

論文の内容の要旨

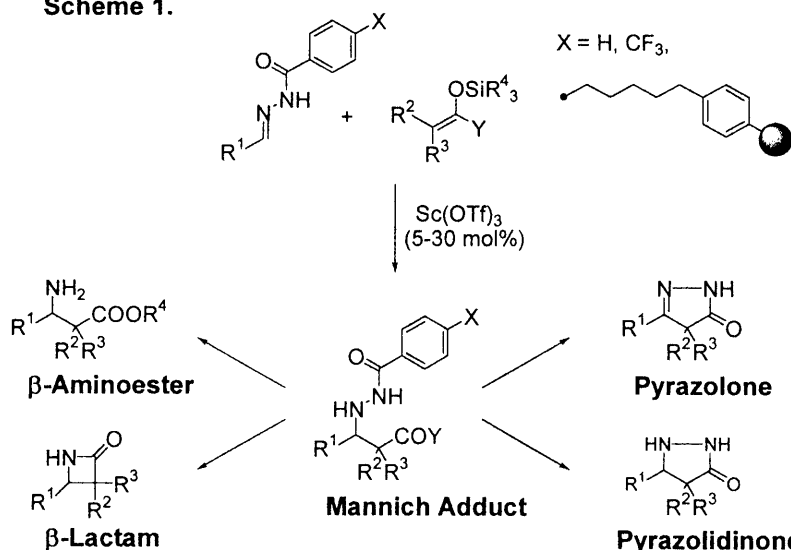
論文題目 新規ルイス酸触媒を用いる含窒素化合物の効率的合成方法の開発

氏名 沖津 修

創薬研究においては、目的化合物を適切に分子設計し、多くの化合物を効率良く合成することが重要である。最近では、多種類の化合物を効率よく一気に作り上げるコンビナトリアル・ケミストリーが注目されている。また、有害な試薬を用いない安全性に配慮した合成反応を用いることは、ヒトに投与する化合物を合成するという観点、またグリーン・ケミストリーの観点からも特に重要である。これらのためには、高い選択性で収率良く目的化合物のみを合成する優れた手法の開発が重要な鍵となる。天然に多く存在する生理活性含窒素化合物や、現在の医薬品の90%をしめる含窒素化合物は有機化学的にも大変興味深い。さらに最近では、糖鎖の生物学的機能を解明する研究が注目され、創薬研究への応用が期待されている。この場合、糖構造のバイオイソスターとしてのイミノ糖が注目される。これらを含めて、含窒素化合物の効率的な合成方法の開発は重要な研究課題の一つである。

Sc(OTf)₃、Yb(OTf)₃等に代表される希土類金属トリフレートが、アルデヒド、アセタール、イミン、 α,β -不飽和エステル等を触媒量で活性化し、シリルエノラートをはじめとする種々の炭素求核剤との反応において、対応する付加体を高収率で与えることが、小林らにより見いだされている。これらの触媒の大きな特徴は基質に対して平衡的に配位し、さらに水、アルコール、アミンによる分解を受けないことである。さらに、イミンに対する親和性が高いことから、含窒素化合物の合成に相応しい触媒であることが示されている。そこで本研究において、これらの希土類金属トリフレートの化学的特徴を踏まえ、イミン

Scheme 1.



