（別紙様式５）

論　文　内　容　要　旨

(NO. 1)

氏　　名	梅宮　茂伸	提出年	平成 26 年
学位論文の 題　　目	Synthetic Study of Prostaglandins and Development of Metal Free Nef Reaction with Molecular Oxygen (プロスタグランジン類の合成研究及び酸素を用いる Nef 反応の開発)		

論　文　目　次

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde with Nitroalkene Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether

Chapter 3. Three “One-pot” Synthesis of Prostaglandin E_1 Methyl Ester

Chapter 4. Synthetic Study of Beraprost

Chapter 5. Nef Reaction with Molecular Oxygen in the Absence of Metal Additives, and Mechanistic Insights

Chapter 6. Conclusion

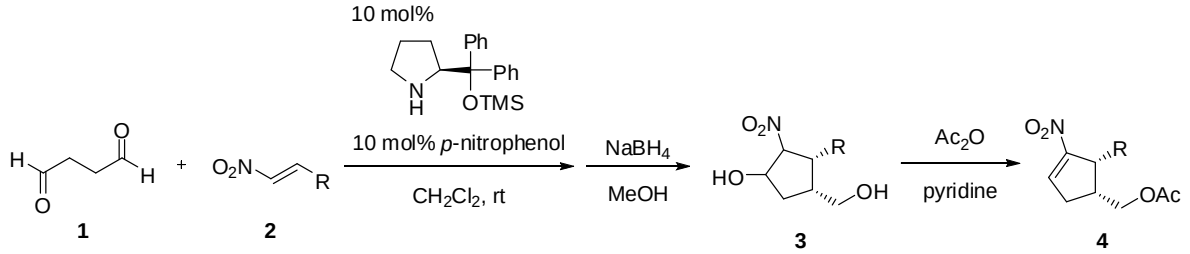
論　文　内　容　要　旨

第一章　序論

光学活性シクロペンタン環はプロスタグランジン類をはじめとする天然物や医薬品に多く見られる構造であり、その効率的合成法の開発は重要である。一方、複数の変換反応を単一容器で行うワンポット反応が近年注目を集めている。ワンポット反応は実験操作の簡略化のみならず、途中の精製操作を一切行う必要が無いため、精製に用いる溶媒量と精製に要する時間を大幅に削減できる。筆者は当研究室が独自に開発したジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いた形式的[3+2]付加環化反応を開発し、光学活性シクロペンタン環の効率的な合成に成功した。さらに、本手法とワンポット反応を利用したプロスタグランジン E_1 メチルエステル及びベラプロストの効率的合成法の開発と、その過程で見出した酸素を用いる Nef 反応の反応機構解析と基質一般性の検討を行った。

