



# Development of New Organocatalyst Component System for Asymmetric Hetero Diels Alder Reaction

その他（別言語等）のタイトル	不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応に用いる新規有機分子触媒複合系の開発
著者	PERUMALSAMY Parasuraman
学位名	博士（工学）
学位の種別	課程博士
報告番号	甲第472号
研究科・専攻	工学専攻
学位授与年月日	2021-03-23
URL	<a href="http://doi.org/10.15118/00010397">http://doi.org/10.15118/00010397</a>

氏 名 Perumalsamy Parasuraman (ペルマルサミ パラスラマン)

学位論文題目 Development of New Organocatalyst Component System for Asymmetric Hetero Diels-Alder Reaction  
(不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応に用いる新規有機分子触媒複合系の開発)

論文審査委員 主査 教授 中野 博人  
教授 庭山 聡美  
准教授 上井 幸司

## 論文内容の要旨

医薬品をはじめとする多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は薬と毒のような、互いに異なる生体内作用を示すことが多い。そのため、有効な一方の鏡像異性体を高立体選択的に合成するための不斉合成反応の開発、特に不斉触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発は、新薬やキラル機能性分子を創製するために重要である。その不斉触媒の中で、金属を含有しない有機分子触媒は毒性が無く、空気中で安定であり取り扱いやすく安価であるなどの利点を有するため、次世代の環境調和型触媒として現在活発な研究開発が行なわれている。

光学活性スピロインドノール類は、抗がん、抗 HIV や抗マラリア活性などの多彩な生物活性を示すことから、現在そのスピロインドノール骨格を構築するための有機合成反応の開発が活発に行われている。著者は、その合成反応として触媒的不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応に着目し、その反応に有効な有機分子触媒複合系を開発することを目的として本研究を行った。

著者は、有機分子触媒複合系として、 $\beta$ -アミノアルコールおよび $\beta$ -アミノシリルエーテルをそれぞれ触媒とし、アミノ酸を助触媒とするイサチン類とエノン類との不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応を検討した。その結果、触媒としてはその分子中に第1級アミノ基や第1級水酸基、またシロキシ基をもつシンプルなキラル $\beta$ -アミノアルコールまたおよび $\beta$ -アミノシリルエーテルが、また助触媒としてはアミノ基に保護基した $\alpha$ -アミノ酸が本反応中で複合的に触媒活性機能を発現し、優れた化学収率とジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性で目的のキラルイサチン誘導体が得られることが明らかとなった。

本研究において著者は、光学活性スピロインダノール類の合成に有効な不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応に用いる新規有機分子触媒複合系を開発することに成功した。開発した本触媒系は、他の創薬のために有用な不斉触媒反応においても触媒機能を示すことが期待され、さらに、本反応によって得られる光学活性スピロインダノール類は抗がん作用や他の様々な生物活性化合物の合成中間体としても有用であることから、本研究の成果は、新薬創製を指向した合成開発研究に大きく貢献できると期待される。

## ABSTRACT

Many biologically active compounds, including pharmaceuticals, are optically active and often only one of the enantiomer shows a high biological activity. Therefore, it is important to develop the synthetic methodology for providing only necessary enantiomer. As the methodology, catalytic asymmetric synthesis, in which the use of a low amount of a chiral catalyst theoretically enables infinite production of optically active compounds, is the most efficient in the synthetic organic chemistry field. Moreover, this methodology is also important in terms of energy saving and environmental friendliness. The chiral catalysts used in catalytic asymmetric syntheses can be divided into two categories of organometallic catalyst and metal-free organocatalyst. Particularly, organocatalyst is stable in air, nontoxic, easy to handle, and inexpensive, so they are being focused on as next-generation, environmentally friendly catalysts.

Spirooxindoles are considered to be promising scaffolds in drug discovery. The structure of spirooxindoles is contained in many compounds having pharmacological activities such as contraceptive, anti-HIV, anticancer, antituberculosis, antimalarial, and antiproliferative drugs. Therefore, the development of an effective strategy for the preparation of highly optically pure spirooxindoles is a significantly challenging task in research. The hetero Diels–Alder (HDA) reaction is a versatile tool for effectively forming heterocyclic compounds. Especially, the catalytic asymmetric version of this reaction is the most efficient and convenient method for constructing a chiral heterocyclic skeleton, which acts as a precursor for many biologically active compounds and drugs. In this class of HDA reactions, the reaction of isatins with enones is one of the superior organic transformations for providing unique chiral spirooxindoles containing quaternary chiral carbon center on the structure.

