

財団使用欄

令和4年8月22日 受理
No. 5

完了報告書

(兼 会計報告書)

令和4年 8月 9日

公益財団法人 シオノ健康財団
理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 笹野 裕介



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	エポキシドの位置選択的アミノリシス反応を鍵とする含窒素複素環ファーマコフォアの精密合成
------	---

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	サノ ユウスケ 笹野 裕介	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者	サノ ユウスケ 笹野 裕介		
	住 所	〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 (TEL) 022-795-6848 (FAX) 022-795-6847 (E-mail) ysasano@tohoku.ac.jp		
	連絡先 ・ 郵送先	〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3 東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野 (TEL) 022-795-6848 (FAX) 022-795-6847 (E-mail) ysasano@tohoku.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

(1) 活動成果

医薬品や天然物などの生物活性化合物は、しばしばヘテロ原子が結合した不斉炭素原子を複数もっている。エポキシドに対して位置選択的にアミノ求核剤を導入するアミノリシス反応は、生物活性アルカロイドの不斉合成に有用な光学活性アミノアルコールを与える強力な方法である。本研究では、3,4-エポキシアミンの分子内アミノリシス反応の位置選択性を Lewis 酸触媒的に制御して、2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジンと 3-ヒドロキシピロリジンを作り分ける反応の開発を目指した。

trans-3-ヘキセン酸から 4 段階で調製可能な *trans*-3,4-エポキシアミンをモデル基質として、反応条件の検討を行った。その結果、ジクロロメタン中 $\text{La}(\text{OTf})_3$ を 5 mol% 添加し加熱還流する条件によって、C4:C3 = 19:1 の位置選択性で分子内アミノリシス反応が進行し、単離収率 92% で 3-ヒドロキシピロリジンが得られることを見出した。

次に、見出した条件を用いて基質適用性の調査を行った。その結果、本反応は脂肪族アミンだけでなく芳香族アミンを用いても進行し、さらに、Lewis 塩基性の官能基や酸性に敏感な官能基を有している基質でも進行した。

trans-3,4-エポキシアミンの分子内アミノリシス反応における、位置選択性の発現要因について知見を獲得するために、DFT 計算を行った。その結果、反応の位置選択性とエポキシアミンの歪みエネルギーとの間に相関関係があることが明らかになった。

一方で、*cis*-アルケンから誘導される *cis*-3,4-エポキシアミンを同様の条件に付すと、C4 位での反応に優先して C3 位でエポキシドの開環反応が進行し、2-(ヒドロキシメチル)-アゼチジンが得られることが判明した。基質適用性の検討の結果、スチレン由来のエポキシアミンを用いた場合において、興味深いことに、ベンジル位に優先してホモベンジル位でエポキシドの開環反応が進行した。

上記の反応の有用性を実証するため、生物活性天然物の全合成への適用を試みた。*trans*-3,4-エポキシアミンの位置選択的分子内アミノリシス反応によって得られた 3-ヒドロキシピロリジンを、アルコールの酸化に続く Bucherer-Bergs 反応に付すことでヒダントインを合成後、加水分解に続くメチルエステル化反応を適用することで、 α -アミノ酸メチルエステルの合成を達成した。本化合物をベンザインとの環化反応に付すことで、シュードインドキシル骨格をもつ生成物を得た。また、アセトニドをもつ *cis*-3,4-エポキシアミンの C3 位選択的アミノリシス反応によって、2'-デオキシシムギネ酸合成の鍵中間体であるヒドロキシメチルアゼチジンの取得に成功した。

(2) 今後の課題

高い位置選択性の発現要因が基質依存であり、触媒依存の反応条件が確立できていない点が課題である。本研究において、*cis*-3,4-エポキシアミンから 3-ヒドロキシピロリジンを選択的に与える Lewis 酸触媒が数種類見出されているので、今後は反応条件の最適化を行い、触媒制御による位置選択的アミノリシス反応を開発する予定である。