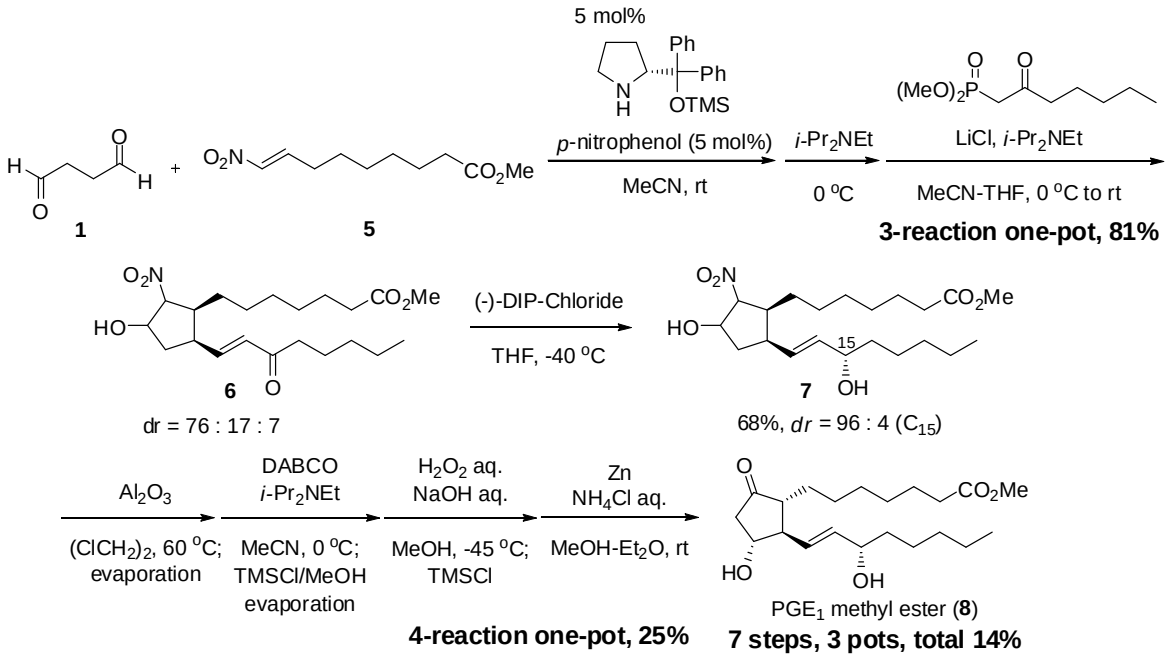
第二章　ジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いたスクシンアルデヒドとニトロアルケンの形式的[3+2]付加環化反応の開発

光学活性シクロペンタン環は様々な天然物や医薬品に見られる構造であり、その効率的な合成法の開発は有機合成上重要な課題である。今回筆者は有機触媒であるジフェニルプロリノールシリルエーテル存在下、ニトロアルケン **2** に対しスクシンアルデヒド（**1**）を作用させると不斉マイケル反応が進行した後、分子内ヘンリー反応が連続的に進行し、光学活性シクロペンタン環が一挙に構築されることを見出した。



