



室蘭工業大学

学術資源アーカイブ

Muroran Institute of Technology Academic Resources Archive



エナンチオ選択的反応に用いる新規ハイブリッド型スクアラミドアミノアルコール有機分子触媒の開発

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2018-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: MADHU, Chennapuram メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.15118/00009640

氏 名 Madhu Chennapuram

学位論文題目 エナンチオ選択的反応に用いる新規ハイブリッド型スクアラミドアミノアルコール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

著者は、新規多点認識型有機分子触媒としてアミノアルコールとスクアラミドが融合したハイブリッド型触媒 (SFAA 触媒) を設計し、それを、エナンチオ選択的 (1) イサチン類とニトロアルケン類との不斉ニトロアルドール反応、(2) 3-ヒドロキシ-2-ピリドン類とマレイミド類との塩基触媒不斉ディールス・アルダー (DA) 付加環化反応、さらに (3) インダノン類と 1,3-ジカルボニル類とのドミノマイケル付加環化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検討した。

(1) SFAA 有機分子触媒 **A** を合成し、触媒 **A** を用いるイサチン類とニトロアルカン類との不斉ニトロアルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が不斉触媒活性を示し、本反応によって優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性オキシインドール誘導体を与えることを見出した。得られたオキシインドール誘導体は、抗癌作用を持つドナキサリジン誘導体などの有用な合成中間体である。

(2) SFAA 有機分子触媒 **A** を用いる 3-ヒドロキシ-2-ピリドン類とマレイミド類との不斉ディールス・アルダー反応を検討した。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イソキヌクリジン誘導体が得られることを見出した。得られたイソキヌクリジン誘導体は、タミフルなどの抗ウイルス活性化化合物の有用な合成中間体である。

(3) SFAA 有機分子触媒 **A** を用いるインダノン類と 1,3-ジカルボニル類との不斉ドミノマイケル付加環化反応を検討した。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スピロ-2-アミノピラン類が得られることを見出した。得られたスピロ-2-アミノピラン誘導体は、寄生原虫病であるリーシュマニア症に有効な化合物を合成するための有用な合成中間体である。

本研究において著者は、「基質との 3 点の水素結合部位と 1 点の塩基性部位を併せ持つ多点認識機能を持つアミノアルコール-スクアラミドハイブリッド型触媒 (SFAA 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ニトロアルドール反応、不斉ディールス・アルダー反応および不斉ドミノマイケル付加環化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. Often, only one of the enantiomers is required because the enantiomers display different in vivo activities. In pharmaceuticals in particular, differences in the absolute configuration can affect not only the pharmacological activity but also the toxicity. Catalytic asymmetric synthesis, in which a low amount of a chiral molecular catalyst theoretically enables infinite production of an optically active compounds, is among the most important current challenges in organic synthetic chemistry; it is also important in terms of energy saving and environmental friendliness. Environmental effects now have to be considered in chemical syntheses, and environmentally benign organic syntheses have been receiving attention. The chiral catalysts used in catalytic asymmetric syntheses can be divided into two categories: organometallic catalysts and metal-free chiral organocatalysts. Particularly, organocatalysts are stable in air, easy to handle, and inexpensive, so they are being focused on as next-generation, environmentally friendly catalysts.

Author aimed to develop the new hybrid type squaramide fused amino alcohol (SFAA) organocatalysts. This SFAA organocatalyst was successfully prepared from commercially available amino esters by using simple organic transformations and the catalytic activity were demonstrated in the enantioselective (1) nitroaldol, (2) Diels-Alder and (3) domino Michael addition cyclization reactions.

(1) The enantioselective nitroaldol reaction was established with various isatins and nitromethanes using SFAA organocatalysts. This protocol provides chiral 3-substituted 3-hydroxyoxindoles in excellent chemical yields and high enantioselectivities. The obtained 3-substituted 3-hydroxyoxindoles are important synthetic precursors for many biological active and natural compounds such as donaxaridine (*anti-cancer drug*).

(2) The enantioselective Diels-Alder reaction was established with 3-hydroxy-2-pyridones and maleimides using SFAA organocatalysts. This protocol provides the chiral 4-hydroxyisoquinuclidines in both excellent chemical yields and enantioselectivities. The obtained chiral 4-hydroxyisoquinuclidines are synthetic intermediates for many biological active compounds such as oseltamivir phosphate (*anti-influenza drug*).

(3) The enantioselective domino Michael addition cyclization reaction was established with 3-dicyano-2-indanones and 1,3-cyclic carbonyl compounds using SFAA organocatalysts. This protocol provides the chiral spiro-conjugated 2-aminopyrans in both excellent chemical yields and enantioselectivities. The obtained chiral spiro-conjugated 2-aminopyrans are significant synthetic intermediates for many biological compounds such as 2-amino-tetrahydrochromene (*anti-leishmaniasis*).

In this study, author revealed that the new explored new hybrid type squaramide fused amino alcohol (SFAA) organocatalyst having both three hydro-bonding sites and a basic site in the compound

with a substrate shows satisfactory catalytic activity in the enantioselective (1) nitroaldol, (2) Diels-Alder and (3) domino Michael addition cyclization reactions. It is expected that this result might 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、新規多点認識型有機分子触媒として多点認識型アミノアルコール-スクアラミド不斉有機分子触媒 (SFAA 触媒) を設計・合成し、それを ①「SFAA有機分子触媒を用いるイサチン類とニトロアルカン類との不斉ニトロアルドール反応」(第 1 章)、②「SFAA有機分子触媒を用いる3-ヒドロキシ-2-ピリドン類とマレイミド類との不斉ディールス・アルダー反応」(第 2 章)、および ③「SFAA有機分子触媒を用いるインダノン類と1,3-ジカルボニル類との不斉ドミノマイケル付加環化反応」(第 3 章)に適應することにより、それら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の不斉ニトロアルドール反応からは抗癌活性を持つ光学活性ドナキサリジン類の合成中間体が得られ、また②の不斉ディールス・アルダー反応からは抗ウイルス活性を持つ光学活性タミフル類の合成中間体が得られる。さらに、③の不斉ドミノマイケル付加環化反応からは寄生原虫病であるリーシュマニア症に有効な光学活性スピロ-2-アミノピラン類の合成中間体が得られる。

第 1 章: SFAA 有機分子触媒 **A** を合成し、触媒 **A** を用いるイサチン類とニトロアルカン類との不斉ニトロアルドール反応を検討した。その結果、触媒 **A** が不斉触媒活性を示し、本反応によって優れた化学収率と良好な光学収率で光学活性オキシインドール誘導体を与えることを見出した。得られたオキシインドール誘導体は、抗癌作用を持つドナキサリジン誘導体などの有用な合成中間体である。

第 2 章: SFAA 有機分子触媒 **A** を用いる 3-ヒドロキシ-2-ピリドン類とマレイミド類との不斉ディールス・アルダー反応を検討した。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イソキヌクリジン誘導体が見出された。得られたイソキヌクリジン誘導体は、タミフルなどの抗ウイルス活性化合物の有用な合成中間体である。

第 3 章: SFAA 有機分子触媒 **A** を用いるインダノン類と 1,3-ジカルボニル類との不斉ドミノマイケル付加環化反応を検討した。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スピロ-2-アミノピラン類が得られることを見出した。得られたスピロ-2-アミノピラン誘導体は、寄生原虫病であるリーシュマニア症に有効な化合物を合成するための有用な合成中間体である。

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ルコール-スクアラミド不斉有機分子触媒 (SFAA 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ニトロアルドール反応、不斉ディールス・アルダー反応および不斉ドミノマイケル付加環化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。