

論文の内容の要旨

博士学位請求者

古屋翔平

論文題目

Stereodivergent Synthesis of Multisubstituted Pyrrolidines via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Activated Olefins

論文の主題 (テーマ)

近年、ドラッグディスカバリー分野において、二つ以上の異なる生物活性部位を組み合わせて新たな生物活性の医薬品を探索する「分子のハイブリッド化」が注目を集めており、ハイブリッド化において信頼性の高い反応としてアゾメチンイリドと活性オレフィンとの1,3-双極子環化付加反応が注目されている。アゾメチンイリドとは、グリシンイミノエステルを金属錯体などで活性化して生じる1,3-双極子活性種のことである。この反応では、一つの構成分子構造としてピロリジン環が生成し、最大4つの不斉炭素を構築でき16個の立体異性体が生成するので、立体化学の観点からも分子の多様性の向上が期待される。一置換体ではアミノ酸のプロリンが知られているが、多置換ピロリジンは多様な生物活性分子に見られ医薬品開発に重要な分子である。ピロリジン環の4つの不斉炭素の立体化学を制御することは立体多様性合成へとつながり、医薬品の発見確率も向上する。しかし、立体異性体を網羅的に作り分ける立体多様性合成は困難であり、新たな手法の開発が求められてきている。

当該研究分野における位置づけ

本論文では、グリシンイミノエステル (アゾメチンイリド前駆体) と活性オレフィ

／

(論文の内容の要旨)

ンとの 1, 3-双極子環化付加反応を用いて, 多置換ピロリジンの立体異性体を作り分けることを目的に研究を行っている.ピロリジン環の 2 位と 5 位の置換基の立体化学の制御と立体多様性合成に挑戦している.2,5-*cis* と 2,5-*trans* 体のピロリジンの両方を自在に作り分ける立体多様性合成法の新たなる提案をしている.多数の生物活性が知られるアミノ酸構造と多様な生物活性分子をハイブリッド化する立体多様性合成の基盤を創出することで, 迅速な候補化合物の創出に寄与することを目指している.

論文の構成 (目次と各章の概要)

1 章 ピロリジン誘導体の有用性およびそれらの合成法の概要に関して述べている.多置換ピロリジンは, 例えばインフルエンザや C 型肝炎などの治療薬として使用されるので, それらの立体異性体を多様に作ることは医薬品探索に役に立つ.これらの合成法の中で, アゾメチンイリドと活性オレフィンの 1, 3-双極子環化付加反応に注目し, この手法の利点と立体制御の問題点について指摘している.立体制御の問題点の解決法は本研究で独自の方法で提案している (後述) .

2 章 アゾメチンイリドと不飽和スルトンとの不斉 1,3-双極子環化付加反応に関して研究している.ピロリジンとスルホンとのハイブリッド分子は抗ヒト免疫不全ウイルス (HIV) や抗水痘帯状ヘルペスウイルス (VZV)活性を示す重要な骨格である.このような構造のキラル分子を, キラルジホスフィン銅錯体触媒 (DTBMSegphos 銅錯体)を用いて, アゾメチンイリドと不飽和スルトンとの不斉 1,3-双極子環化付加反応で高収率, 高ジアステレオかつエナンチオ選択的に構築する方法に成功している.

3 章 活性オレフィンとしてイリデン 2, 3-ジオキソピロリジンを用いて, 所属する研究室で独自に開発された独自の銀錯体触媒, ClickFerrophos 銀錯体を用いて 1, 3-双極子環化付加反応によりスピロピロリジンの合成を研究している.この反応では, 従

来の反応で生成する endo 体や exo 体 (2,5-cis 体) ではなく, exo'体, すなわち 2,5-trans 体 (ピロリジンの 2 位と 5 位が trans) の立体化学の生成物が主生成物として生成した. この反応の, 遷移状態を DFT (密度汎関数) 計算により明らかにし, イリデンヘテロ環との反応は, 単純な環化付加反応ではなく, アゾメチンイリドのオレフィンへの共役付加, 続いてエノラート中間体のイミンへの分子内求核付加によって進行すると機構を証明し, 立体化学の結果について説明している.

