

氏 名 谷 山 大 典
 学位(専攻分野) 博士 (薬 学)
 学位記番号 薬 博 第 451 号
 学位授与の日付 平成 12 年 3 月 23 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 イミンの高選択的不斉アルキル化反応の開発とイソキノリンアルカロイドへの合成展開

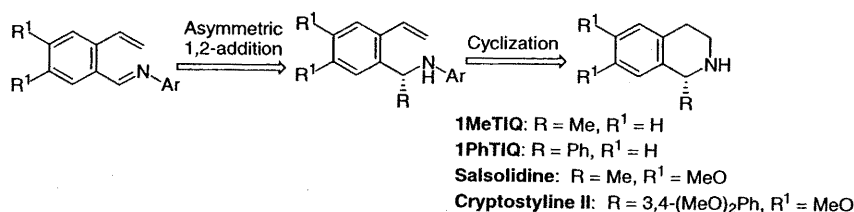
論文調査委員 (主 査) 教授 富岡 清 教授 藤井信孝 教授 富士 薫

論 文 内 容 の 要 旨

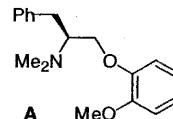
光学活性なアミンをエナンチオ選択的に生成する反応は、生物活性を持つアミン類を不斉合成する際の重要なステップと成り得る。イミンのエナンチオ選択的アルキル化反応は窒素に隣接した炭素に不斉点を効率良く構築する手段の一つだが、高い不斉収率を与えている報告、及び不斉合成への展開がなされた例は極めて少ない。本研究では、当研究室で開発されたイミンへの不斉アルキル化反応を基盤とする生物活性 1 位置換テトラヒドロイソキノリンの不斉合成を試みた。その結果イミンの窒素上置換基として、活性化能、エナンチオ選択能、被酸化能の高いナフタレン骨格を見だし、極めて高い不斉収率を達成した。また窒素上置換基の確実な切断方法を開発した。新規な閉環反応も見だし、生物活性 1 位置換テトラヒドロイソキノリンの新規な不斉合成ルートを開発することができた。

[1 位置換テトラヒドロイソキノリンの不斉合成経路の開拓]

はじめに、芳香環のオルト位に閉環の足がかりを有するイミンを不斉アルキル化して窒素に隣接する炭素に不斉点を構築し、次いで閉環してテトラヒドロイソキノリン (TIQ) 骨格を構築することとした。



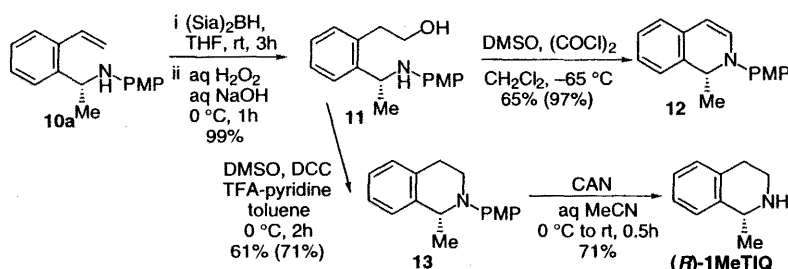
酸化的に除去可能な窒素上置換基として PMP 及び MePMP を持つイミン 9a, 9b を、キラル配位子 A 存在下メチルリチウムと反応させると、アルキル化体 10a, 10b が 71 及び 84% ee と高い選択性で得られた。A を 0.3 当量と触媒量で用いても 62% ee で 10b が得られた。



Imine, Ar	A/eq	temp/°C	Amine	yield/%	ee/%
9a, PMP	2.6	-95	10a	76	71
9b, MePMP	2.6	-95	10b	99	84
	2.6	-42		93	78
	0.3	-42		99	62

9a: Ar = 4-MeOPh(PMP)
 9b: Ar = 2-Me-4-MeOPh(MePMP) 10a, b

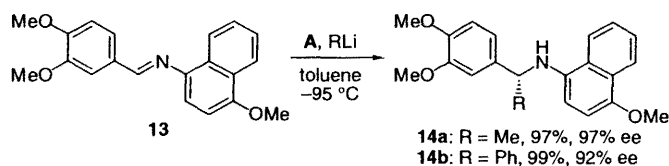
10a のオレフィンをヒドロホウ素化-酸化によりアルコール体 11 に定量的に変換した後、Swern 酸化を行うと 97% でエナミン型の閉環体 12 が得られた。一方、DMSO-DCC 酸化を行うと一挙に閉環体 13 が 71% で得られた。CAN 酸化で脱 PMP 化すると 71% で目的の (R)-1 MeTIQ を合成できた。