Author tried to explore new catalysts component system for this reaction using isatins as diene and enones as dienophile. As a result, author developed simple two catalysts component system consisting of primary  $\beta$ -amino alcohol or  $\gamma$ -amino silyl ether as catalysts and *N*-protected amino acid as a co-catalyst for the asymmetric HDA reaction of isatins with enones for the first time. These dual

component systems showed efficient catalytic activities to afford the chiral spirooxindoles that are efficient synthetic intermediates for many biologically active compounds and drug discovery, in good to excellent chemical yields and with enough stereoselectivities.

In this study, author revealed that the new explored catalysts component system showed excellent catalytic activity to the asymmetric HDA reaction of isatins with enones. It is expected that this results should be able to greatly contribute the development of new drugs and its related compounds

## 論文審査結果の要旨

医薬品をはじめとする多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は薬と毒のような、互いに異なる生体内作用を示すことが多い。そのため、有効な一方の鏡像異性体を高立体選択的に合成するための不斉合成反応の開発、特に不斉触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発は、新薬やキラル機能性分子を創製するために重要である。その不斉触媒の中で、金属原子を使用せず有機分子だけを触媒として用いる有機分子触媒が次世代の環境調和型触媒として現在注目されている。

光学活性スピロオキシインドール化合物 **A** は、抗がん、抗 HIV や抗マラリア活性などの多彩な生物活性を示すことから、現在、化合物 **A** の基本骨格であるスピロオキシインドール骨格 **B** を構築するための不斉有機合成反応の開発が活発に行われている。

本研究は、骨格 **B** を構築するための合成反応として触媒的不斉ヘテロ ディールス・アルダー (hDA) 反応に着目し、その反応に有効な有機分子触媒複合系の開発を目的として有機分子触媒複合系 ① [β-アミノアルコール (触媒) とアミノ酸 (助触媒)] および触媒系 ② [β-アミノシリルエーテル (触媒) とアミノ酸 (助触媒)] に着目し、それらを用いるイサチン類とエノン類との不斉ヘテロ ディールス・アルダー反応を検討した (第一章: 触媒系 ①, 第二章: 触媒系 ②) ものである。

【第 1 章】 新規有機分子触媒複合系として、β-アミノアルコール (触媒) と保護アミノ酸 (助触媒) とを用いるイサチン類とエノン類との不斉 hDA 反応を検討した。その結果、本複合触媒系 ① が本反応において優れた不斉触媒活性を示し、優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性スピロオキシインドール生成物を与えることを見出した。得られた生成物は、創薬のための様々な生物活性化合物の合成中間体として有用であり、この合成中間体から新薬候補化合物を創製できることが期待される。

【第 2 章】 新規有機分子触媒複合系として、β-アミノシリルエーテル (触媒) とアミノ酸 (助触媒) とを用いる本反応を検討した。その結果、本複合触媒系 ② が本反応において優れた不斉触媒活性を示し、複合触媒系 ① と同様に本反応へ適用できることを見出した。

本研究において、触媒的不斉 hDA 反応に有効な、それらの分子中に「基質との共有結合部位、水素結合部位、アミン塩基部位、および立体制御部位を併せ持つ新規多点認識型不斉有機分子触媒系①、②」を開発することに成功した。本研究の成果は、新薬創製のための合成開発研究に大きく貢献できることが期待される。

以上の知見から、本論文は不斉触媒を用いる高光学純度医薬品やその候補化合物、さらにはそれら合成中間体の創製に有効な触媒的不斉反応に有用な新しい有機分子触媒の合成に成功したものであり、その成果は有機合成化学分野のみならず新薬開発に成功を目指す製薬企業への貢献も大きく期待される。よって本論文は、博士（工学）の学位に値すると判断される。