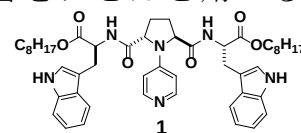


京都大学	博士 (薬学)	氏名	吉田圭佑
論文題目	官能基間距離の識別に基づく触媒的な位置選択的アシル化法の開発		

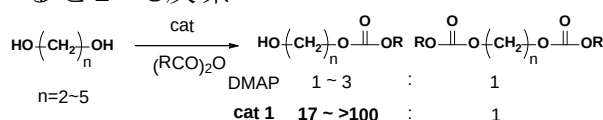
精密有機合成には大きく二つのテーマがある。ひとつは汎用的合成法の開発で、この場合用いられる触媒は広範囲の基質に対して高選択性、高活性を示すことが望まれ、現在活発な研究が展開されている。もう一つは基質特異的な合成法の開発である。例えば、複数の水酸基を有するポリオール化合物の位置選択的官能基化や遠隔位ジオールのモノ官能基化がその例としてあげられるが、これらの世界的視野からみても極めて未発達で、非酵素手法は皆無に等しく、現代有機化学の限界とも言える。そこで申請者は種々のポリオール類の選択的官能基化を研究目標として設定し以下の研究を行った。

鎖状ジオールの選択的モノアシル化

遠隔位ジオールのモノ官能基化は基質自身の立体障害をほとんど用いることが出来ない為、ジオールの水酸基間距離が長くなるほど制御が難しくなる。このような背景のもと申請者は鎖状ジオールの選択的なモノアシル化を行い、1当量の酸無水物と触媒 **1** を用いると2~5炭素



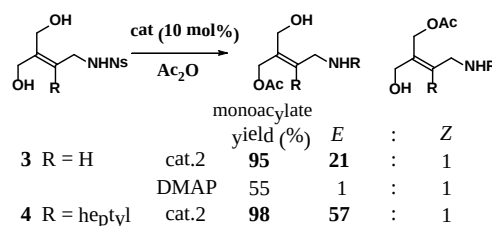
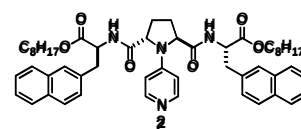
隔てた直鎖のジオールについてモノアシル体が高収率かつ選択的に生成することを見出した(モノアシル体:ジアシル体 = $\geq 17 : 1$)。即



ち 1,5-ペンタンジオールの水酸基間距離である約 5.7 Å の距離を触媒が認識することで、立体障害によらない、触媒制御のアシル化を達成した。

2-Alkylidenepropane-1,3-diolのE-選択的アシル化

プロキラルな1,3-ジオールの不斉非対称化は酵素法、非酵素法ともに多く報告されているものの、2-alkylidenepropane-1,3-diolのE / Z の識別によるアシル化は酵素法、非酵素法ともに報告例はわずかで基質の構造も極めて限定されていた。申請者は遠隔位の官能基認識を基盤とするアプローチにより2-alkylidenepropane-1,3-diolの選択的なアシル化を目指した。まず三置換オレフィンの基質で我々の開発したPPY触媒を10 mol%用いて反応を行うとモノアシル体が収率95%でE / Z 比が21 / 1で選択的に

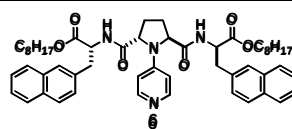


得られた。一方、DMAPを用いると収率55%に低下し、E / Z 比も1 / 1と非選択であった。さらにこれまで全く報告例の無い四置換オレフィンのアシル化を試みたところ高収率且つ完璧に近いE体選択性で反応が進行した。

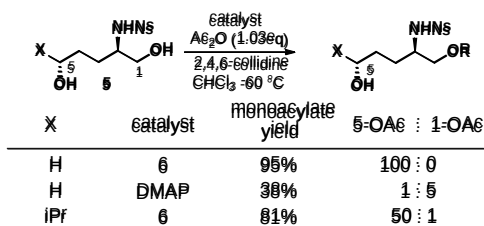
2-アミノ-1,5-ペンタンジオール誘導体の位置選択的アシル化

非対称1,5-ジオールの位置選択的アシル化は酵素法が二例報告されているのみで、非酵素法での高位置選択的なアシル化は未だ報告されてい

い。そこで今回、非対称1,5-ジオールの位置選択的アシル化に挑戦した。*(R)*-2-*N*-Ns-1,5-pentanediolのアシル化を10 mol%の触媒 **6** と1.03当量のAc₂Oを用いて反応を



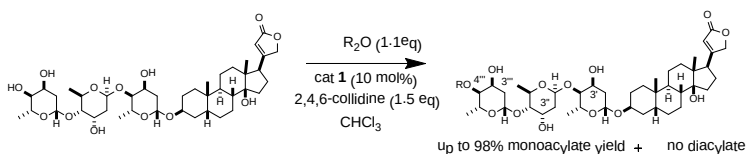
行くと、NHNs基からより遠隔位にある水酸基のみにアシル化が起こり、モノアシル体が収率 95% で完璧な位置選択性 (5-OAc : 1-OAc = 100 : 0) で得られた。一方、DMAP触媒を用いると収率は38% に低下し (ジアシル体30%、recovery 32%)、位置