ンとから容易に調製することができ、長期保存が可能な安定な固体として得ることができる。まず、触媒量 (5 mol%) の $Sc(OTf)_3$ がアシルヒドラゾンを活性化し、種々のシリルエノラートとの Mannich 型反応が収率良く進行することを見出した。さらに、基質であるアシルヒドラゾン及び求核剤であるシリルエノラートについて、広い一般性を示すことを明らかにした。この際、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ といった古典的ルイス酸は触媒活性を示さず、希土類金属トリフラートの優れた特徴を示すことができた。これは、希土類金属トリフラートが基質及び生成物に対して平衡的に配位することで触媒機能を発現していることの現れであると考えられる。さらに、アシルヒドラジン、アルデヒド、シリルエノラートからなる3成分反応も可能となった。また、生成物の窒素-窒素結合はラネーニッケル触媒下での接触還元、あるいは SmI_2 を用いることでの還元的切断が可能であり、アシルヒドラゾンが合成化学的にイミン等価体となり得ることを示すことができた。生成物である Mannich 型付加体を合成中間体として用いることで、種々の β -アミノ誘導体を合成することが可能である。即ち、Mannich 型付加体の窒素-窒素結合切断により β -アミノエステル、 $NaOMe$ による環化と連続する自動酸化によりピラズロン、ジアニオンを経由する速度論的環化により β -ラクタム、さらに β -ラクタムの塩酸触媒下での定量的異性化によってピラズリジノンが、それぞれ収率良く得られた。これらの変換において、いずれも広い基質一般性が見られ、アシルヒドラゾンを基質とする Mannich 型反応の有用性を示すことができた。また、ピラズリジノンは Mannich 型反応と環化反応とを連続的に行わせることでも簡便に合成できることを明らかとした (Scheme 1)。

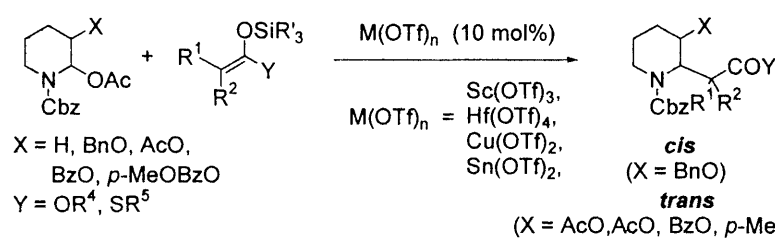
アシルヒドラゾンは、アシル部位を足がかりにして高分子上に固定化可能であり、一連の変換反応を固相上で行うことも可能である。固定化する際、高分子担体であるポリスチレンからリンカーを介して固定化することで反応性が向上した。通常固相反応に用いられ

類のうち、アシルヒドラゾンと6員環状アシルイミニウム陽イオンに着目し、これら希土類金属トリフラートをルイス酸触媒として用いる新規な炭素-炭素結合生成反応の開発を行った。

アシルヒドラゾンはアルデヒドやピルビン酸エステルとアシルヒドラジン

るリンカーは、その結合生成を容易にするためにアミド、エーテル、エステル結合を用いる場合が多い。本研究では、ルイス酸に影響を与えると考えられるこれら極性の高い結合を有さない炭化水素による直鎖型リンカーを新たに開発した。高分子固定化アシルヒドrazonは $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を触媒とする Mannich 型反応が液相と同様に進行し、対応する Mannich 付加体を与えた。得られた Mannich 付加体は高分子から切り出す際に、用いる反応を選ぶことで、種々の β -アミノカルボニル誘導体へと液相の場合と同様に変換することが可能となった。これらの反応を用いることで種々のピラズロン誘導体を合成することができた (Scheme 1)。

Scheme 2.