4 章 活性オレフィンとしてイリデンピラゾロンを用いてキラルフェロセン P,N-配位子, FcPHOX の銀錯体を用いて, グリシンイミノラクトン由来のアゾメチンイリドとの 1,3-双極子環化付加反応によりスピロピロリジンの合成を研究した.この反応でも, exo'体, すなわち 2,5-trans 体の立体化学の生成物が主生成物として生成した.生成物を還元的に開環することで, 対応する 2,5-trans-4-アシルピロリジンへと変換した.一方, 独自のキラルフェロセン P,S-配位子の銀錯体 ThioClickFerrophos 銀錯体を用いて鎖状の α -エノンとの 1,3-双極子環化付加反応から 2,5-cis-4-アシルピロリジンが合成できることを示した.本研究の成果により, ピロリジン誘導体の立体多様性合成が達成された.

論文の独自性や成果

1,3-双極子環化付加反応の活性オレフィンとして, イリデンヘテロ環に注目して, 立体多様性合成と分子のハイブリッド化を達成するコンセプトを立てた.イリデンヘテロ環との反応は, 単純な環化付加反応ではなく, アゾメチンイリドのオレフィンへの共役付加, 続いてエノラート中間体のイミンへの分子内求核付加によって進行すると予測し, イリデンヘテロ環の立体障害や触媒との相互作用により 2,5-cis 体と 2,5-trans 体を制御できると作業仮説を立てた.古屋氏はキラルフェロセン P,N-配位子, FcPHOX

の銀錯体を用いて、イリデン-2, 3-ジオキソピロリジンとの 1,3-双極子環化付加反応を研究したところ、2,5-cis 体をジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に合成することに成功した。ジオキソピロリジン環は、還元反応によりピロリジンへと変換されるので、スピロビピロリジンの合成が達成されたことになり、これは生物活性物質の基本骨格をなす。さらに、古屋氏はイリデンイソオキサゾロンとの反応を行い、同様に 2,5-trans 体をジアステレオかつエナンチオ選択的に合成した。イソオキサゾロン環は還元反応によりアシル基へと変換される。一方、キラルフェロセン P,S-配位子, ThioClickFerrophos の銀錯体を用いた α -エノンとの 1,3-双極子環化付加反応から、2,5-cis 体をジアステレオかつエナンチオ選択的に合成できることを明らかにし、活性オレフィンの選択により 2,5-trans 体と 2,5-cis 体の両方を作り分けることに成功した。

論文の課題

本研究では、アゾメチンイリドと活性オレフィンとの反応は 1, 3-双極子環化付加反応で進行する前提で研究を開始したが、計算化学の研究によりアゾメチンイリドの活性オレフィンへの共役付加反応、次いでイミンへの分子内求核付加反応で進行する可能性が高いことが明らかとなった。反応の立体選択性が非常に高いので単純な付加反応の連続ではなく実際の反応機構は複雑である。論文題目の 1, 3-双極子環化付加反応は形式的な反応様式であることを前提に考えれば題目自体に問題は無い。

3章のイリデン 2, 3-ジオキソピロリジンとの反応では、グリシンイミノエステル由来のアゾメチンイリドを用いて *exo'* 選択的合成が達成できているが、4章のイリデンピラゾロンとの反応ではグリシンイミノラクトン由来のグリシンイリドを用いたときに、*exo'* 選択的に進行する。イミノラクトンを用いないとジアステレオ選択性がでな

い、または低いのでイミノラクトンを使用する必要がある。この理由については明確な答えがないのが課題である。反応の遷移状態にラクトン環がどのように関与するのか、さらなる計算化学的研究が必要かと思われる。