選択性は 5-OAc : 1-OAc = 1 : 5 となり、触媒 **6** とは逆に 1 位水酸基のアシル化が優先した。本触媒は水素結合を介して基質のHNs基を認識し、HNs基から特定の空間配置と距離にある水酸基を厳密に識別しアシル化を起こすと考えられる。以上の知見から 1 位第一級水酸基と 5 位の第二級水酸基が共存する基質においても、5 位の第二級水酸基選択的なアシル化が可能ではないかと考え、検討を行った。その結果、20 mol%の **6** と1.03当量のAc₂Oで反応を行うと第二級水酸基選択的アシル化が進行することを見出した (モノアシル体81%, 5-OAc : 1-OAc = 50 : 1)。

天然物由来医薬品ジギトキシンの位置選択的アシル化

ジギトキシンは 3 つの糖部位と 1 つのステロイド骨格からなる強心配糖体で、5つの水酸基を有する複雑な構造の化



合物である。このように複数存在する水酸基を識別して官能基化出来れば医薬品供給や、活性化合物検索のためのライブラリー構築にとっても有用なツールとなり得る。そこで触媒 **1** を用いてジギトキシンのアシル化を試みた。触媒 **1** および種々の酸無水物を用いて検討を行った結果、ジアシル体を全く生成することなく4''' 位の水酸基に高収率かつ完璧な選択性でモノアシル化出来ることを見出した。これに対してDMAPを用いて反応を行うと位置選択性は同様であるが、ジアシル体の副生が伴った。このことから、触媒 **1** はジギトキシンのような複雑な基質においても選択的なモノアシル化が可能になった。

(論文審査の結果の要旨)

多官能性化合物の位置選択的官能基化は現代有機化学の未解決課題のひとつである。筆者は基質の官能基間距離を識別する基質認識型触媒を設計合成し、ジオール類やポリオール類の位置選択的アシル化に関する研究を行った。

1, 鎖状ジオールの選択的モノアシル化

遠隔位ジオールのモノ官能基化はジオールの水酸基間距離が長くなるほど制御が困難になる。筆者は遠隔位ジオールのモノアシル化を可能にする有機触媒を設計合成し、鎖状ジオールの選択的なモノアシル化を行った。1当量の酸無水物と本触媒 (10 mol%) を用いると、2～5炭素隔てた直鎖ジオールのモノアシル化が高選択的に進行した (モノアシル体 : ジアシル体 = $\geq 17 : 1$)。このモノアシル化の選択性発現は、触媒がジオール構造をモノオール構造から識別することに由来している。例えば、本触媒存在下では1,5-ペンタンジオールのアシル化はそのモノアシル体に比べ100倍以上速く進行する。また本触媒は、1,5-ペンタンジオールのアシル化を1,6-ペンタンジオールより5.2倍速く進行させる。即ち、本触媒は1,5-ペンタンジオールの水酸基間距離 (5.7 Å) を認識することが示唆された。

2, 2-Alkylidenepropene-1,3-diolの*E*-選択的アシル化

2-Alkylidenepropene-1,3-diolの*E/Z* の識別によるアシル化は酵素法、非酵素法ともに限定された基質に関する報告例があるのみである。筆者は遠隔位の官能基認識を基盤とするアプローチにより2-alkylidenepropene-1,3-diolの選択的アシル化を行った。三置換オレフィンを経験としたとき、本触媒 (10 mol%) を用いて反応を行うと、*E*-選択的アシル化が進行した (*E/Z* = 21/1、モノアシル化の収率95%)。一方、DMAPを触媒として用いると、*E/Z* = 1/1で非選択的アシル化が進行した。さらに、これまで全く報告例の無い四置換オレフィンのアシル化を試みたところ、種々の基質について20 : 1以上で*E*-選択的アシル化が進行した。

3, 2-アミノ-1,5-ペンタンジオール誘導体の位置選択的アシル化

非対称1,5-ジオールの位置選択的アシル化は酵素法が二例報告されているのみで、非酵素法での高位置選択的なアシル化は未だ報告されていない。筆者は有機触媒を用いる非対称1,5-ジオールの位置選択的アシル化を行った。(R)-2-Ns-1,5-pentanediolのアシル化を10 mol%の本触媒と1.03当量のAc₂Oを用いて行うと、NH₂基からより遠隔位にある水酸基のみにアシル化が起こり、モノアシル体が収率 95%、5-OAc:1-OAc=100:0の位置選

択性で得られた。一方、DMAPを触媒として用いると位置選択性は5-OAc:1-OAc=1:5となり、上記触媒とは逆に 1 位水酸基のアシル化が優先した。さらに本触媒を用いると、 1 位第一級水酸基と 5 位第二級水酸基が共存する基質でも、第二級水酸基選択的なアシル化進行した。(モノアシル体81%, 5-OAc(2級) : 1-OAc(1級)=50:1)。

4, 天然物由来医薬品ジギトキシンの位置選択的アシル化

ジギトキシンは 三糖と 1 つのステロイド骨格からなる強心配糖体で、4 つ第二級水酸基と 1 つの第三級水酸基を持つ複雑な構造の化合物である。このような複数存在する水酸基を識別して官能基化出来れば、医薬品開発や活性化合物検索のためのライブラリー構築の有用なツールとなり得る。本触媒を用いてジギトキシンのアシル化を行うと4''' 位の水酸基のみがアシル化を受け、ジアシル体は得られなかった。一方、DMAPを用いて反応を行うと位置選択性は同様であるが、ジアシル体の副生が伴った。このように、ジギトキシンのようなポリオール化合物の選択的モノアシル化が本触媒により可能になった。

以上の研究は精密有機合成化学におけ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23年1月25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24年4月1日以降