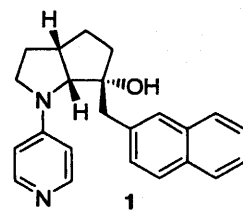


|          |                                           |
|----------|-------------------------------------------|
| 氏 名      | もも せ や し ま<br>百 瀬 八 州                     |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (薬 学)                                 |
| 学位記番号    | 薬 博 第 484 号                               |
| 学位授与の日付  | 平成 14 年 3 月 25 日                          |
| 学位授与の要件  | 学位規則第4条第1項該当                              |
| 研究科・専攻   | 薬学研究科創薬科学専攻                               |
| 学位論文題目   | ピロリジノピリジン型不斉求核触媒を用いる速度論的光学分割および反応機構に関する研究 |

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| 論文調査委員 | (主 査)<br>教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 |
|--------|-----------------------------------|

### 論 文 内 容 の 要 旨

リパーゼ等の酵素を用いる速度論的光学分割は1960年代から盛んに研究されてきたのに対し、人工の不斉アシル化触媒を用いる例は1990年代後半まであまり知られていなかった。この分野において当研究室では4-ピロリジノピリジン（以下PPYと略す）を基本骨格とするアシル化触媒1を開発しこれを用いるジオール誘導体の非酵素的速度論的光学分割に成功している。本研究はこのアシル化触媒1およびその類縁体に関するものである。本触媒は活性中間体形成時に構造変化を起こし新しい不斉空間を形成することから酵素様特性を持った機能性分子と言える。著者は触媒1を用いる不斉合成への応用として1,2-アミノアルコール誘導体の速度論的光学分割およびプロキラルなジオールエステルの不斉ラクトン化を検討した。さらに1およびその類縁体による不斉アシル化の反応機構について検討を行った。

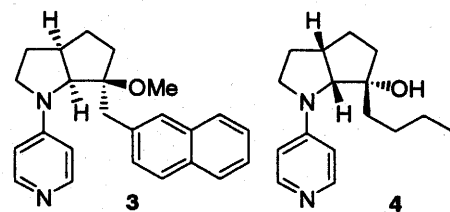
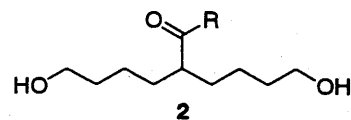


はじめに触媒1の合成法の改良を行った。以前はビスクロ骨格形成をプロモアミネーションを鍵行程に五段階で行っていたが、収率、再現性に問題があった。これをヨードアミネーションを用いることにより再現性、収率共に良く三行程とすることができた。また以前はジアステレオマー塩形成による光学分割により光学活性な1を得ていたが、これを不斉補助基法に変えることにより1の両鏡像異性体を収率、光学純度良く得ることができた。

つぎにアミノアルコール類の1を用いるアシル化による速度論的光学分割を行った。通常アミノアルコールにアシル化剤を作用させると、無触媒下に窒素原子のアシル化が進行する。そこで窒素原子の保護基の検討を行ったところ、*p*-ジメチルアミノベンゾイル基が最適であった。また、溶媒およびアシル化剤の検討も行いハロゲン系溶媒およびイソ酪酸無水物を選択した。以上の条件下、触媒1による種々の環状シス1,2-アミノアルコール誘導体の速度論的光学分割を室温で行ったところ、99%ee以上の回収基質(37-27%)が得られた。この時の選択性(*s*)は11-21であった。選択性(*s*)は反応温度に依存し-40℃では54に達した。一方、環状トランス1,2-アミノアルコール誘導体で選択性(*s*)はほとんど発現せずシス体とは全く異なる傾向がみられた。また本触媒1を用いる非環状1,2-アミノアルコールの速度論的光学分割でもアミノ基と水酸基の相対配置が選択性(*s*)に大きく影響することがわかった。

上記の速度論的光学分割には従来、反応中間体であるアシルピリジニウムイオンにおいてナフタレン環とピリジン環の $\pi$ - $\pi$ スタッキングが不斉誘導に必須と考えられていた。この反応機構によればプロキラルなジオールエステル2は高い不斉収率で対応する $\varepsilon$ -ラクトンを与えるものと考えられた。実際、触媒1を用いてラクトン化を種々検討したが不斉収率は最大12%と予期に反する結果が得られた。

そこで触媒1の反応機構を再検討することを目的に新規アシル化触媒3, 4を合成した。3では1の水酸基が保護されており、4は1のナフタレン環がブチル基に置換されている。3を用いた環状1,2-アミノアルコール誘導体の速



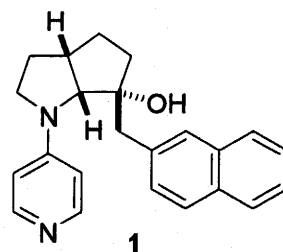
度論的光学分割を行ったところ不斉誘導は全く見られなかった。一方4を用いた場合、選択性(*s*)は16と1に匹敵する結果が得られた。このことは従来の想定とは異なる反応機構を示している。そこでアシルピリジニウムイオンの<sup>1</sup>H NMR スペクトル、UV スペクトルによる構造解析および理論計算による解析を行った。その結果、1から生成する活性中間体は今までの推定と異なる立体配座であることが推定され、水酸基が選択性発現の鍵を握ることがわかった。

