

氏名（本籍） ^{てんげいじ} 天花寺 ^{あつし} 厚（神奈川県）
学位の種類 博士（理学）
学位記番号 甲第 1043 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目 **Development of Kinetic Resolution of Racemic 2-Substituted Propanoic Acids Bearing an Aryl, Aryloxy, or 1*H*-Pyrrol-1-yl Group at the C-2 Position : A New Method for Production of Chiral Bioactive Carboxylic Acid Derivatives**
(2 位にヘテロ元素置換基を有するラセミプロピオン酸類の速度論的光学)

論文審査委員 (主査) 教授 椎名 勇
教授 齊藤 隆夫 教授 佐藤 毅
教授 碓合 憲三 教授 斎藤 慎一

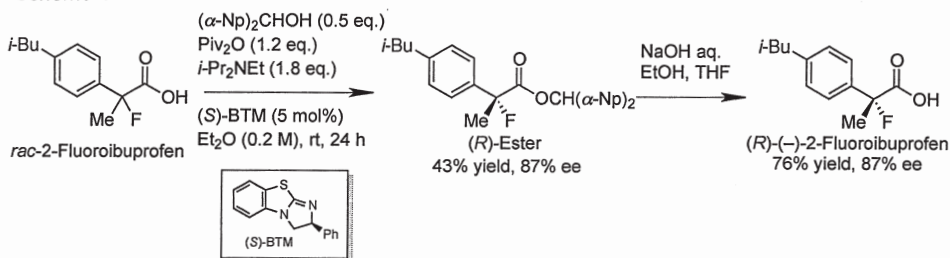
論文内容の要旨

本論文は、2 位にハロゲン又はヘテロ原子を有するラセミカルボン酸に、求核剤としてビス (α -ナフチル) メタノール、脱水縮合剤としてピバル酸無水物、ならびにキラルなアシル転移触媒を作用させることで、立体選択的にエステル結合を形成させ、目的の鏡像体のエステルを単離する速度論的光学分割法の開発を示したものである。以下に詳細を記す。

1. ラセミ・2-アリール・2-フルオロプロピオン酸類の速度論的光学分割

(*R*)-2-フルオロイブプロフェンに代表される 2-アリール・2-フルオロプロピオン酸構造を有する非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は、生体内でラセミ化が進行しないことから有用であることが知られている。そこで、2-アリール・2-フルオロプロピオン酸類の不斉エステル化による速度論的光学分割を検討した結果、ジエチルエーテルが最適な反応溶媒であることを見出した。更にラセミ・2-フルオロイブプロフェンの光学分割により、活性鏡像体の 2-フッ素化物である(*R*)-2-フルオロイブプロフェンを高い光学純度で得た(Scheme 1)。

Scheme 1



また、計算化学的手法により反応遷移構造の活性化エネルギーを求め、2-アリール-2-フルオロプロピオン酸類の不斉エステル化反応における立体選択性発現の要因を解明した。

2. ラセミ-2-アリールオキシプロピオン酸類の速度論的光学分割

続いて、本手法を除草剤 MCPP-P に代表されるラセミ-2-アリールオキシプロピオン酸類の速度論的光学分割に適用することを目指し、基質の検討を実施した (Table 1)。

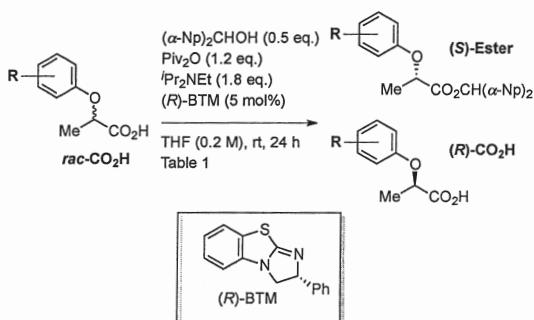
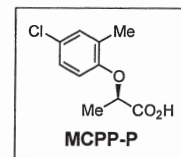


Table 1

Entry	R	isolated yield / %		s
		Ester / CO ₂ H	ee / %	
1	H	49 / 43	75 / 76	16
2	<i>o</i> -Me	46 / 45	88 / 86	45
3	<i>m</i> -Me	46 / 39	76 / 77	17
4	<i>p</i> -Me	50 / 45	73 / 76	14
5	<i>o</i> -OMe	49 / 43	88 / 76	38
6	<i>o</i> -NO ₂	47 / 53	92 / 79	58
7	<i>o</i> -Br	48 / 49	95 / 88	110
8	<i>o</i> -Ph	47 / 50	96 / 89	131
9	<i>o</i> -Me, <i>p</i> -Cl	49 / 46	84 / 88	34

