

氏名（本籍）	いしい だいき 石井 大暉（埼玉県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 324 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 17 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	有機分子触媒を用いたベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発
論文審査委員	（主査）教授 三浦 剛 教授 宮岡 宏明 教授 林 良雄

## 論文内容の要旨

医薬品における不斉の重要性は現代において広く認知されるようになり、近年では鏡像異性体のうち有効成分として優れたものを分離し、新医薬品として承認されるものも増えてきている。必要とする鏡像異性体を得る手法として、不斉配位子を用いた遷移金属触媒反応は廃棄物が少なく、立体選択性を高度に制御可能なため、多くの反応が報告されている。しかしながら、資源の枯渇による供給の途絶などのリスクから、有毒かつ希少な遷移金属を使用せずに、高い立体選択性で鏡像異性体を合成する手法の開発が求められている。特に医薬品合成の分野では、重金属の混入が健康被害に直結するため、毒性元素を用いない合成法の開発はより重要な研究課題である。有機分子触媒は遷移金属と比較して毒性が低く、環境負荷を減らし、資源の枯渇や最終生成物への金属混入などの社会的な問題に応える化学技術として近年注目を集めている。しかしながら、有機分子触媒は、一般的に長い反応時間を要する点や、高用量の触媒を必要とするといった欠点を有しており、更なる高機能性有機分子触媒の開発が求められている。申請者の所属する研究室は **diaminomethylenemalononitrile (DMM)** 骨格を有した有機分子触媒を開発し、立体選択的な炭素-炭素結合形成反応や炭素-リン結合形成反応に適用可能であることを報告した。係る背景から、申請者は有機分子触媒を用いた立体選択的な炭素-炭素結合形成反応の開発を検討した。

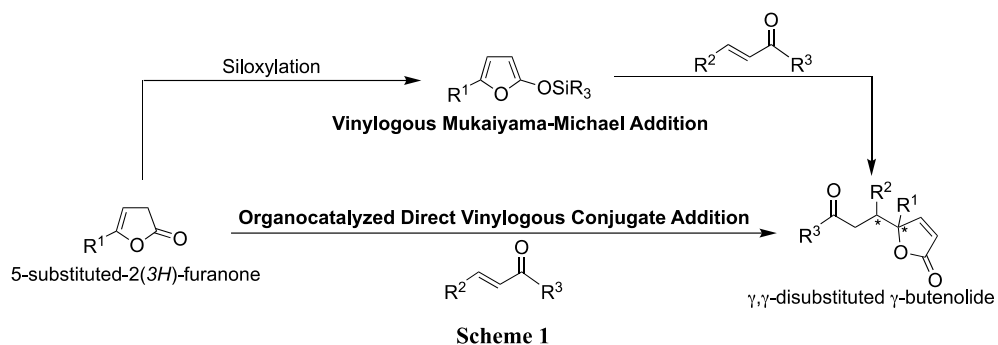
### 第一章 フラノン誘導体のベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発および二環性 $\gamma$ -ラクタム誘導体合成への応用

$\gamma$ -ブテノリド構造は、13000 種類以上の天然物に含まれる基本骨格であり、その構造的な重要性から、光学活性な  $\gamma$ -ブテノリドを得る手法は多くの研究者らによって研究

されてきた。中でも、 $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド骨格は peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  アゴニストとして働く Plakilactone C を始め、様々な生理活性物質中に含まれる重要な分子構造である。従って、光学活性な  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの効率的な合成法の開発は、医薬品化学の分野において重要な研究課題となっている。しかしながら、 $\gamma$ -ブテノリドの  $\gamma$  位での不斉四級炭素の構築は、その立体障害のために通常困難である。

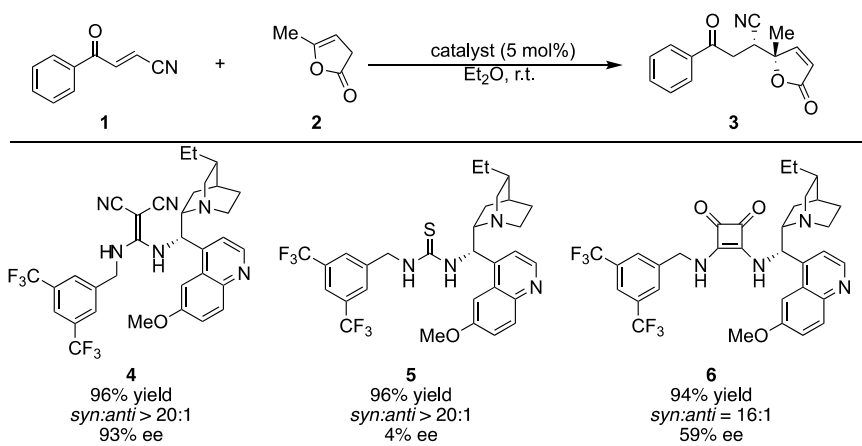
光学活性な  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドの合成手法として、ビニロガス向山-マイケル付加反応が知られている。しかしながら、本反応はシリルエノールエーテルを事前に調製する必要があり、原子効率やグリーンケミストリーの観点で課題が残されており、より簡便かつ環境への負荷に配慮した合成法の開発が望まれている。