論文の評価

本論文における反応生成物は、立体選択性が高く不斉合成反応として成功している。ただ、エナンチオ選択的合成にとどまらずに、ジアステレオ選択性を制御し立体多様性合成へと展開できている。従来の、立体多様性合成が金属錯体触媒によって方向付けられたのに対し、本手法は、活性オレフィン、すなわち求双極子によって方向付けられた立体多様性合成と位置づけされる。本論文は、独自性・新規性および質が高い研究であり、本学の博士論文として相応しいと判断した。

論文審査の結果の要旨

博士学位請求者

古屋翔平

論文題目

Stereodivergent Synthesis of Multisubstituted Pyrrolidines via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Activated Olefins

近年、ドラッグディスカバリーの分野において、二つ以上の異なる生物活性部位を組み合わせて新たな生物活性の医薬品を探索する「分子のハイブリッド化」が注目を集めており、ハイブリッド化において信頼性の高い反応としてアゾメチンイリドと活性オレフィンとの1,3-双極子環化付加反応が注目されている。この反応では、一つの構成分子構造としてピロリジン環が生成し、最大4つの不斉炭素を構築でき16個の立体異性体が生成するので、立体化学の観点からも分子の多様性の向上が期待される。一置換体ではアミノ酸のプロリンが知られているが、多置換ピロリジンは多様な生物活性分子に見られ医薬品開発に重要な分子である。ピロリジン環の4つの不斉炭素の立体化学を制御することは立体多様性合成へとつながり、医薬品の発見確率も向上する。しかし、立体異性体を網羅的に作り分ける立体多様性合成は困難であり、新たな手法の開発が求められてきている。

本論文では、ピロリジン環の2位と5位の置換基の立体化学の制御と立体多様性合成に挑戦している。2,5-*cis* と2,5-*trans* 体のピロリジンの両方を自在に作り分ける立体多様性合成法の新たな提案をしている。多数の生物活性が知られるアミノ酸構造と多様な生物活性分子をハイブリッド化する立体多様性合成の基盤を創出することで、迅速な候補化合物の創出に寄与することを目指している。

古屋氏は1,3-双極子環化付加反応の活性オレフィンとして、イリデンヘテロ環に注目して、立体多様性合成と分子のハイブリッド化を達成するコンセプトを立てた。イリデンヘテロ環との反応は、単純な環化付加反応ではなく、アゾメチンイリドのオレフィンへの共役付加、続いてエノラート中間体のイミンへの分子内求核付加によって進行すると予測し、イリデンヘテロ環の立体障害や触媒との相互作用により2,5-*cis* 体と2,5-*trans* 体を制御できると作業仮説を立てた。古屋氏は所属する研究室で独自に開発されたキラルフェロセン配位子、ThioClickFerrophosの銀錯体を用いて、イリデン-2,3-ジオキソピロリジンとの1,3-双極子環化付加反応を研究したところ、2,5-*cis* 体をジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に合成することに成功した。ジオキソピロリジン環は、還元反応によりピロリジンへと変換されるので、スピロビピロリジンの合成が

達成されたことになり、これは生物活性物質の基本骨格をなす。さらに、古屋氏はイリデンイソキサゾロンとの反応を行い、同様に 2,5-trans 体をジアステレオかつエナンチオ選択的に合成した。イソキサゾロン環は還元反応によりアシル基へと変換される。一方、 α -エノンとの 1,3-双極子環化付加反応から、2,5-cis 体をジアステレオかつエナンチオ選択的に合成できることを明らかにし、活性オレフィンの選択により 2,5-trans 体と 2,5-cis 体の両方を作り分けることに成功した。従来の、立体多様性合成が金属錯体触媒によって方向付けられたのに対し、本手法は、活性オレフィン、すなわち求双極子によって方向付けられた立体多様性合成と位置づけされる。本論文は、独自性・新規性および質が高い研究であり、本学の博士論文として相応しいと判断した。