

Title	Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized Heterocycles via Organocatalyzed C-C Bond Forming Reactions
Author(s)	岸, 鉄馬
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69341
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (岸 鉄 馬)

論文題名

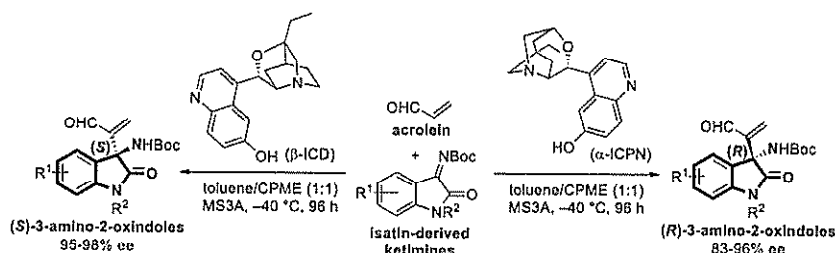
Enantioselective Synthesis of Highly Functionalized Heterocycles
via Organocatalyzed C-C Bond Forming Reactions
(有機触媒による炭素-炭素結合形成反応を基盤とする多官能性複素環のエナンチオ選択的合成)

論文内容の要旨

反応基質の活性化に枯渇資源や有毒金属を必要としない有機触媒は、2000年にその概念が定義されて以来、既存の金属触媒や生体触媒に並ぶ「第3の触媒」として注目・研究されている。中でもルイス塩基系有機触媒は、 α,β -不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加により活性種を生成し、金属触媒や生体触媒では実現不可能な形式の炭素-炭素結合形成反応を促進する。本研究では、ルイス塩基触媒の高い官能基選択性を活用し、精密制御を要する多官能性複素環の簡便不斉合成を目指した。検討の結果、下記に示す新規な有機触媒及び効率的炭素-炭素結合形成反応の開拓にも成功した。

Aza-森田-Baylis-Hillman反応による3-アミノ-2-オキシインドールのエナンチオダイバージェント合成 (第2章)

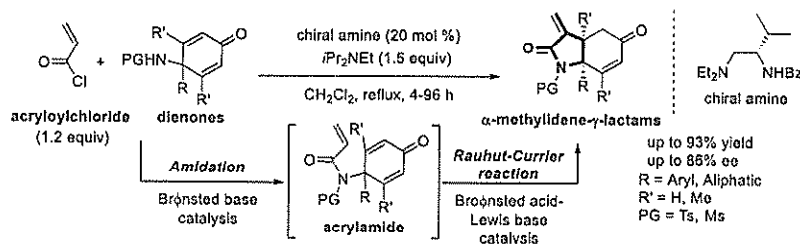
Aza-森田-Baylis-Hillman反応 (aza-MBH反応)は、第3級アミンやホスフィン等のルイス塩基を触媒とする α,β -不飽和カルボニル化合物とイミンとの炭素-炭素結合形成反応であり、高度に官能基化された β -アミノ酸誘導体を与える。そこで本反応をキラルな3-アミノ-2-オキシ



インドールの合成に応用した。キラルな3-アミノ-2-オキシインドールは、その両鏡像体が生物活性化合物の母核になっているにもかかわらず、そのエナンチオダイバージェントな合成例は報告されていない。種々検討した結果、天然の(-)-キニーネまたは(+)-キニジンから合成容易な市販の不斉触媒 α -ICPNと β -ICDを同一の反応条件下に使い分けることで、普遍的に存在するイサチン誘導体とアクロレインを基質とするaza-MBH反応を経て、多官能性の3-アミノ-2-オキシインドールの両鏡像体を高エナンチオ選択的に作り分けることに成功した。

アミド化/Rauhut-Currier連続反応による α -メチリデン- γ -ラクタムの不斉合成 (第3章)

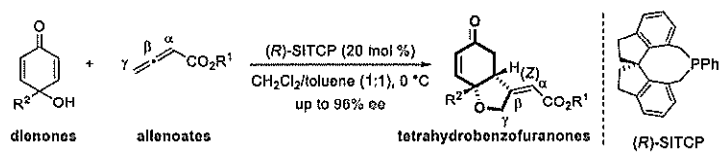
α -メチリデン- γ -ラクタムは、様々な医薬品や香料にみられる部分構造であり、これまでに多数の構築法が報告されている。しかし既知の手法では、複雑な基質や多段階反応を要する他、活性メチリデン基に由来する副反応がしばしば問題となる。