これに対し、有機分子触媒を用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応は 5-置換フラン-2(3H)-オンをシリルエノールエーテルへと変換する必要がなく原子効率の優れた方法論である (Scheme 1)。

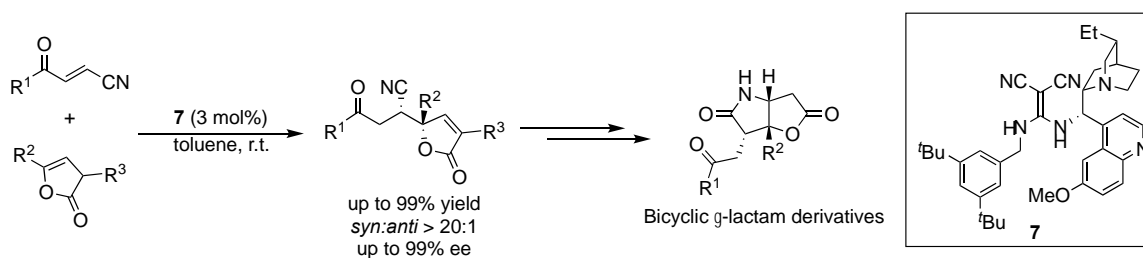


5-置換フラン-2(3H)-オンを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応は様々な電子不足オレフィンをマイケル受容体として用いて報告されている。そこで申請者はマイケル受容体として (E)-ベンゾイルアクリロニトリルに着目した。(E)-ベンゾイルアクリロニトリルと 5-置換フラン-2(3H)-オンによる反応は不斉四級炭素と不斉三級炭素が隣接した  $\gamma$ -ブテノリド誘導体の構築が可能である。また、シアノ基は様々な官能基へと容易に変換できるため、得られる  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリドは有用な合成中間体として期待される。係る背景から、申請者は様々な二官能性有機分子触媒を用いて (E)-ベンゾイルアクリロニトリル **1** と 5-置換フラン-2(3H)-オン **2** との不斉直截的ビニロガス共役付加反応を検討した (Table 1)。

Table 1



詳細に検討した結果、チオウレア型有機分子触媒 **5** やスクアラミド型有機分子触媒 **6** と比較して、DMM 型有機分子触媒 **4** や **7** を用いることでより高い立体選択性で目的とする  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド **3** を得ることに成功した。さらに、 $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体はシアノ基を官能基変換することで二環性  $\gamma$ -ラクタム誘導体へと誘導することにも成功した (**Scheme 2**)。



