

The Development of New Amino Amide Organocatalysts for Enantioselective Asymmetric Reactions

その他（別言語等）のタイトル	エナンチオ選択的不斉反応に用いる新規アミノアミド有機分子触媒の開発
著者	OWOLABI Isiaka Alade
学位名	博士（工学）
学位の種別	課程博士
報告番号	甲第437号
研究科・専攻	工学専攻・先端環境創生工学コース
学位授与年月日	2019-03-25
URL	http://doi.org/10.15118/00009910

氏名	OWOLABI ISIAKA ALADE		
学位論文題目	エナンチオ選択的不斉反応に用いる新規アミノアミド有機分子触媒の開発		
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

医薬品を含む多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は異なる生体内活性を示すことが多いため、有効な一方の鏡像異性体を高選択的に合成するための不斉合成反応、特に不斉触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発が重要である。その不斉触媒の中で、金属を含有しない有機分子触媒は空気中で安定であり取り扱いやすく安価であるという利点などを有するため、次世代の環境調和型触媒として現在活発に研究開発が行なわれている。

著者は、新規多点認識型有機分子触媒としてアミノアミド型触媒を設計し、それを、エナンチオ選択的 (1) ケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応、(2) β -ケトエステル類とニトロスチレン類との不斉マイケル付加反応にそれぞれ適用し、その有機分子触媒としての機能性を明らかにした。

(1) 新規有機分子触媒としてアミノアミド有機分子触媒 **A** を合成し、触媒 **A** を用いるケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が本反応において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アルドール生成物を与えることを見出した。得られた反応生成物は、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。

(2) アミノアミド有機分子触媒 **A** を用いる β -ケトエステル類とニトロスチレン類との不斉マイケル反応を検討した。その結果、触媒 **A** が不斉触媒活性を示し、本反応によってほぼ完全な化学収率と優れた光学収率で光学活性マイケル付加体が見出された。得られたマイケル付加体は、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。

本研究において著者は、「基質との共有結合部位と水素結合部位、さらには反応のエナンチオ選択性の制御に有効な多環式芳香族環部位を併せ持つ多点認識型アミノアミドハイブ

リッド型触媒」を開発することに成功し、それらが創薬に有効な不斉アルドール反応および不斉マイケル付加反応においてそれぞれ良好な不斉触媒活性を示すことを明らかにした。また、本反応によって得られる化合物は様々な医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成中間体として有用であることから、本研究の成果は、新薬創製の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, easy to handle, and inexpensive, so they are being focused on as next-generation, environmentally friendly catalysts.

Author developed the new type amino amide organocatalyst. This catalyst is expected to work as multipoint recognition catalyst having both covalent and non-covalent hydrogen bonding sites in the single molecule. This catalyst was successfully derived from commercially available amino acids, and the excellent catalytic activities were demonstrated in both (1) the aldol reaction and (2) the Michael addition.

- (1) The enantioselective asymmetric aldol reaction of ketones with aldehydes using amino amide organocatalysts was carried out to provide chiral aldol products in excellent chemical yields, diastereoselectivities and enantioselectivities. The obtained aldol products are important synthetic precursors of the synthesis of many biologically active compounds including pharmaceuticals.
- (2) The enantioselective asymmetric Michael reaction of α -keto esters with nitro olefins using amino amide organocatalysts was carried out to provide chiral Michael adducts in excellent chemical yields, diastereoselectivities and enantioselectivities. The obtained Michael adducts with chiral quaternary carbon center are important synthetic precursors of the synthesis of many biologically active compounds including pharmaceuticals such as platencin (antibiotic).

In this study, author revealed that the new explored amino amide organocatalyst showed satisfactory catalytic activities in both (1) the aldol reaction and (2) the Michael addition. It is expected that this results should be able to greatly contribute the development of new drug and its related compounds.

論文審査結果の要旨

医薬品を含む多くの生物活性化合物は光学活性物質であり、その鏡像異性体は異なる生体内活性を示すことが多いため、有効な一方の鏡像異性体を高選択的に合成するための不斉合成反応の開発が重要である。その反応として、ごく少量の不斉分子によって触媒される触媒的不斉合成反応が有効であり、その開発は省エネルギーや環境調和の観点から有機合成化学領域において最も重要な研究課題の一つである。触媒的不斉反応において高光学純度で有効な一方の鏡像異性体を合成するためには、その反応に用いる不斉触媒の合成が最も重要である。その不斉触媒の中で、金属を含有しない有機分子触媒は空气中で安定であり取り扱いやすく安価であるという利点を有するため、次世代の環境調和型触媒として現在活発に研究開発が行なわれている。

本論文は、新規有機分子触媒として多点認識型不斉アミノアミド有機分子触媒を設計・合成し、それを①「ケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応」(第1章)、②「β-ケトエステル類とニトロステレン類との不斉マイケル反応」(第2章)に適用することにより、その不斉有機分子触媒としての機能性を検討したものである。①の不斉アルドール反応および②の不斉マイケル反応からは創薬に有用な様々な光学活性化合物の合成中間体が得られる。

【第1章】 新規有機分子触媒としてアミノアミド有機分子触媒 **A** を合成し、触媒 **A** を用いるケトン類とアルデヒド類との不斉アルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が本反応において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アルドール生成物を与えることを見出した。得られた反応生成物は、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】 アミノアミド有機分子触媒 **A** を用いる β-ケトエステル類とニトロステレン類との不斉マイケル反応を検討した。その結果、触媒 **A** が本反応において不斉触媒活性を示し、ほぼ完全な化学収率と優れた光学収率で光学活性マイケル付加体が見出された。得られたマイケル付加体は、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。

本研究において、その分子中に「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多点認識型アミノアミド不斉有機分子触媒」を開発することに成功し、それらが創薬に有効な不斉アルドール反応および不斉マイケル反応においてそれぞれ良好な不斉触媒活性を示すことを明らかにした。本研究の成果は、新薬創製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。