

氏名	宮崎 弘一郎
授与学位	博士(生命科学)
学位記番号	医博甲第1456号
学位授与年月日	平成28年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条1項
研究科, 専攻の名称	医学系研究科(博士後期課程) 応用分子生命科学系専攻
学位論文題目	複素環化学の新しい展開を目指した縮環ピロリジンを有する化合物の合成的研究
論文審査委員	主査 山口大学 教授 上村 明男 山口大学 教授 鬼村 謙二郎 山口大学 教授 村藤 俊宏 山口大学 准教授 上條 真 山口大学 准教授 西形 孝司 山口大学 助教 川本 拓治

【学位論文内容の要旨】

ピロリジンは窒素原子一つと炭素原子四つから構成される五員環の複素環化合物である。ピロリジンは生物活性を有する天然物や医薬品に含まれる骨格であることからその立体選択的かつ効率的な合成方法の開発は非常に興味深い研究分野である。

ピロリジンの合成方法としていくつかあるが、本研究では環の構築反応として、炭素-窒素結合を最後に形成する方法、および炭素-炭素結合を最後に形成する二つの方法に着目した。前者の炭素-窒素結合による環の形成方法としては窒素原子の求核性を利用したイオン反応による求核置換反応や求核付加反応が代表的な反応である。求核置換反応は主としてアミン窒素とハロゲンや脱離基の結合した炭素との間での反応であり、求核付加反応にはヒドロアミノ化やマイケル付加反応が知られている。我々は高い求電子性を有するカルボニル炭素に対するアミンの還元的アミノ化による炭素-窒素結合反応に着目し研究を行った。後者の炭素-炭素結合を構築する方法では、電子環状反応である 1,3-双極子反応や閉環メタセシス反応が代表的な反応として知られている。一方で、ラジカル反応は合成段階の短縮化や収率の向上を目的とした連続(カスケード)反応への応用が可能であることから多くの天然物や生物活性物質の鍵反応として用いられてきた。本研究では、還元的アミノ化を用いた 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の合成および、ラジカル反応を用いた 3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格の立体選択的な合成方法の開発を研究した。

8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを含む化合物であるノルトロパンアルカロイドの一種である糖尿病薬として注目されている calystegine ファミリーのアルカロイドの合成研究を行った。calystegine 類の合成方法として、前駆体としてアミノシクロヘプタノン₁を立体選択的に合成し、アミン窒素のケトンへの求核付加によるビシクロ環の構築を考えた。合成は出発原料として、L(+)-酒石酸を用い、これを化学変換して合成したビニルアルコールを酸化して得られる α,β -不飽和ケトンに対して、ニトロメタンとテトラメチルグアニジン(TMG)を塩基として作用させてマイケル付加体を 2 段階で収率 63% で得た。マイケル付加体の TBS 保護基を除去したニトロアルコールを酸化してアルデヒドに変換した後に、再び塩基として TMG を作用させて分子内ニトロアルドール反応を進行させてシクロヘプタノン中間体を 2 段階で 40% の収率で合成した。重炭酸ジ-*tert*-ブチル共存下で接触水素化反応を行い、ニトロ基を *N*-Boc 基で保護したアミノ基に変換した。塩酸を作用させて *N*-Boc アミンを脱保護して calystegine_{B₄} の塩酸塩を、塩基性イオン交換樹脂で処理して(+)-calystegine B₄ を 14 段階、総収率 2% 全合成を達成した。(第二章)

光学活性なアザ 1,6-エンイン化合物のラジカル反応を用いた縮環したピロリジンの合成を検討した。アザ 1,6-エンイン体に対してラジカル開始剤として Et_3B を用いて Bu_3SnH と反応させると、ラジカル付加-環化-置換反応が一気に進行して、3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン骨格を有するピロリジノジヒドロスタノランが高収率かつ高選択的に得られることが過去の研究によってわかっている。この反応ではスズ原子上での分子内ラジカル置換反応($\text{S}_{\text{H}}\text{i}$ 反応)が進行する興味深いカスケード反応である。そこで本研究では同様のラジカルカスケード反応がケイ素や硫黄のラジカルを用いても進行すると考え、検討を行った(第三章、第四章)。光学活性なアザ 1,6-エンイン化合物に対して、トリストリメチルシリルシラン(TTMSS)と Et_3B を空気存在下で反応させると、光学活性なピロリジノジヒドロシロールが良好な収率で得られた。反応は立体選択的に進行し、スズラジカルを用いた反応と同様に *trans*-異性体が主生成物として得られた。チールラジカルを用いた反応では、ジメチルジスルフィドを 340 nm 以上波長を持つ近紫外線の照射下でチールラジカルを発生させて反応させたところ、予想されるピロリジノジヒドロチオフェンが立体選択的に良好な収率で得られることがわかった。硫黄上の置換基はメチル基が最もよい結果を与えた。また溶媒なしの条件ではメチルチオ基が 2 分子付加した環化生成物を低収率ながら与え、同様のラジカルカスケード反応で反応が進行していることが強く示唆された。」