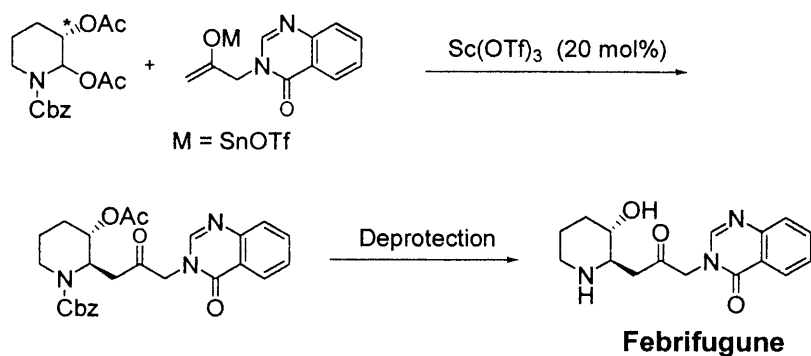
糖類のグリコシル

化反応の研究歴史は長く、アノマー位に対する α 、 β 選択的の合成手法は、オリゴ糖

O-グリコシル化反応や *C*-グリコシル化反応として例が多い。この場合アノマー位の隣接する水酸基の保護基としてベンジル基やシリル基を用い、アノマー効果を利用しての α 選択的グリコシル化、アセチル基やベンゾイル基の隣接基関与を利用しての β 選択的グリコシル化が方法論として確立している。しかし、糖構造の環内酸素原子を窒素原子に置き換えたイミノ糖に関しては統一した研究例がほとんどない。イミノ糖構造は有機化学及び生物活性の面から興味深いものの、市販されているものが少なく合成化学的に作り出すことが必要である。そこで本研究において、糖におけるグリコシル化反応の方法論がイミノ糖の系において適用可能かどうかを検討し、新しい反応開発を行うこととした。窒素原子をベンジルオキシカルボニル基 (Cbz 基) で保護し、2 位 (アノマー位) に脱離基としてメトキシ基、アセトキシ基を有する、*N*-Cbz-2-メトキシピペリジン、*N*-Cbz-3-ベンジルオキシ-2-アセトキシピペリジン及び *N*-Cbz-3-アシロキシ-2-アセトキシピペリジンを基質とし、種々のシリルエノラートを炭素求核剤とする求核置換反応を検討した。その結果、触媒量 (10 mol%) の $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ に触媒活性が見いだされ、高い収率かつ広い一般性をもってピペリジンの 2 位に炭素-炭素結合を生成することが可能となった。なお、古典的ルイス酸である SnCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ には触媒量での触媒活性は見いだされなかった。さらに 3-ベンジルオキシピペリジンにはアノマー効果に由来するシス選択性が、3-アシロキシピペリジンでは隣接基関与に由来すると考えられるトランス選択性が、糖の場合と同様に見いだされることが明らかとなった。また、反応点が嵩高い求核剤を用いた際は完全なトランス選択性を示すことが明らかとな

り、マロン酸エステルとベンゾイル酢酸エステル由来のシリルエノラートが高いトランス選択性を示し、後者の場合はレトロクライゼン縮合により完全なトランス選択性をもって、酢酸エステル基をピペリジンの2位に導入することが可能となった。なお、容易に入手可能な5-アミノ-1-ペンタノールから収率良く変換されるエンカルバメートに対するマイクロカプセル化四酸化オスmium触媒を用いるジオール化反応を開発し、これにより安全、簡便かつ大量に出発原料であるピペリジン誘導体を得ることができ、これに対するジアステレオ選択的反応を十分に検討することができた (Scheme 2)。

Scheme 3.



フェブリフジンは優れた抗マラリア活性を有する天然物アルカロイドである。この絶対立体配置は、小林らによる高立体選択的合成法の開発により決定された。フェブリフジンをリード化合物として、

さらに優れた抗マラリア剤を開発するために、本研究で開発したピペリジンに対するジアステレオ選択的アルキル化反応をフェブリフジン合成に適用した。反応基質である光学活性ピペリジン化合物は、触媒的不斉アルドール反応を鍵反応として合成した。さらに、系内で調製されたスズ (II) エノラートとカップリングさせることでフェブリフジンの不斉合成を完了した。この合成方法では、フェブリフジンを3位に水酸基を有するピペリジンとキナゾロンを有するケトンのエノラートとのカップリング体と見なすことができ、多くのフェブリフジン類縁体を容易に合成することが可能な方法として期待される (Scheme 3)。

以上、希土類金属トリフラートを触媒とする新規なアシルヒドラゾンに対する Mannich 型反応と、ピペリジンに対する新規なジアステレオ選択的アルキル化反応を開発し、含窒素化合物の新しい合成方法を示すことができた。今後、ここで開発された新しい方法論は、生物活性を有する種々の含窒素化合物合成に広く応用されるものと期待される。