Rauhut-Currier反応(RC反応)は、ルイス塩基を触媒とする活性アルケンの二量化反応であり、メチリデン基を有する生成物を与える。そこで、有機触媒の官能基選択性を活かしたRC反応を α -メチリデン- γ -ラクタムの合成に利用できると考えた。新規にデザイン・合成したキラルアミン触媒とジイソプロピルエチルアミン存在下、アミノ基を有するジエノンと塩化アクリロイルを反応させると、アミド化反応とRC反応が連続的に進行し、二環式の α -メチリデン- γ -ラクタムを高収率かつ良好なエナンチオ選択性で与えた。ジイソプロピルエチルアミンのみでは本反応が進行しないことから、キラルアミン触媒は、アミド化段階ではブレンステッド塩基、RC段階ではブレンステッド酸/ルイス塩基として働き、ジイソプロピルエチルアミンは触媒の塩酸塩を再生していると考えられる。開発したキラルアミン触媒は、酸・塩基分配により容易に回収でき、少なくとも5回は活性を維持したまま再利用が可能であった。

アレン酸エステルの二重極性転換型反応を経るテトラヒドロベンゾフランの不斉合成 (第4章)

テトラヒドロベンゾフランは、抗がん活性や抗HIV活性を持つ天然物に見られる重要な骨格である。これまでに多数の合成例が報告されているものの、金属触媒や複雑な基質の事前調製を要する。今回、フェノール誘導体から一段

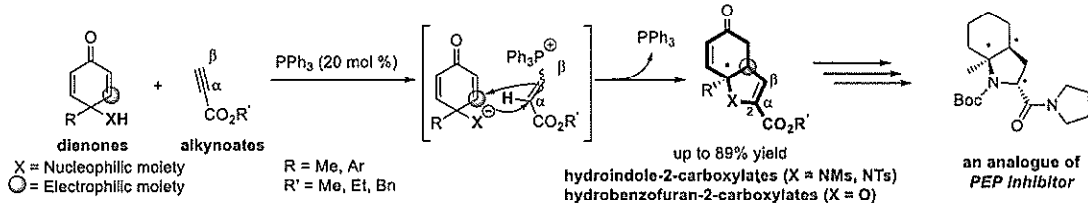


階で合成できるヒドロキシ基を有するジエノンとアレン酸エステルを基質に、キラルホスフィン触媒(R)-SITCPを反応させると、炭素-酸素及び炭素-炭素結合形成反応が連続的に進行し、四置換炭素を有するテトラヒドロベンゾフランが最大96% eeかつZ選択的に得られることを見いだした。本反応は、本来求電子部位であるアレン酸エステルのβ位が求核剤、求核部位であるγ位が求電子剤として反応する二重極性転換型反応の最初の例であり、学術的にも意義深い。

アルキニルエステルの極性転換型ドミノマイケル付加反応によるヒドロインドール及びヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸エステルの立体選択的合成 (第5章)

2位にカルボニル基を有するヒドロインドール及びヒドロベンゾフランは、様々な医薬品、天然物、生物活性物質に含まれる重要な骨格である。その主な合成法は、チロシンの酸化的環化反応やインドリン-2-カルボン酸誘導体の接触還元によるヒドロインドールの構築であり、多官能基化やヒドロベンゾフラン誘導体合成への応用は困難であった。

三級ホスフィン系有機触媒存在下、アルキニルエステルのα位に求核剤が導入される極性転換反応が起こることが知られている。本反応を連続反応に展開することで、2位にカルボニル基を有するヒドロインドール及びヒドロベンゾフランを合成できると考えた。結果、トリフェニルホスフィン触媒存在下、ジエノン化合物とアルキニルエステルを反応させると、アルキニルエステルのα位に求核剤、β位に求電子剤が導入される極性転換型の連続マイケル付加反応が進行し、高度に官能基化されたヒドロインドールまたはヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸エステルが最高89%収率かつ単一のジアステレオマーで得られた。本反応にキラルホスフィン触媒を用いると、収率に課題が残るものの最大84% eeで生成物が得られることも確認した。生成物の誘導化により、生物活性が期待できる新規化合物の合成にも成功した。



以上のように本研究では、合成容易なプロキラルビルディングブロックと安価な市販試薬から医薬品の原料として重要な多官能性複素環の直裁的不斉合成法を開発することができた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岸 鉄 馬)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	笹井 宏明
	副 査	教 授	小川 琢治
	副 査	教 授	久保 孝史
	副 査	准教授	滝澤 忍
	副 査	准教授	鈴木 健之

論文審査の結果の要旨

岸鉄馬君は、金属を含まない有機触媒による炭素-炭素結合形成反応を基盤とする多官能性複素環化合物のエナンチオ選択的合成に取り組み、遷移金属触媒を用いた場合には合成が困難な、 α -アルキリデン- γ -ラクタム誘導体や3-アミノ-2-オキシインドール類などの四置換不斉炭素をもつ複素環化合物の合成において、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的物を得ることに成功している。また、対称なジエノン類とアルキニルエステルとの極性転換型ダブルマイケル反応の開発にも成功し、生物活性の期待できるヒドロベンゾフラン類などの複素環化合物を創製した。合成した化合物を種々の誘導体に変換してその有用性も示している。これらの研究成果は、すでに多くの国際的な論文誌に発表している。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。