フェノキシ基上のアルキル置換基の効果を調べた結果、特にオルト置換の場合は立体選択性が向上することがわかった (Entries 2–4)。続いて種々のオルト置換基を有する 2-フェノキシプロピオン酸類の検討を実施したところ、オルト置換基の電気的性質に関わりなく、いずれも高い選択性を示した (Entries 5–8)。さらに本手法を用いて除草剤 MCPP-P の合成を試みたところ、高収率かつ高選択的に光学活性な成績体を得ることができた (Entry 9)。

3. 動的速度論的光学分割による光学活性 2-(1*H*)-ピロイルカルボン酸類の合成とその生成物の光学活性アミノ酸及び天然物誘導体への変換

キラルな α -アミノ酸誘導体を得る非酵素的な動的速度論的光学分割手法は、これまでアズラクトン等の活性化した環状の基質を用いる手法に限定されていた。

そこで、不斉エステル化の手法を進展させ、新規のラセミ- α -アミノ酸の動的速度論的光学分割法を開発することにした。

まず、基質検討としてアミノ基を種々の官能基で保護したラセミ- α -アラニンを用いて検討した結果、アミノ基の保護基として(1*H*)-ピロイル基を用いると、反応

中間体のラセミ化と目的の鏡像体の不斉エステル化が系内で伴に進行することで、キラルなエステルを良好な収率と高い鏡像体過剰率で与えることを見出した(Table 2, Entry 3)。

なお、(1*H*)-ピロイル基は、2,5-ジメトキシテトラヒドロフランを酸性条件下でアミノ基に作用させることで容易に導入可能な α -アミノ酸の保護基である。

次に、基質の適用範囲を明らかにする目的で、 α -アミノ酸から誘導可能な種々の2-(1*H*)-ピロイルカルボン酸類を検討した結果、天然型アミノ酸に多く見られるアリールメチル基を有する基質で特に良好な結果を与えることを見出した(Table 3, Entries 3, 6-8)。

上記の動的速度論的光学分割で生成する2-(1*H*)-ピロイルカルボン酸エステル1は、エステル交換反応、およびオゾン

分解とBoc保護を経て、鏡像体過剰率を維持しながら*N*-Boc保護メチルエステル誘導体3へと変換できることを見出した(Scheme 2)。

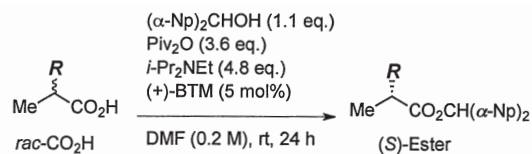


Table 2

Entry	R	Isolated yield of Ester [%]	ee of Ester [%]
1		30	9.8
2		7	49
3		76	86

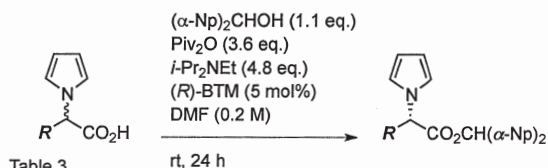
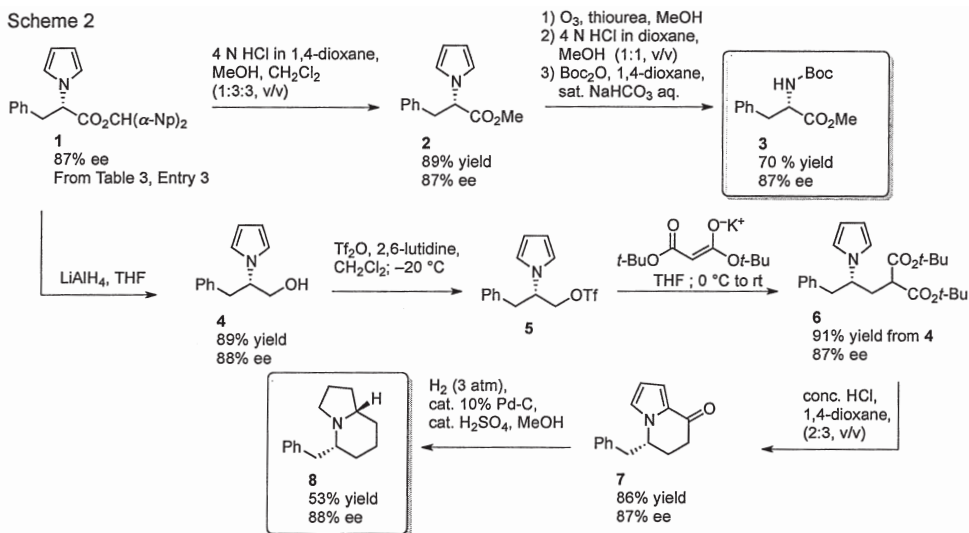