しかし、より高い不斉収率を与えた MePMP 体 10b からは立体障害に起因される閉環収率の低下がみられた。また 1 PhTIQ は良好な収率で合成可能なものの、イミン 9a へのフェニルリチウムの不斉付加が最高でも 50% ee であった。さらに 6, 7-ジメトキシ-1-メチル TIQ (Salsolidine) の合成を試みたところ、最終の酸化的脱アリール化反応で複雑な生成物の混合物を与え目的化合物を得ることができなかった。そこで、Salsolidine の不斉合成を可能にする不斉アルキル化反応の開発を検討した。

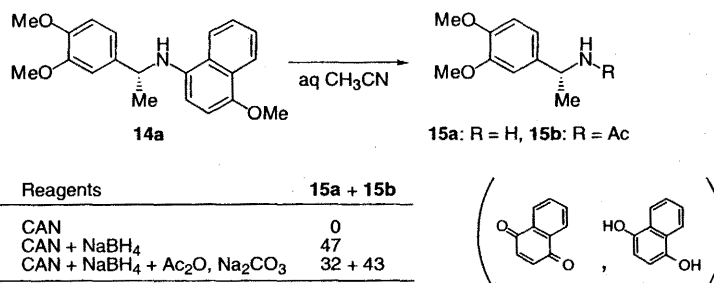
[イミンへの高選択的不斉アルキル化反応の開発]

不斉アルキル化反応において窒素上置換基は、1) イミンを活性化しアルキル化反応を促進すること、2) 高い不斉収率を与えること、3) 容易に除去可能であること、の能力をもつことが重要である。種々検討を行ったところ窒素上置換基に、電子供与性置換基を持つナフタレン類を用いると、ベラトルアルデヒドイミン 13 へのメチルリチウムの不斉アルキル化反応が 97% ee と、これまでの鎖状イミンにおける最高 91% ee を遙かに凌駕するエナンチオ選択性を示した。またフェニルリチウムの不斉付加も 14b を 92% ee と高選択的に与えた。



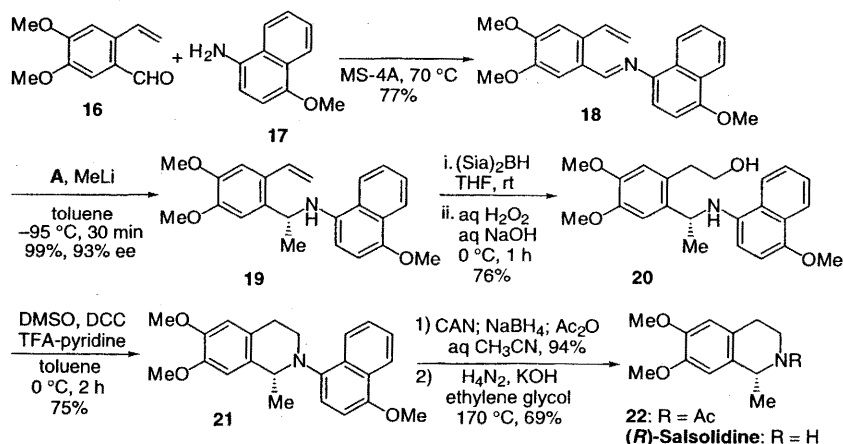
[窒素上置換基の酸化的切断]

14a を従来通り CAN 酸化したところ、窒素上の置換基はフェニルからナフチルが変わって酸化が進行しやすくなったにもかかわらず、目的のアミン 15a は全く得られなかった。アミンと副生するナフトキノンが再結合ないしは 1, 4-付加するためと思われた。そこで NaBH₄ によるキノンの還元処理を行ったところ 47% で 15a を得ることができた。さらに、ジヒドロナフトキノンのキノンへの再酸化とこれによる副反応を防ぐ目的で無水酢酸によるアセチル化の処理を加えたところ、15a とアミド体 15b が計 75% で得られた。即ちジメトキシフェニル基を残したまま収率良くナフチル基を除去する新しい手法が誕生した。



[サルソリジンの不斉合成]