以上、本論文では炭素-窒素及び炭素-炭素結合構築反応を用いた縮環ピロリジン化合物の立体選択的合成方法の開発に成功した。

【論文審査結果の要旨】

窒素を含む環状有機化合物(以下含窒素複素環という)は、アルカロイドやそれを化学修飾した生物活性物質には大変よく見られる構造であり、創薬化学やプロセス化学ではどのようにして効率的にその構造を構築していくのかが、大きな問題として認識されている。例えばこれまでの有機化学の花形であった天然物(あるいは生物活性物質)の全合成研究では、アルカロイドなどの合成は頻繁に行われ、それに適した方法論を開発することを通じて有機合成化学は長足の進歩を遂げてきた。全合成的研究の重要度は今も決して色あせない。しかし 21 世紀を迎え、有機合成もより環境配慮型の方法を求められるようになってきた。よりグリーン、すなわち毒性が少なく、より廃棄物を少なく。これまでのような、目的の骨格を得るためには手段を選ばない、そんな手法は、現在は敬遠され、特にグリーン化学の観点から、効果的にかつより環境負荷の小さな形でこれらの骨格を作り上げることが、新たな重要な課題として認識されている。この観点を主眼として、これまでに幾多の方法が工夫されてきた。申請者の論文はこの問題の解決を通じて新しい化学を展開する野心的な論文である。

申請者は、含窒素複素環の構築にオーソドックスなアミンのカルボニル基への求核付加反応を、用いることを提案した。そしてビシクロ環の構築が容易に進行することを考え、ビシクロ系アルカロイドであるカリステジン類の全合成に展開した。カリステジンはハマヒルガオから単離されたアルカロイドで、窒素原子がブリッジした 7 員環構造を持っている。水酸基の数によって A から C に分類されたアルカロイドファミリーである。申請者はこの中で B4 誘導体の全合成に着目し、天然型の酒石酸から B4 の鏡像体の全合成に成功した。合成のポイントはニトロ基のアニオン安定化力を活用した求核的な炭素骨格構築を 2 回行うことで 7 員環構造の構築を行うところにある。最終的に中程度の収率ながら、B4 の立体化学を満たす 7 員環構造の構築に成功している。ニトロ基は還元してアミノ基に変換し、最終段階でカリステジンのブリッジ環の構造を一気に作っている。このときもアミノ基の還元には保護基である Boc 基の導入を一気に行い反応がクリーンに進行する工夫している。最終段階のカリステジン B4 の単離には、より除去しやすいメタノールを使う条件を工夫し、収率の低下を防いでいる。

申請者は、次にラジカル環化反応に着目し、新しいカスケード反応を使った含窒素複素環合成法を開拓した。カスケード反応は、複数の反応がドミノ倒しのように連続的に起こる反応のことで、グリーンな方法論の開発には重要な概念の一つである、すなわち入手容易な光学活性なスルフィンアミンからカスケード反応を経由して容易に得られるアザ-1,6-エンイン化合物に対して、硫黄もしくはケイ素ラジカルを作用させると、ラジカルカスケード反応が進みジヒドロチオフェンやジヒドロシロールが容易に生じることを明らかにした。すなわち、ラジカル種が α, β -不飽和カルボニルユニットの炭素-炭素二重結合に付加し、その後アルキンユニットへのラジカル環化を経て生じたビニルラジカルが、硫黄もしくはケイ素原子を直

