



Title	Studies on Stoichiometric and Catalytic Ketonization of Thioesters with Organometallic Regents for Synthesizing β -C-Arylglycosides
Author(s)	加藤, 大樹
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/88113
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (加 藤 大 樹)	
論文題名	Studies on Stoichiometric and Catalytic Ketonization of Thioesters with Organometallic Regents for Synthesizing β -C-Arylglycosides (β -C-アリアルグリコシド合成を指向した有機金属試薬によるチオエステルの量論的および触媒的ケトン合成反応に関する研究)
論文内容の要旨	
本博士論文は、β-C-アリアルグリコシド合成を指向した、チオエステルと有機金属試薬の量論的および触媒的カップリング反応による新規実用的ケトン合成反応の開発に関する研究成果についてまとめたものである。 第一章では、本博士論文の研究背景をまとめた。β-C-アリアルグリコシド骨格を母骨格とするグリフロジン類が、新規二型糖尿病治療薬(SGLT2阻害薬)として注目を集めている。これまで様々なβ-C-アリアルグリコシド骨格構築法が開発されているが、現在もなお、より実用性に優れた合成プロセスを開拓すべく活発に研究されている。本申請者は、チオエステルと有機金属試薬の反応によるケトン合成反応に着目し、グルコノラクトンの開環チオエステル体と有機金属試薬の量論的および触媒的な反応によるケトンの形成を経ることで、実用的かつ汎用的なβ-C-アリアルグリコシド骨格の新規構築法を達成した。 第二章では、チオエステルと有機銅アート試薬の量論的カップリング反応によるケトン合成反応について記述している。有機銅アート試薬の調製方法を工夫し、その反応性を精密に制御することで、温和な条件下でチオエステルから対応するケトンを高収率に合成できることを明らかにした。さらに、グルコノラクトンの開環チオエステル体から、SGLT2阻害薬であるカナグリフロジン中間体を高い収率で合成することにも成功した。また、推定活性種の単離と実験的および計算的な反応機構解析により、本反応の詳細な機構を明らかにした。 第三章では、グルコノラクトンの開環チオエステル体を基質とするパラジウムおよびニッケル触媒福山カップリング反応について記載している。本手法により、グルコノラクトンの開環チオエステル体と種々アリアル亜鉛試薬のカップリング反応が温和な条件下で進行し、対応するケトンを良好な収率で得られることを見出した。さらに、SGLT2阻害薬であるカナグリフロジンとダパグリフロジンの中間体を高収率に合成することも見出した。また、それぞれの中間体から、脱アセチル化、生成するラクトールのβ-選択的な脱酸素型還元、脱ベンジル化の3段階を経て、カナグリフロジンとダパグリフロジンを優れた全収率で合成することに成功した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (加 藤 大 樹)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	真 島 和 志
	副 査	教 授	新 谷 亮
	副 査	教 授	久 木 一 朗
	副 査	准 教 授	劔 隼 人

論文審査の結果の要旨

本学位論文において、加藤大樹君は、チオエステルと有機金属試薬の量論的および触媒的カップリングによるケトン合成反応を開発し、 β -C-アリアルグリコシドの合成を達成した研究成果をまとめたものである。

加藤君は、二型糖尿病治療薬(SGLT2阻害薬)として近年期待されている β -C-アリアルグリコシド化合物の実用に供し得る新規合成法の開発に取り組んだ。効率的な β -C-アリアルグリコシド合成法として、グルコノラクトンの開環チオエステル体と有機金属試薬の量論的および触媒的カップリングによるケトン合成反応を鍵反応として活用することに着目したことが独創的な成果に繋がったといえる。

第一章において、 β -C-アリアルグリコシドの骨格構築法の研究進展について関連分野の研究を文献を精査することで反応の形式により整理し、本学位論文の研究背景を分かり易くまとめている。

第二章では、温和な条件下で有機銅アート試薬とチオエステルを反応させることにより、対応するケトンを高収率で合成することに成功した。従来のGrignard試薬などを用いたケトン合成法においては極低温条件を必要としていたが、本反応は室温付近で分解生成物の副生を伴わず高収率で対応するケトンが得られた。さらに、本合成手法を利用することで、グルコノラクトンの開環チオエステル体から β -C-アリアルグリコシドの合成中間体となるケトンを効率的に合成できることを見出したことは特筆すべき成果である。また、推定活性種の単離、機構解析実験、理論計算を行うことにより本反応の詳細な機構を明らかにした。このように、優れた知識に裏付けられた実験操作や独自の発想に基づき、有機銅アート試薬の反応に関する新たな知見を得ることに成功した点が評価できる。

第三章では、パラジウムおよびニッケル触媒福山カップリング反応により、グルコノラクトンの開環チオエステル体から対応するケトン进行良好な収率で合成することを達成した。さらに、応用として、 β -C-アリアルグリコシドの合成中間体を高収率に合成するとともに、続く脱アセチル化、生成するラクツールの β -選択的な脱酸素型還元、脱ベンジル化の3段階を経て、 β -C-アリアルグリコシド化合物を高い全収率で合成できることを見出した。本合成法が β -C-アリアルグリコシドの実践的合成法になり得ることを示した優れた研究成果である。

これらの研究成果は、当該分野においてさらなる発展が見込まれる新しい研究展開であり、学術的に高く評価されており、有機金属化学および有機合成化学の分野の発展に貢献する成果であるといえる。

以上より、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。