つぎに1の触媒活性を求めるためアシル化反応の反応速度を求めた。アキラルな基質のアシル化の反応速度をNMR法で求めたところ、1の反応速度は基本骨格であるPPYと同程度であり1は高い触媒活性を持つことがわかった。つぎに1によるアシル化でエナンチオマー間の反応速度に17倍の差があるキラルな基質を用いて同様に反応速度を求めた結果、反応性の低いエナンチオマーの場合、1とPPYの反応速度はほぼ等しかったが反応性の高いエナンチオマーの場合、1はPPYより約13倍速く反応を触媒した。従って1による不斉アシル化の選択性(*s*)はエナンチオ選択的な加速性に起因して発現することが明らかとなった。この加速性は1の水酸基と基質のカルボニル基との遷移状態における水素結合によるものと結論した。

これは従来提出されていた反応機構とは大きく異なっており、不斉求核触媒1の新しい作用機構を提出することが出来た。

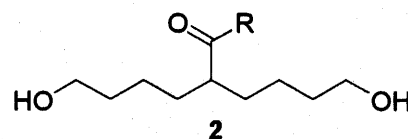
### 論文審査の結果の要旨

リパーゼ等の酵素を用いる速度論的光学分割は1960年代から盛んに研究されてきたのに対し、人工の不斉アシル化触媒を用いる例は1990年代後半まであまり研究されていなかった。著者の所属する研究室では4-ピロリジノピリジン(PPY)を基本骨格とする不斉求核触媒1を開発しこれを用いるジオール誘導体の非酵素的速度論的光学分割に成功している。本研究は触媒1の適用範囲の拡大及び不斉アシル化の反応機構の検討に関するものである。

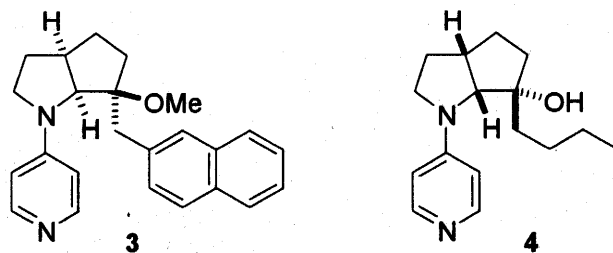


不斉求核触媒1はプロモアミネーションによりビスクロ骨格を形成し五段階で行っていたが、収率、再現性に問題があった。これをヨードアミネーションに変更することにより再現性、収率共に良く三行程に短縮した。また以前はジアステレオマー塩形成による光学分割により光学活性な1を得ていたが、これを不斉補助基法に変えることにより1の両鏡像異性体を収率、光学純度良く得ることに成功した。つぎにアミノアルコール類の1を用いるアシル化による速度論的光学分割を行った。通常アミノアルコールにアシル化剤を作用させると、無触媒下に窒素原子のアシル化が進行するため窒素原子の保護基の検討を行ったところ、*p*-ジメチルアミノベンゾイル基が最適であった。また、溶媒およびアシル化剤の検討も行いハロゲン系溶媒およびイソ酪酸無水物を選択した。以上の条件下、触媒1による種々の環状シス1,2-アミノアルコール誘導体の速度論的光学分割を室温で行ったところ、99%ee以上の回収基質(37-27%)が得られた。この時の選択性(*s*)は11-21であった。一方、環状トランス1,2-アミノアルコール誘導体では選択性はほとんど発現せずシス体とは全く異なる傾向がみられた。

上記の速度論的光学分割には従来、反応中間体であるアシルピリジニウムイオンにおいてナフタレン環とピリジン環の $\pi$ - $\pi$ スタッキングが不斉誘導に必須と考えられていた。この反応機構によればプロキラルなジオールエステル2は高い不斉収率で対応する $\epsilon$ -ラクトンを与えるものと考えられた。実際、触媒1を用いてラクトン化を種々検討したが不斉収率は最大12%と予期に反する結果が得られた。



そこで触媒1の反応機構を再検討することを目的に新規アシル化触媒3、4を合成した。水酸基が保護された3を用いた環状1,2-アミノアルコール誘導体の速度論的光学分割を行ったところ不斉誘導は全く見られなかった。一方ナフタレン環がブチル基に置換された4を用いた場合、選択性は16と1に匹敵する結果が得られた。このことは従来の想定とは異なる反応機構を示している。そこでアシルピリジニウムイオンの<sup>1</sup>H NMR スペクトル、UV スペクトルによる構造解析および理論計算による解析を行った。その結果、1から生成する活性中間体は今までの推定と異なる立体配座であることが推定され、水酸



基が選択性発現の鍵を握ることがわかった。

つぎに1の触媒活性を求めるためアシル化反応の反応速度を求めた。アキラルな基質のアシル化の反応速度をNMR法で求めたところ、1の反応速度は基本骨格であるPPYと同程度であり1は高い触媒活性を持つことがわかった。つぎに1によるアシル化でエナンチオマー間の反応速度に17倍の差があるキラルな基質を用いて同様に反応速度を求めた結果、反応性の低いエナンチオマーの場合、1とPPYの反応速度はほぼ等しかったが反応性の高いエナンチオマーの場合、1はPPYより約13倍速く反応を触媒した。従って1による不斉アシル化の選択性はエナンチオ選択的な加速性に起因していることが明らかとなった。この加速性は1の水酸基と基質のカルボニル基との遷移状態における水素結合によるものと結論した。これは従来提出されていた反応機構とは大きく異なっており、不斉求核触媒1の新しい作用機構を提出することが出来た。

以上、本論文は不斉求核触媒に関して新しい展望を開いたものである。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成14年2月27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。