接攻撃し、分子内ラジカル置換反応を経由して生成物に至る。このとき環化は立体選択的に進行し、一つの立体異性体を 80:20 程度の生成比で与える。ケイ素ラジカル反応では、トリストリメチルシリルシラン ((Me₃Si)₃SiH) を用いるが、この反応では高濃度の条件の方がラジカルカスケードが効果的に進行して目的に二環性ジヒドロシロールの収率が高くなる。興味深いことに置換反応で追い出されたトリメチルシリルラジカルが、不飽和二重結合を攻撃して環化した副生成物が少量確認されている。このことはラジカル置換反応が起こっていることを裏付ける証拠でもある。一方、硫黄ラジカルを使った場合は反応のプロフィールは異なり、反応条件はでいるだけ薄い方がよい。チルラジカル前駆体としてチオールとジスルフィドの両方を試しているが、ジスルフィドを用いた条件の方がラジカルの発生を低温条件に保てることから立体選択性を高くできる利点がある。しかしラジカルとしての脱離性に優れると考えられるベンジルチオールを用いた場合はジヒドロチオフェンの反応収率は高い。ジスルフィドを無溶媒で用いた場合はラジカル置換する前のビニルラジカルがジスルフィドでトラップされた化合物が低収率ながら確認されたことから、硫黄上へのラジカル置換反応はケイ素のそれと比べて反応速度が遅いことが示唆される。反応のプロセスを、計算化学を用いて検討しているが、先駆的な結果として、硫黄上への置換反応は想定される超原子価硫黄ラジカル中間体は存在しない可能性が高いことを明らかにしている。これは、中間体を得るために計算で用いた想定可能な初期構造のすべてから計算を出発させても、想定される超原子価硫黄ラジカル中間体の安定構造が得られなかった知見によるが、これが遷移状態であるのかどうかについての議論はこれからの検討課題として残っている。

以上のことから、ラジカル化学を駆使することで、今までに知見の少ないラジカルの直接置換を含むカスケード反応を開発できた。この反応メカニズムは興味深いだけでなく、出発物質であるアザ-1,6-エンイン化合物そのものが、このようなラジカルカスケードプロセスを研究する際に適した基質であることも示している。その意味で新しい複素環化学の展開をもたらす反応系を見いだした業績としてこれからの展開に大きな興味が持たれる。

公聴会では約 20 名の参加があった。発表に対して、中員環前駆体の生成の条件検討、中員環の合成の副生成物の生成、光反応についての増感剤についての議論、ラジカル環化のラジカルドナーによる反応の違いの議論、全合成における従来法との比較検討、シリルラジカル反応のサイト選択性の特異性およびその電子的特性からの説明、基質の濃度についての違いの反応に及ぼす影響。セレンに対する展開の展望、基質における置換基の効果、窒素上の置換基のコンパチビリティ、エステル置換基効果、機能性分子の合成に向けた展開の見通し、ラジカル環化の立体選択性に関する考察、についての質問があった。いずれの質問に対しても発表者よりの確かな回答がなされた。

以上より本研究は、独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士(生命科学)の論文に十分値するものと判断した。

論文内容および審査会、公聴会での質問への応答などから、最終試験は合格とした。

なお、主要な関係論文の発表状況は以下のとおりである(関連論文 計3編、参考論文 2編)

1. A. Kamimura, **K. Miyazaki**, S. Suzuki, S. Ishikawa, H. Uno, Total synthesis of *ent*-calystegine B4 via nitro-Michael/aldol reaction, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4362–4366 (第二章)
2. **K. Miyazaki**, Y. Yamane, R. Yo, H. Uno, A. Kamimura, Preparation of optically active bicyclodihydrosiloles by radical cascade reaction, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1326–1332 (第三章)
3. A. Kamimura, **K. Miyazaki**, Y. Yamane, R. Yo, S. Ishikawa, H. Uno, and Michinori Sumimoto, A Radical Cascade Cyclization to Prepare Dihydrothiophenes Induced by Thiyl Radicals as Sulfur Biradical Equivalents, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7816–7822 (第四章)

参考論文

1. T. Nakano, **K. Miyazaki**, A. Kamimura, Preparation of 2,3-Dihydrofurans via a Double Allylic Substitution Reaction of Allylic Nitro Compounds, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8103–8109
2. A. Kamimura, T. Yoshinaga, F. Noguchi, **K. Miyazaki**, H. Uno, A mechanistic study on S_Hi reaction at tin atoms in a radical cascade reaction, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 713–720.