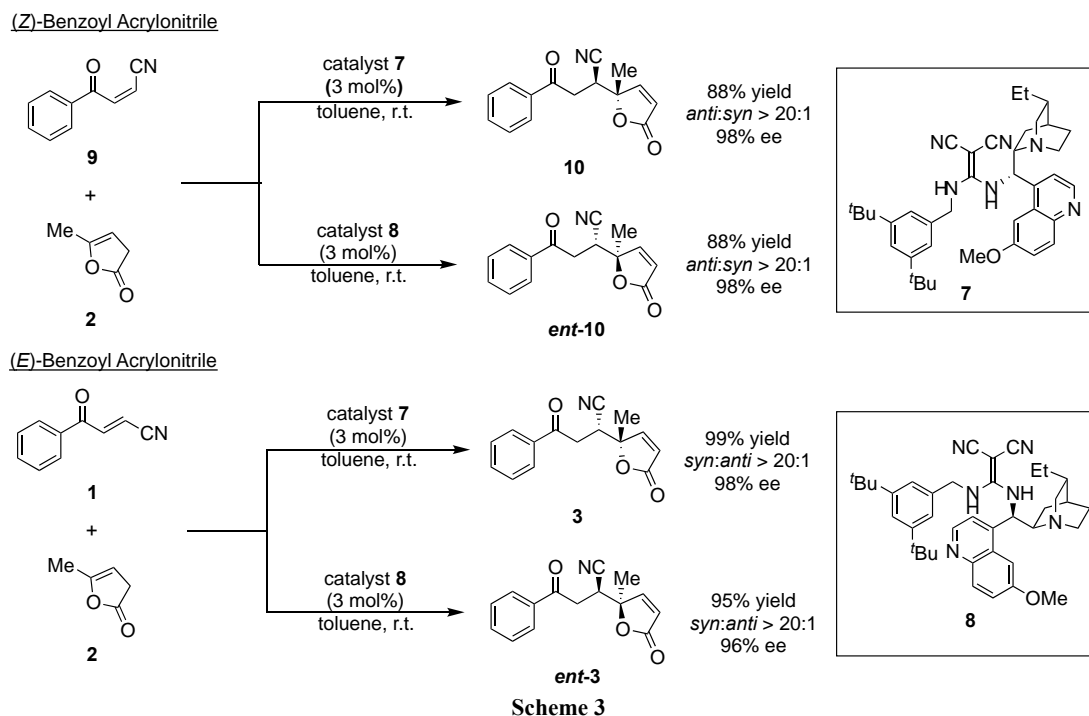
Scheme 2

## 第二章 ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応による立体異性体の選択的合成法の開発

薬理活性は立体異性体間で異なる場合があるため、立体異性体を有する化合物を医薬品として用いる場合、各立体異性体が薬効発現や毒性に影響を及ぼすかについて十分に把握する必要がある。そのため、各立体異性体の選択的合成法の開発は医薬品合成において重要な研究課題である。このような背景から、申請者はマイケル受容体として (Z)-ベンゾイルアクリロニトリルに着目した。(Z)-ベンゾイルアクリロニトリルに対する不斉直截的ビニロガス共役付加反応によって、第一章で得られた  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド **3** のジアステレオマーが合成可能になると考えた。そこで、申請者は (Z)-ベンゾイルアクリロニトリルを用いた不斉直截的ビニロガス共役付加反応の検討を行った (**Scheme 3**)。

詳細に検討した結果、DMM 型有機分子触媒 **7** は (Z)-ベンゾイルアクリロニトリル **9** に対する 5-置換フラン-2(3H)-オンの不斉直截的ビニロガス共役付加反応においても高い触媒活性を示し、目的とするジアステレオマー **10** が良好な収率および高い立

体選択性で得られた。さらに、キニーネの代わりにキニジンを導入した DMM 型有機分子触媒 **8** を用いることで、高い収率かつ高立体選択的に目的とするエナンチオマー **ent-10** および **ent-3** を得ることに成功し、全ての立体異性体の選択的合成を達成した。

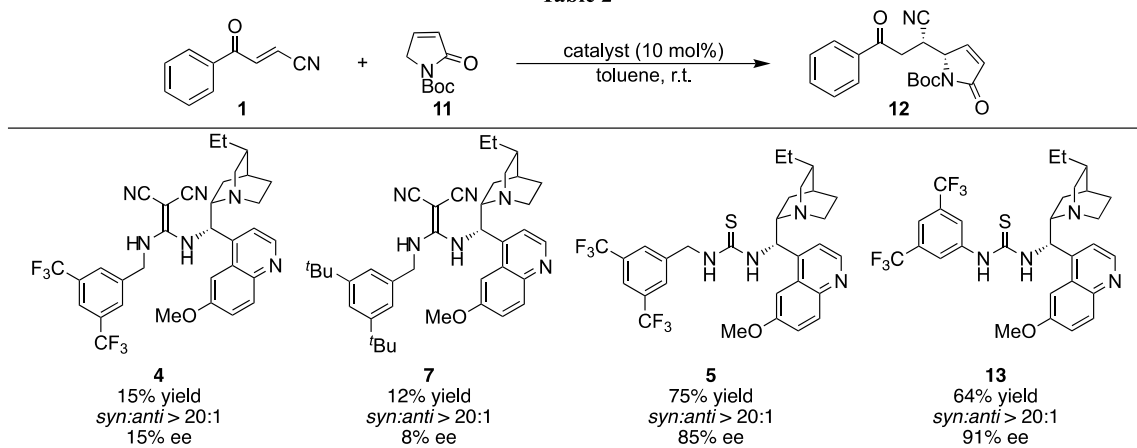


### 第三章 $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムのベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発

$\gamma$ -置換  $\gamma$ -ブチロラクタム骨格は Salinosporamide A や Lactacystin などの生理活性物質に含まれる重要な分子構造であり、その構築には光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタムが合成中間体として有用である。そのため、不斉直截的ビニロガス共役付加反応による光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体の合成は数多く報告されている。しかしながら、ベンゾイルアクリロニトリルをマイケル受容体として用いた光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体の合成例は申請者が知る限り存在しない。そのため、申請者は二官能性有機分子触媒を用いてベンゾイルアクリロニトリルと  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応について検討を行った (Table 2)。