アルデヒド 16 とナフチルアミン 17 を加熱縮合させて得たイミン 18 に、配位子 A 存在下メチルリチウムを反応させてアルキル化体 19 を 99% 収率, 93% ee で得た。アルコール体 20 に変換後, Moffatt 酸化条件化閉環して TIQ 骨格 21 を構築した。21 を CAN 酸化, 還元, 無水酢酸処理すると脱アリール体 22 が 94% で得られた。最後に 22 をヒドラジンで脱アセチル化して目的の (R)-Salsolidine を 69% で得た。



以上, イミンの窒素上置換基として, 活性化能, エナンチオ選択能, 被酸化能の高いナフタレン骨格を見いだした。エナンチオ選択性は最高 97% ee に達した。また窒素上置換基の確実な切断方法を開発した。イソキノリン骨格へのアミノアルコールの新規な閉環反応も見だし, 生物活性 1 位置換 TIQ の新規な不斉合成への展開も可能にした。

論文審査の結果の要旨

本論文題目は「イミンへの高選択的不斉アルキル化反応の開発とイソキノリンアルカロイドへの合成展開」であり, 高エナンチオ選択的なイソキノリンアルカロイドの不斉合成を可能とするイミンへの不斉アルキル化反応, 骨格構築反応, および窒素上アリール基切断反応の新手法を開発した経緯がまとめられたものである。

光学活性アミン類をエナンチオ選択的に合成する反応は生物活性アミン類を不斉合成する際の鍵ステップであり, また光学活性生物活性アミン類の基本骨格を合成する上では不斉点の構築とともに炭素-炭素結合形成を行うのが最も理想的である。しかしながら過去に開発されたイミンへの不斉アルキル化による光学活性アミンの合成反応は, 高いエナンチオ選択性を発揮する反応が少ないこと, 求核剤や基質の適用範囲が狭いこと, 窒素上置換基の変換に難を有する場合があること, 等の問題点があった。

本論文で著者は, 従来の触媒的不斉合成反応の問題点の解決を図り, イミンの不斉アルキル化では極めて高いエナンチオ選択性と広い一般性を実現した。また, 本不斉反応を基盤とするイソキノリン骨格の新規不斉合成ルートの開拓に成功した。さらに窒素上アリール基切断反応の新手法の開発に成功して天然イソキノリンアルカロイドのサルソリジンの不斉合成を達成した。

1. 1 位置換テトラヒドロイソキノリンの不斉合成経路の開拓アミン類なかでもイソキノリンアルカロイド類は低分子のものから多環性のものまで多様な生物活性を示す化合物群として興味を持たれている。しかしながらイミンへの不斉アルキル化反応が生物活性物質の不斉合成に応用された例は極めて少ない。著者はイミンの不斉アルキル化体から得られるアルコール体を Moffatt 酸化試薬で処理すると新規な置換反応型閉環反応が起こることを見だし, テトラヒドロイソキノリン骨格の構築を可能とした。しかしながら著者はアルキル化の不斉選択性に一般性が乏しいこと, 窒素上置換基の変換に難があることを指摘し, これら問題点の克服をさらに検討した。

2. イミンの高選択的不斉アルキル化反応の開発

イミンの窒素上置換基を従前の PMP 基からナフチル基に変換すると従来のエナンチオ選択性および汎用性を遙かに凌駕する高選択的不斉反応を見出し, 実用レベルのイミンの不斉アルキル化反応を開発した。本反応は低温でも速やかに進行し,

エナンチオ選択性は最高 97% ee に達している。また様々なイミン、有機リチウムを用いても高い選択性を発揮する。

さらに窒素上のアリール基を切断する新手法として、CAN 酸化-ヒドリド還元-アセチル化による一般性の広い高収率法を開発した。この新手法の開発により不斉アルキル化反応を基盤とするイソキノリンアルカロイドの不斉合成が可能となった。

また計算化学による反応の選択性の予測の試みからこれらの結果を見出す機会を得ていることも大事な特筆すべき点である。

3. (R)-サルソリジンの不斉合成

新規骨格構築反応、高選択的不斉アルキル化反応、及び窒素上アリール基の切断新手法を天然物の不斉合成に展開し、サルソリジンの高エナンチオ選択的な合成を達成した。

以上本研究は、イミンの高エナンチオ選択的アルキル化反応、窒素上アリール基の新規切断手法を開発するとともに、これら新手法を生物活性アルカロイドの不斉合成に展開した。

よって本研究は、有機合成化学、創薬科学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 12 年 3 月 6 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。