い、プロリンと反応させると69%収率でシクロペンタンが得られる事を見出した。プロリンを0.2当量と触媒量にしても57%収率で環化体を得られ、プロリンが触媒として機能する事を見出した。また、アミノホスファンの触媒化も達成した。

以上、本研究では、合成容易なエナールを出発物質として用いた光学活性五員環構築法の開拓を行い、アシルラジカルの共役付加反応を用いたピロリジン合成法及びエナミンの触媒的不斉アリル化反応を用いたシクロペンタン合成法の開発に成功した。いずれも五員環構築法としてはユニークな合成化学手法であり、医薬品合成化学と創薬有機化学へ貢献する。

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22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。

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 年 月 日以降