

氏 名 馬 利建

授与した学位 博士

専攻分野の名称 工学

学位授与番号 博甲第4229号

学位授与の日付 平成22年 9月30日

学位授与の要件 自然科学研究科 機能分子化学専攻

(学位規則第5条第1項該当)

学位論文の題目 Design and Syntheses of Biologically Relevant Nitrogen-Containing Molecules and Application of Microwave Reactions

(生物機能性含窒素化合物の設計と合成およびマイクロ波有機合成の応用)

論文審査委員 准教授 井口 勉 教授 山田 秀徳 教授 尾坂 明義

### 学位論文内容の要旨

$\beta$ -アミノ酸は生物活性ペプチドの構成単位として、タキソール®などの部分構造として、生命科学で多大な用途を有する。 $\alpha$ -アミノケトン<sup>1</sup>は医薬品、光重合開始剤、ヘテロ環合成において有用である。また、1,2-アミノアルコールの前駆物質にもなる。また、インドール骨格は生物学的に優れた有効性および構造的多様性を持つ多くの生理活性化合物に、鍵要素となって存在する。申請者は生物機能に関係する上記三種類の化合物の合成法として、(1) O-N基を導入したアシル置換基拡張型カルボン酸誘導体へのアミドアニオンの不斉付加反応、(2) マイクロ波照射法によるエナミンとハロケトンから、アミン、ケトン、ハロケトンの三成分連結反応、(3) 1,3-シクロヘキサジオンを出発物質とし、位置選択的増炭及びニトロ中間体の芳香族化によるインドール骨格合成法を研究し、以下の成果を得た。

#### (1) 拡張型カルボン酸誘導体へのアミドアニオンの1,4付加による光学活性 $\beta$ -アミノ酸の合成

O-N基を有する *o*-アシル TEMPO 化合物はカルボン酸アミドや通常のエステルに比べてカルボニル C=O の伸縮振動の吸収は高波数に現れ、カルボニル基の電子求引性が強いことを示した。実際、シンナモイル TEMPO へのベンジルアミドイオンの付加は高収率、短時間で達成できた。続いて、光学活性 *N*-ベンジル-*N*-1-フェニルエチルアミンから調製した Mg アミド塩の不斉付加は、ルイス酸としてトリメチルアルミニウムの存在下に行なうと短時間かつ高ジアステレオ選択性 (28:1) で進むことを見いだした。キラル補助基と TEMPO 基は水素添加により one-pot で脱離でき、光学活性 $\beta$ -アミノ酸を得る方法を確立した。

#### (2) マイクロ波照射下多成分連結反応による $\alpha$ -アミノケトンおよび擬エフェドリン誘導体の合成

エナミンとハロケトンにマイクロ波を照射し、アミン、ケトン、ハロケトンの三成分連結化合物を one pot で得た。本反応の機構として、アニオン-カチオン活性錯体が発生し、アザ-Darzens反応とアザシクロプロパン環の位置選択的開裂を経て $\alpha$ -アミノケトン体が生成したと考えられる。本法を各種のクロロアセチルアレーンおよび各種の2級アミンとケトンから作られるエナミンに適用した。さらに、 $\alpha$ -アミノケトン体を $\text{NaBH}_4$ で還元すると、擬エフェドリン構造のシン-1,2-アミノアルコールが得られ、その立体化学はX線結晶解析によって決定した。

#### (3) 1,3-シクロヘキサジオンの新規芳香族化法による多置換6-アルコキシインドールの合成

シクロヘキサン 1,3-ジオンエノールエーテルに LDA を作用させ、ニトロオレフィンとの反応から、6-(2-ニトロエチル)-3-メトキシ-2-シクロヘキセンを作り、続いてこれを塩化アンモニウムの存在下に Zn で還元して、7-アザビシクロ [4.3.0] ノナ-2,7-ジエン-7-オキシド (ニトロ) を製取した。つづいてこれに無水酢酸を作用させて、芳香族化を行い相当インドリン体を得て、最後にこれを DDQ で酸化して、インドール合成を完成した。さらに Me, Ph, エステル基などが置換した多置換6-アルコキシインドールの合成に成功し一般性を示した。

以上のように、申請者は生物機能に関係する $\beta$ -アミノ酸、 $\alpha$ -アミノケトン、ならびに多置換6-アルコキシインドールおよびインドリンの新規かつ高効率な合成法を設計し、その実現に拡張型カルボン酸誘導体、グリーンケミストリーの視点に立つマイクロ波合成法、新規芳香族化反応等を適宜考案し目的を達成している。

## 論文審査結果の要旨

地球気候変動とグローバル化による移動の増加から、感染症治療薬や抗がん剤の需要が拡大し、有効かつ低毒性の新規医薬品の開発が急速に進められている。その中で多種類の化合物の製造に適する有機合成法の重要性が増している。申請者は生物機能に関係する $\beta$ -アミノ酸、 $\alpha$ -アミノケトン、ならびに多置換インドールおよびインドリンの新規かつ高効率な合成法を設計し、拡張型カルボン酸誘導体、グリーンケミストリーの視点に立つマイクロ波合成法、新規芳香族化反応の開発を行なった。

(1) 拡張型カルボン酸誘導体の開発とそれをを用いる光学活性 $\beta$ -アミノ酸合成の研究では、*O*-アシルTEMPO化合物はカルボニル基の電子求引性が強いことを解明し、光学活性*N*-ベンジル-*N*-1-フェニルエチルアミンから調製したMgアミドの不斉付加が、トリメチルアルミニウムの存在下に行なうと短時間かつ高ジアステレオ選択性 (28:1) で進むことを見いだした。キラル補助基とTEMPO基は水素添加によってone-potで脱離でき、光学活性 $\beta$ -アミノ酸を得る方法を確立した。

(2) マイクロ波合成法の研究では、エナミンとハロケトンにマイクロ波を照射し、アミン、ケトン、ハロケトンの三成分連結化合物をone potで得る新反応を発見した。本法を各種のクロロアセチルアレーンおよび各種の2級アミンとケトンから作られるエナミンに適用し一般性を示した。さらに、 $\alpha$ -アミノケトン体を $\text{NaBH}_4$ で還元すると、擬エフェドリン構造のシン-1, 2-アミノアルコールが得られ、その立体化学をX線結晶解析によって決定した。

(3) 新規芳香族化法による多置換インドール合成の研究では、シクロヘキサン 1, 3-ジオンエノールエーテルの6位に2-ニトロエチルを増炭し、ニトロ基の還元で対応する7-アザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-2, 7-ジエン-7-オキシド(ニトロシ)を製取し、無水酢酸を用いる芳香族化法を新規に開発して相当インドリン体を得て、最後にDDQ酸化を経てインドール合成を完成した。さらにメチル、フェニル、エステル基などが置換した6-アルコキシインドールの合成に成功し一般性を示した。

以上のように、申請者は生物活性なペプチドやタキソール®などの部分構造として、また医薬品、光重合開始剤、ヘテロ環中間体として、さらに生理活性化合物の鍵要素として生命科学で多大な用途を有する含窒素化合物の新規で多様性を持った合成法を開拓した。ここで得た化合物の一部を生命工学への応用も検討している。従って、本論文によって示された研究成果は、博士(工学)の学位論文として価値があると認められる。