

## 論文審査の結果の要旨

氏名：篠原 秀幸

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：金属カルベン錯体を基軸とする N-H 挿入反応の開発とアミノ酸誘導体合成への展開

審査委員：(主査) 教授 内山 武人

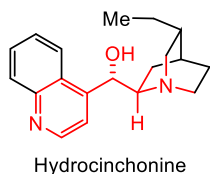
(副査) 教授 飯島 洋

教授 鳥山 正晴

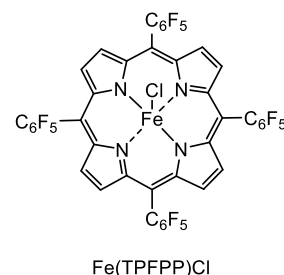
医薬品の開発において窒素原子を有する生物活性分子のデザインと合成は重要な分野であり、炭素(C)–窒素(N)結合を構築する新規反応の開発は大きな課題の一つである。本論文は、金属カルベン錯体を用いた C–N 結合形成反応の開発に関するものである。有機化合物の炭素骨格上における C–N 結合形成反応は数多く知られているが、とりわけ、金属カルベン錯体を用いる窒素(N)–水素(H)挿入反応は有用であり、多くの研究者により精力的に研究が行われている。本反応は、ジアゾ化合物をカルベン錯体へ導いた後、カルベン炭素への窒素官能基をもつ基質分子の求核的攻撃、イリド形成、プロトン移動を経て目的とする C–N 結合を生成することが特徴であり、チエナマイシンなどの医薬品合成に適用できることも報告されている。しかし、一般的に金属カルベン錯体を用いる N–H 挿入反応の進行は、基質となるアミンの化学構造に大きく支配されるものであり、適用範囲が限定されているのが現状である。

本論文では、ロジウムカルベン錯体を用いた N–H 挿入反応について、有機触媒の併用系における不斉誘起反応機構の解明、ならびに新規 N–H 挿入反応の開発とキノコ毒成分の一つであるスチゾロビニン酸の化学合成への応用研究について述べられている。

まず、シンコナルカロイドを協働触媒としたロジウムカルベン錯体による不斉 N–H 挿入反応機構を解明するために、不斉誘起発現に必要なシンコナルカロイドのコア構造の探索を行った。その結果、2-アミノ-1-フェニルプロパノール誘導体にシンコナルカロイドと同等の不斉誘起が観察されたことから、シンコナルカロイドの構造に含まれるキノリンに結合したキラルなアミノアルコール構造(左図、赤色部分)が、不斉誘起に必須な部分構造であることを明らかとした。また、得られた化合物の優先絶対配置に基づき、その立体制御における反応機構を提示することができた。以上の研究結果は、シンコナルカロイド由来の新規不斉触媒のデザイン・合成研究に大きく寄与するものである。



次に、金属カルベン錯体を用いた N–H 挿入反応における問題点の一つである、窒素源としての基質アミン類の適用範囲の狭さを解決するために、金属触媒の探索を行った。その結果、これまで困難とされてきた脂肪族アミンとジアゾフェニルプロピオネートの N–H 挿入反応において、中心金属として鉄イオンをもつ鉄ポルフィリン錯体、5,10,15,20-tetrakis-(pentafluorophenyl)-porphyrin iron (III) chloride (Fe(TPFPP)Cl, 右図), が有用であることを明らかにした。本法は、強いルイス塩基である脂肪族アミンの適用、ならびに副反応である分子内 1,2-水素移動の抑制という N–H 挿入反応における 2つの課題を同時に克服した最初の例である。さらに、本反応の有用性を実証するために、Fe(TPFPP)Cl による N–H 挿入反応を鍵工程とし、キノコ毒成分の一つであるスチゾロビニン酸の形式全合成を試み、新規合成ルート構築に成功した。



以上、本研究による成果は、金属カルベン錯体による N–H 挿入反応機構の解明にとどまらず、含窒素医薬品開発における、脂肪族アミンを窒素源としたあらたな不斉合成研究の礎となるものである。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を受けるのに十分値するものと認められる。

以 上