Table 3

Entry	R	Isolated yield of Ester [%]	ee of Ester [%]
1	Me	76	86
2	Et	67	71
3	Bn	81	87
4	<i>i</i> -Pr	24	91
5	Ph	22	0.8
6		64	86
7		80	88
8		80	92



また、2-(1*H*)-ピロイルカルボン酸エステル **1** をアルコール **4** に導いた後、2炭素の増炭、分子内 Friedel–Crafts アシル化反応を経てケトン **7** を合成し、続くジアステレオ選択的な還元反応により、アルカロイドの骨格を有する光学純度の高いインドリジジン **8** を合成した(Scheme 2)。

今回、2位にハロゲン又はヘテロ原子を有するラセミカルボン酸の速度論的光学分割法を系統的に検討した結果、広範な基質一般性を有し、医薬品や農薬等の誘導体合成に展開できることを明らかにした。今後、本手法を用いた光学活性な医薬品や農薬等の創製、およびそれらの効率のかつ安定的な供給法の開発が期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、不斉エステル化反応を利用した生体関連化合物の合成に関して述べたもので全4章から成り、研究成果については第2章から第4章に詳しく記載されている。医薬分子は、ヘテロ元素置換基を介した水素結合や静電引力等を利用し、キラリティーを有する標的タンパクとの強力な相互作用ネットワークを構築する。よってヘテロ元素置換基を有するキラルな化合物を高光学純度で得る合成化学的手法は、良質な医薬品の創製や安定供給において重要な役割を果たしている。筆者は2位にヘテロ元素置換基を有するラセミプロピオン酸に、求核剤としてビス(α -ナフチル)メタノール、脱水縮合剤としてピバル酸無水物、ならびにキラルなアシル転移触媒として(*R*)-BTMを作用させることで、立体選択的にエステル結合を形成させ、目的の鏡像体のエステルを単離する速度論的光学分割法が確立できると考え、その実践を図った。

第2章では、2-アリール-2-フルオロプロピオン酸類の不斉エステル化による

速度論的光学分割を検討し、ラセミ-2-フルオロイブプロフェンの光学分割により、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の2-フッ素化物である(R)-2-フルオロイブプロフェンを高い光学純度で得ることに成功した。

第3章ではラセミ-2-アリーールオキシプロピオン酸類の速度論的光学分割法の開発を試みている。まず、不斉エステル化反応を除草剤の活性部分構造として知られるラセミ-2-アリーールオキシプロピオン酸類の速度論的光学分割に適用することを目指しフェノキシ基上のアルキル置換基の効果を系統的に調査したところ、特にオルト置換の場合は立体選択性が向上することが分かった。続いて種々のオルト置換基を有する2-フェノキシプロピオン酸類の検討を実施することで、オルト置換基の電気的性質に依存することなく、幅広い基質一般性をもって高い選択性が得られることを確認した。

第4章では動的速度論的光学分割(DKR)による光学活性2-(1*H*)-ピロイルカルボン酸類の合成とその生成物の光学活性アミノ酸および天然物誘導体への変換を試みている。置換基の構造を様々変化させたところ、アミノ基をピロール基で保護したラセミ- α -アミノ酸保護体を用いた場合は不斉エステル化反応の条件で中間体のラセミ化も同時に進行し、動的速度論的光学分割(DKR)が可能であることを見出した。この手法は種々のアミノ酸保護体のラセミ混合物を用いた場合にも有効であり、目的とする光学活性エステルが良好な収率と鏡像体過剰率をもって生成することが述べられている。

また、DKRによって得られる光学活性エステルは、エステル交換反応、およびオゾン分解とBoc保護を経て、高い鏡像体過剰率を維持しながら*N*-Boc保護メチルエステル誘導体へと変換できることを見出した。

以上述べたように本論文は2位にハロゲン又はヘテロ原子を有するラセミカルボン酸の速度論的光学分割法を系統的に検討した世界初の研究例であり、キラルカルボン酸の新しい合成法として大きな期待が寄せられている。また、申請者の開発した反応は広範な基質一般性を有し、本手法を用いた光学活性な医薬品の効率的な創製、ならびにそれらの安定的な供給法の開発が期待され、本研究は薬剤製造化学の分野に貢献するところ大である。よって本論文は学位(博士)論文として十分価値あるものと認める。