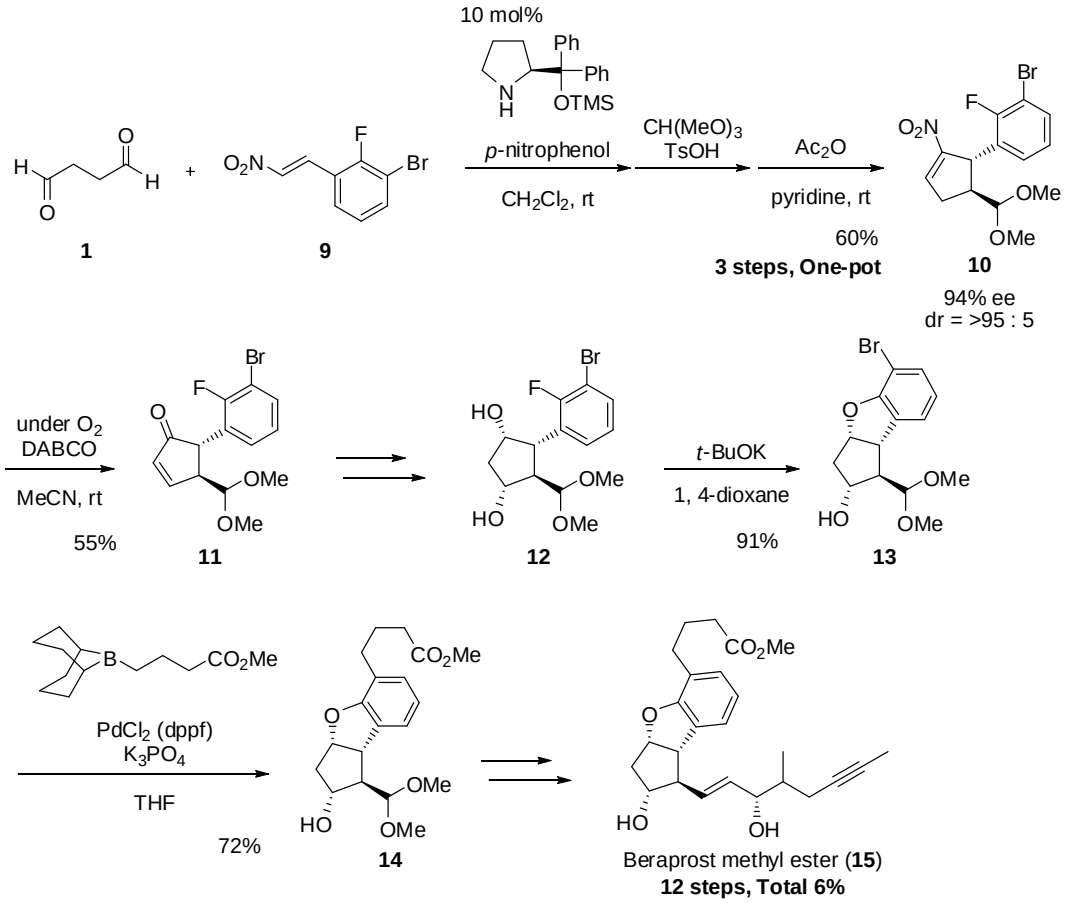
第三章　プロスタグランジン E_1 メチルエステルの 3 ポット合成

プロスタグランジン E_1 メチルエステルは医薬品としても用いられている重要な天然物である。筆者は、第二章で開発した形式的[3+2]付加環化反応と、続く Horner-Wadsworth-Emmons 反応をワンポットで行い、プロスタグランジンに必要な全炭素が導入された中間体 **6** を一挙に得た。続いてジアステレオ選択的な 1,2-還元を行った後、活性アルミナを用いた脱水反応、DABCO を用いたニトロアルケンのエノンへの変換反応、エポキシ化、エポキシドの還元的開環反応を全て単一容器で行い、プロスタグランジン E_1 メチルエステル(**8**)を 7 段階、3 ポット、総収率 14%で得ることに成功した。



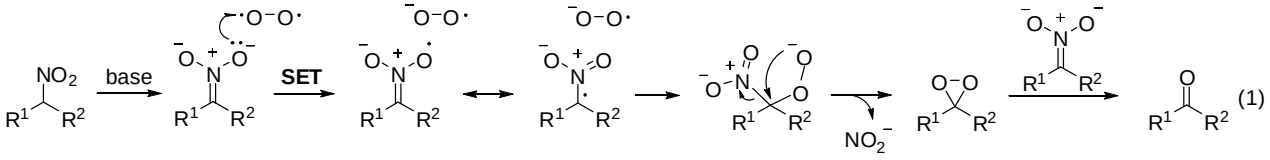
第四章　ベラプロストの合成研究

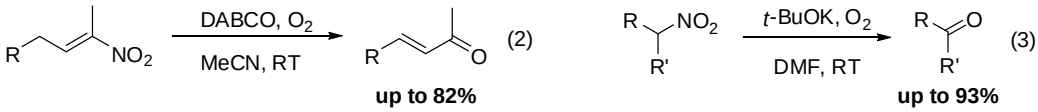
ベラプロストは東レが開発した肺高血圧症治療薬である。筆者は、第二章で開発した形式的[3+2]付加環化反応と第三章で見出したニトロアルケンのエノンへの変換反応を利用することで、エノン体 **11** を
合成した。続く 3 段階の官能基変換を行ってジオール **12** を合成した後、塩基を用いた分子内 S_NAr 反応によりベンゾフラン環 **13** を高収率で得た。次に鈴木・宮浦カップリングにより芳香環上に側鎖を導入した後、下側側鎖の導入を行ってベラプロストメチルエステル体 **15** の光学活性体を 12 段階で合成した。



