OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	プロピオレートを求核剤とするアルデヒドの不斉アルキニル化反応と複素環のワンポット合成法への応用
Author(s)	西島, 尚吾
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58562
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【5】

氏名	西島尚吾（にしじましょうご）
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第　24512　号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	プロピオレートを求核剤とするアルデヒドの不斉アルキニル化反応と複素環のワンポット合成法への応用
論文審査委員	（主査） 教授　田中　徹明 （副査） 教授　小林　資正　　教授　藤岡　弘道　　教授　小比賀　聡

論文内容の要旨

医薬品を初めとする有用な生物活性物質の大部分は有機化合物であり、それらのほとんどは有機合成化学を駆使して合成されている。近年、医薬品は高機能になると共に化学構造が複雑になりつつあり、その開発は有機合成化学の発展により支えられていると言える。しかしながら、構造が複雑になれば必然的に合成経路は長くなり、その合成は困難になる。このような問題点の解決法の一つとして、ワンポット合成法の適用が挙げられる。ワンポット合成法では、通常は反応毎に行う精製過程を経ずに次々と同じフラスコに反応剤を加えて合成を行うため、先の反応で生じる副生成物などが次の反応の試薬と反応しないように設計する必要があるが、最も時間とコストのかかる精製過程を削減することが可能となる点で有利である。また、通常は単離することのない反応中間体活性種を分子内で捕えて、次の反応を進行させるドミノプロセスを組み込むことができれば、その有用性をさらに高めることが可能である。このようにワンポット合成法は経済面、環境面からも従来の段階的な合成法と比べ、作業工程数の短縮、及び反応や精製に必要とされる溶媒量の削減と言った点で優れており、近年、ワンポット合成法に関する研究が盛んに展開されている。このような背景下、新規なワンポット合成法、中でも多くの生物活性物質の母核となる複素環化合物のワンポット合成法を開発することができれば、医薬品の開発研究に貢献することが可能であると考え、本研究に着手した。合成標的としては医農薬を始めとする生物活性物質の構造単位としてよく見られる2-オキサゾリジノン骨格を選択し、アルデヒドとアルキン、イソシアナートの三成分による2-オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成法の開発に着手した。

プロパルギルカルバマート誘導体の5-*exo*環化反応を円滑に進行させるため、また後の官能基変換を考慮し、アルキンとしてプロピオレートを選択した。報告されている様々な不斉アルキニル化反応の条件を検討した結果、Wangらが開発したフェニルアラニン由来の不斉リガンド存在下、ジエチル亜鉛と1,2-ジメトキシエタン、$Ti(O\text{-}iPr)_4$を用いる反応系が本ワンポット反応に適していることを見いだした。すなわち、本反応条件下では、①プロピオレートを求核剤とするアルデヒドへの不斉アルキニル化反応、②生じる光学活性なプロパルギルアルコキシドとイソシアナートの反応によるプロパルギルカルバマート誘導体の合成、③プロパルギルカルバマート誘導体の5-*exo*環化反応がワンポットで進行し、4-アルキリデン-2-オキサゾリジノン誘導体が中程度の収率でエナンチオ選択的に得られることが明らかになった。

しかしながら、本反応条件で添加が必須である$Ti(O\text{-}iPr)_4$がプロパルギルアルコール中間体とイソシアナートとの反応を阻害していることが判明し、収率の改善は困難であった。プロピオレートを求核剤とするアルデヒドの不斉アルキニル化反応は、ビルディングブロックとして有用なγ-ヒドロキシ-α,β-アセチレン酸エステル類の魅力的な合成法であるが、既存の反応は前述のWangらの手法を含めていずれも、種々の添加剤や過剰の反応剤の添加を必要としていた。そこで、申請者は添加剤を必要としない原子効率に優れたプロピオレートを求核種とするアルデヒドへの不斉アルキニル化反応を開発することにした。

1,2-アミノアルコール誘導体を中心に種々の不斉リガンド存在下での反応を検討した結果、プロリノール誘導体が良い結果を示し、中でもビス(3,5-ジメチルフェニル)(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノールがジエチル亜鉛を塩基とする不斉アルキニル化反応において、優れた触媒となることを見いだした。本反応系では従来法で必要となる$Ti(O\text{-}iPr)_4$を始めとする種々の添加剤を全く加えなくても良好な収率かつ高立体選択的にγ-ヒドロキシ-α,β-アセチレン酸エステル類が得られた。また、従来のプロピオレートを用いたアルデヒドの不斉アルキニル化反応では3-4当量のプロピオレートと、その末端水素の脱プロトン化に等量のジアルキル亜鉛を必要としていたが、本反応系においてはそれらの当量数をそれぞれ1当量及び1.2当量まで減量することに成功し、脂肪族、芳香族のいずれのアルデヒドに対しても適応可能であった。

開発した新規不斉アルキニル化反応を前述した2-オキサゾリジノン誘導体のワンポット合成法へと応用することを検討した。その結果、既存の不斉アルキニル化反応を用いた際に問題となった添加剤による影響や過剰の試薬による次工程への影響は全くなく、良好な収率で2-オキサゾリジノン誘導体を合成できる事が判明した。また、その結果、イソシアナートの適応範囲の拡大にも成功し、脂肪族、芳香族のいずれのイソシアナートを用いた

場合にも目的物が得られることが明らかになった。

本ワンポット合成法の有用性を示すことを目的に殺虫活性が知られる*N,N*-ジアルキルエナミノブテノリド誘導体への変換を試みた。その結果、ワンポット反応により得られる4-アルキリデン-2-オキサゾリジノン誘導体のアルカリ処理によるエナミノブテノリド骨格への変換を鍵反応とし、数工程を経ることにより効率良く*N,N*-ジアルキルエナミノブテノリド誘導体の基本骨格を合成することに成功した。

論文審査の結果の要旨

近年、医薬品を始めとする生物活性物質は高機能化すると共に、その化学構造が複雑化してきている。医薬品探索の現場では多様な誘導体の簡便合成法の開発が、また、プロセス開発においては効率的に目的の化合物のみを短工程数で合成する事が常に要求されているが、段階的に分子構造を構築する従来の合成手法で、これらに対応することは困難になってきている。一方、中間体を単離精製することなく複数の反応を一つの反応容器の中で行うワンポット反応は、このいずれにも対応することが可能であることから盛んに研究が行われている。申請者は生物活性物質の構成単位によく見られる2-オキサゾリジノン骨格を標的化合物として選び、検討を行った結果、アルデヒドとプロピオレート、イソシアナートから多様な構造を有する光学活性な2-オキサゾリジノン誘導体を構築する事が可能なワンポット反応を見出すことに成功した。また、申請者は本研究の過程で、プロピオレートを求核剤とするアルデヒドへの新規不斉アルキニル化反応を開発することにも成功した。本反応は前述のワンポット合成法に組み込むことにより、基質の適応範囲の拡大を含む有用性を大幅に向上させただけでなく、ビルディングブロックとして有用な光学活性γ-ヒドロキシα, β-アセチレン酸エステル類の供給方法としても大変価値のあるものである。

以上の内容は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。