第一章および第二章で良好な立体選択性を示した DMM 型有機分子触媒 **4** および **7** を用いたところ、収率、立体選択性とも低い結果を示した。様々な二官能性有機分子触媒を検討した結果、チオウレア型有機分子触媒を用いた際に立体選択性の大幅な向上が確認された。中でも、触媒 **13** を用いた際、高い立体選択性で目的とする  $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体 **12** を得ることに成功した。

Table 2



## 総括

第一章では DMM 型有機分子触媒 **7** 存在下、5-置換フラン-2(3*H*)-オンと (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応により  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体の効率的合成に成功した。第二章では、DMM 型有機分子触媒およびベンゾイルアクリロニトリルの幾何異性体を使い分けることで、4 つの立体異性体全ての選択的合成に成功した。第三章では、チオウレア型有機分子触媒 **13** を用いた  $\alpha,\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムの (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルへの効率的な不斉直截的ビニロガス共役付加反応の開発に成功した。今後、開発した環境負荷を抑えた有機分子触媒的不斉合成法が医薬品合成へと応用され、医薬品を臨床現場に安心安全に届けることに貢献することを期待する。

## 【研究成果の掲載誌】

1. Ishii, D.; Hirashima, S.; Nakashima, K.; Akutsu, H.; Sakai, T.; Matsushima, Y.; Kawada, M.; Miura, T. *Org. Lett.* **2021**, 23, 480.
2. Ishii, D.; Hirashima, S.; Akutsu, H.; Nakashima, K.; Matsushima, Y.; Miura, T. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200048.

## 【論文審査の結果の要旨】

石井大暉氏の博士学位申請論文は、種々の有機分子触媒をベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応に適用し、キラルな有機分子を合成する基礎研究である。近年、環境問題の観点から、環境負荷低減型反応の開発が求められている。そこで、毒性のある金属を使用しない、有機分子触媒を用いた不斉反応の開発研究が盛んに推進されている。臨床現場へ安心・安全に医薬品を供給する観点からも、製品中への金属混入リスクのない有機分子触媒による不斉反応の開発は近年、重要視されている研究分野の一つである。一方で、キラルな  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド類縁体やキラルな  $\gamma$ -置換  $\gamma$ -ブチロラクタム誘導体は医薬品開発のための重要な合成中間体であるにもかかわらず、その効率的な合成法は確立されるに至っていないのが現状である。石井氏はジアミノメチレンマロノニトリル (DMM) 型有機分子触媒やチオウレア型有機分子触媒を用いて、ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応について詳細に検討し、キラルな  $\gamma,\gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブテノリド類縁体および  $\gamma$ -置換  $\gamma$ -ブチロラクタム誘導体の効率的な合成法を開発した。本博士学位申請論文は、これらの研究成果を3章にまとめたものである。

第一章では、DMM 型有機分子触媒を用いたフラノン誘導体の (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルへの不斉直截的ビニロガス共役付加反応について詳細に検討し、高収率、高立体選択的に目的とするキラルな  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体を得ることに成功した。さらに、得られた  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体のシアノ基をアミド基へ官能基変換し、さらに塩基処理することによって、容易に二環性  $\gamma$ -ラクタムへと誘導することにも成功している。本反応は、フラノン誘導体と (*E*)-ベンゾイルアクリロニトリルとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の初の成功例である。

第二章では、第一章で得られた  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体のすべての立体異性体の合成について検討している。反応基質として、(*E*)- または (*Z*)-ベンゾイルアクリロニトリルを用いることと、キニーネの疑似鏡像異性体であるキニジンから誘導した DMM 型有機分子触媒をそれぞれ組み合わせることによって、高収率、高立体選択的に目的とする  $\delta$ -シアノ- $\gamma$ -ブテノリド誘導体のすべての立体異性体を合成することに成功している。すべての立体異性体を入手できる本合成法は、医薬品開発に貢献しうる方法論として評価できる。

第三章では、ベンゾイルアクリロニトリルと  $\beta,\alpha$ -不飽和  $\gamma$ -ブチロラクタムとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応について詳細に検討した結果、チオウレア型有機分子触媒が効率的に本反応を促進し、高立体選択的に目的とする  $\delta$ -シアノ- $\beta,\alpha$ -不飽和  $\gamma$ -ラクタム誘導体を得ることに成功している。本反応は、ベンゾイルアクリロニトリルと

$\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ブチロラクタムとの不斉直截的ビニロガス共役付加反応の初の成功例であり、得られたキラルな  $\delta$ -シアノ- $\alpha,\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ラクタム誘導体は医薬品開発のための価値ある合成中間体であると評価できる。

以上、本研究では環境に優しい有機分子触媒を用いて、医薬品開発に貢献しうる価値ある光学活性化合物の合成法開発を達成している。よって、本論文は博士（薬学）の学位を授与するに十分値するものと判断する。