第五章　酸素を用いる Nef 反応の開発と反応機構解析

Nef 反応はニトロ化合物を対応するカルボニル化合物に変換する有機合成上重要な反応である。強酸を用いる古典的な Nef 反応は官能基共存性に乏しく、より温和で高い化学選択性を有する Nef 反応の開発が望まれている。一方、筆者はプロスタグランジン合成の過程で、塩基性条件下進行するニトロアルケンのエノンへの変換反応を見出した。酸性条件下進行する Nef 反応に対し、塩基性条件下進行する Nef 反応はこれまでに殆ど知られていない。この新規変換反応の詳細な反応機構の解析を行ったところ、ニトロナートから酸素への一電子移動が起こった後、ジオキシラン中間体の生成に続くニトロナートとの分子間反応が進行するメカニズムが明らかとなった（式 1)。また、本反応は広い基質一般性を有しており、様々な置換基を有するニトロアルケン及びニトロアルカンに適用することができる（式 2、3)。





第六章　総括

筆者はジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いた形式的[3+2]付加環化反応を開発し、光学活性シクロペンタン環の構築法を確立した。また、形式的[3+2]付加環化反応とワンポット反応とを駆使することで、プロスタグランジン E_1 メチルエステルの 3 ポット合成、及びベラプロストの形式的全合成を達成した。さらに、合成研究の過程で見出した新規変換反応のメカニズムを解析することで、酸素を用いる Nef 反応を開発した。本合成研究で得られた知見及び手法は、天然物や医薬品の合成に有用であると考えている。

別　紙

論文審査の結果の要旨

梅宮茂伸の論文は、プロスタグランジン類の合成研究と、酸素を用いる Nef 反応の開発に関する六章から構成される。プロスタグランジン類は強力な生理活性を有する重要な天然物であり、その構造的特徴は光学活性シクロペンタン骨格である。梅宮は有機触媒を用いた光学活性シクロペンタン環合成法を開発し、それを利用したプロスタグランジン E_1 メチルエステル及びプロスタグランジン誘導体であるベラプロストの全合成研究を行った。特にプロスタグランジン E_1 メチルエステルの合成では、ワンポット反応を駆使することで目的物を僅か 3 ポットで合成することに成功している。また、合成の際に新規変換反応を見出し、その反応機構を詳細に解析することで酸素を用いる Nef 反応の開発を行っている。

第一章では、ワンポット反応の利点と実際の実施例、及び光学活性シクロペンタン環を有する天然物や医薬品の背景について記述している。

第二章では、有機触媒を用いたスクシンアルデヒドとニトロアルケンを用いた光学活性シクロペンタン環合成法の確立について記述している。

第三章では、第二章で開発した光学活性シクロペンタン環合成法とワンポット反応を利用したプロスタグランジン E_1 メチルエステルの短工程合成を行い、目的物を 7 段階、3 ポット、総収率 14%で得ている。また合成の過程で、塩基性条件下ニトロアルケンを対応するエノンに変換する新規反応を見出している。

第四章では、東レが開発したプロスタグランジン誘導体であるベラプロストの合成研究を行い、第二章で開発した不斉反応を利用することで、ベラプロストの形式的全合成を達成している。

第五章では、第三章で見出した新規変換反応のメカニズム解析を行った。同位体 18 酸素標識実験、ラジカルクロック実験、陰イオンの定量、中間体の分子内捕捉実験を行うことで、酸素が関与する反応機構を明らかにしている。さらに基質一般性の検討を行い、様々な置換基を有するニトロアルケン及びニトロアルカンの、対応するエノン及びケトンへの変換について記述している。

第六章では、第二章から第五章までの研究成果の総括について記述している。

以上、本研究は有機合成化学の分野に画期的な貢献をするものであり、自立して研究活動を行うに必要な研究能力と学識を有していることを示している。したがって、梅宮茂伸提出の論文は、博士（理学）の学位論文として合格と認める。