

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 岩瀬 翔太郎

論 文 題 目

三次元縮合複素多環性物質の触媒的不斉合成に向けた
複素環式芳香族化合物の脱水型アリル環化法の開発
およびその機構に関する研究

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	北村 雅人
委 員	名古屋大学教授	横島 聡
委 員	名古屋大学講師	澁谷 正俊
委 員	名古屋大学助教	田中 慎二

論文審査の結果の要旨

申請者は、軸性キラルピコリン酸配位子((*R*)-Cl-Naph-Py-COOH)のモノカチオン性 CpRu(II)錯体の触媒機能を活用した有用物質合成に関する研究を行った。その結果、i) 複素環式芳香族化合物の脱水型アリル環化反応触媒としての(*R*)-Cl-Naph-Py-COOH/CpRu 錯体の有効性の発見、ii) その触媒機構およびエナンチオ選択機構の解明、iii) 本不斉触媒反応を基軸とする独自のモルヒネ不斉全合成戦略の立案、酸化度および立体化学をすべて整備した重要中間体の合成経路の確立、の3項目を達成した。以下に具体的に説明する。

i) すべての医薬品有効成分のうち八割以上が含窒素複素環式芳香族化合物であることから、複素環骨格は創薬有機化学分野の中核をなすとして過言ではない。様々に骨格・官能基変換できることも、有用物質合成の中間体としての有用性を高めている。なかでも、脱芳香的な官能基化による三次元飽和複素環への変換は、複雑な構造を有する有用物質合成に強力な手段を提供する。これらの観点から、芳香族性複素環を含む多環性三次元骨格の効率的構築法への注目度は高い。申請者は、代表的複素環式芳香族化合物としてピロールを取り上げ、これまでに報告例のない N 連結型ピロールアリルアルコールをプロキラル基質として官能基変換特性の高い 1,2 縮環 1-アリルピロール体に変換する不斉触媒反応の開発に取り組んだ。詳細に条件検討した結果、目的とする生成物をほぼ完璧なエナンチオ選択性かつ定量的に得ることに成功した。触媒量は 0.1 モル%まで減ずることができる。系統的に最適化した条件で 10 グラム規模の再現性を調査し、本不斉触媒法の信頼性を確認した。基質適応範囲も広く「アリルアルコール上の β 、 γ 位へのアルキル置換基の導入」「ピロール上へのアルキル基、フェニル基、チオメチル基の導入」「六・七員環構築への適用」も可能である。本法を基軸に、強力な抗腫瘍活性を示す四環性天然物である光学活性ラジニラムへの新しい触媒的不斉全合成経路への道も拓いた。求核部にピロールよりも求核性の低いフランやチオフエンも本法に適用することができる。キラルな縮環系複素環式芳香族化合物の供給に強力な手段を提供しよう。

ii) 本触媒反応における基質求核部は非プロトン性の N-アルキル置換ピロールであり、これまでのプロトン性求核部を有する基質の不斉反応機構から想定されるエナンチオ面選択から逆転すると予想された。しかし、生成物の絶対配置も重水素標識実験における基質・生成物間の立体化学相関もプロトン性基質の場合と全く同じであることに、申請者は一般的に認識されている π アリル中間体を經由する反応機構に疑問を抱いた。求核部のないアリルアルコール基質、求核部 OH の基質、求核部ピロールの基質、重水素標識基質等を用いて、系統的に核磁気共鳴分光 (NMR) や速度論実験を行い、 π アリル中間体を經由しないで実験結果を統一的に説明することができる機構を提唱するに至った。新機構では、

Cl-Naph-PyCOOH/CpRu 触媒の「ハロゲン原子 σ ホールへの基質求核部の n 軌道や π 軌道の捕捉」「カルボン酸プロトンによる基質アリルアルコール部の捕捉とハード H^+ /ハード酸素原子間相互作用によるアリル部の求電子活性向上」「Ru 原子と基質アリルアルコールオレフィン部とのソフト/ソフト相互作用」がドナー・アクセプター二官能性触媒機能を発現し、基質触媒複合体形成と律速となる酸化付加を促進する。大環状 σ アリル中間体が形成されることによって、求核部とアリルアルコール γ 位の求電子性 sp^2 炭素間が幾何学的に近接し、迅速な渡環型結合形成が実現される。こう考えることによって、プロトン性・非プロトン性を問わず理解できる普遍的な反応機構の提示へと至った。申請者はこの考えを実証すべく、配位子の塩素原子をよりハロゲン結合能の高い臭素、ヨウ素に置き換えた光学活性配位子を合成し、ハロゲン結合強度/反応性/選択性の相関を調査し、ハロゲン結合強度の向上に伴って、反応性が一桁以上向上することを確認した。新機構の正当性を実証するとともにより高性能な触媒開発を実現した。

iii) 次に本不斉触媒法を基軸にモルヒネの合成研究に着手した。モルヒネは高度に官能基化された多環性縮環型オピオイドアルカロイドであり、医薬品開発におけるリーディング化合物の一つとして、またその複雑な特徴的三次元構造から全合成標的の挑戦的化合物としても注目されている。申請者は、本不斉触媒法が官能基化度の高い二環性縮環ピロール・フラン・チオフェン類を大量かつ容易にほぼ光学的純粋に供給できる利点を最大限に活用して、官能基変換特性の高いフラン体をキラル鍵中間体に設定し、独自の合成戦略を立案した。まず、a) 光学的に純粋な 2,3-フラン縮環型ビニル置換テトラヒドロナフタレン中間体を供給し、b) フラン部とマレイン酸無水物との Diels-Alder 反応によって、酸化度の高い飽和酸素架橋中間体へ変換する。次に、c) ジエステル置換ビシクロ[2.2.1]酸素架橋中間体の空間配座特性によって立体選択的酸素架橋開裂を引き起こしハロヒドリン体に変換、d) ビニル基を起点とする [3,3]シグマトロピー転位によってモルヒナン 13 位のベンジル位第四級不斉炭素中心を導入する。e) 再度、縮環構造の空間配座特性を活用して、末端 $NHCH_3$ アミノ基を立体選択的に分子内 1,6 付加してピペリジン環を構築後、官能基調整して最終化する。これら五関門からなる独自のモルヒネ合成戦略のもとに、研究に着手した。残念ながら、現段階では、未だ全合成完成には至っていないが、a)、b)、c)の三つの関門を突破し、最終化に必要な酸化度および立体化学を備えたヒドロフェナントレン骨格の構築を実現した。

以上の i)-iii)の成果はいずれも新不斉触媒法の提供を介して、創薬研究に貢献するものである。特に項目 ii)は効果的な不斉触媒開発のための指導原理を提供するものであり、基礎科学的観点からも注目される。博士(創薬科学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。