

学位論文要旨

学位申請者氏名 林浩輔

医薬品探索方法の1つとして、privileged structure という概念がある。これは、異なる受容体に対して高い親和性を持つ骨格のことであり、1988年にEvansらによって提唱されて以来、広く用いられている。Privileged structureを含む天然物やその誘導体及び合成された化合物は、様々な薬理作用を有していることが知られている。しかし、古くから知られている privileged structure を含んだ誘導体は、多くの研究がなされていることもあり、新規の医薬品を探索することが難しく、新しいものが求められている。新規の privileged structure の研究が盛んに行われている中で、スピロ骨格が注目されていることから、データベース検索を行ったところ、生物活性を有するスピロ環化合物が相次いで報告されていることが明らかとなった。中でも spiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物には、1-azaspiro[4.5]decane と 2-azaspiro[4.5]decane があり、1-azaspiro[4.5]decane 化合物は L-チロシンから合成されるため、多くの天然物に見られ、西暦 2000 年以前に合成例が多数報告されている。一方で、2-azaspiro[4.5]decane 化合物は化合物データベースである SciFinder[®] で検索すると、28000 件以上の報告数があり、これは 1-azaspiro[4.5]decane 化合物の 3 倍以上の報告数である。また、この誘導体は、多様な生物活性を示すことが報告されており、2-azaspiro[4.5]decane 骨格は新しい privileged structure として期待されている。しかしながら、2-アザスピロ化合物は多くの生物活性物質が報告されているにもかかわらず、多数の誘導体供給が可能であり、かつ簡便な合成報告例は少ないという現状がある。そこで本研究では、超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール類の脱芳香化型酸化反応による 2-azaspiro[4.5]decane 骨格の簡便な合成法の開発を目的とした。

この反応の特徴は、超原子価ヨウ素試薬によるフェノール性ヒドロキシ基を酸化することにより、フェノキシセニウムイオン中間体を発生させ、続く分子内求電子付加及び置換反応により合成困難とされるスピロ四級炭素とスピロ環骨格を一度に構築できる点にある。また、出発物質である芳香族アミド類は、4-ヒドロキシアニソール類と芳香族アミン類又はアリルアミン類から容易に合成できるため、多くの 2-azaspiro[4.5]decane 誘導体の供給が可能である。反応で用いる超原子価ヨウ素試薬は、ヨウ素原子がオクテットを超える電子を有していることから、高い酸化能を持つ試薬である。その反応性は、鉛、水銀、タリウムなどの遷移金属酸化剤と同等の酸化能を持つことが知られているが、重金属を含まないため、高い安全性と低毒性、取り扱いやすいことから、環境調和型酸化剤として近年注目を集めている。これを用いて、フェノール類の脱芳香化型酸化反応を利用し、炭素-炭素結合を構築することにより、2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成を検討した。

まず、*N*-アリル-*N*-メキシアミド誘導体をデザイン、合成し、超原子価ヨウ素試薬を用いて 2-アザスピロ環の合成を検討した。アミド窒素は超原子価ヨウ素試薬の反応点となることから、保護基を導入しなければならない。ここでは、その保護基としてメキシ基を導入した。その理由は、①メキシ基が電子求引性基であることから、アミドの C-N 結合の二重結合性を低下させ、自由回転を起こしやすくし、本反応における反応点を近づけさせること、②ラジカル反応の例ではあるが、ルイス酸によってアミドの酸素とメキシ基の酸素とのキレーションを起こすことでアミドコンフォメーションを固定し反応を進行しやすくする。この 2 点を踏まえてメキシ基を導入することにした。また、メキシ基の効果を確かめるため、最も簡単なアルキル基であるメチル基を導入した化合物も検討を行った。3 種類のアリル基(アリル基、クロチル基、3-メチルアリル基)を導入した *N*-メキシベンズアミド誘導体及び *N*-アリル-*N*-メチルベンズアミド誘導体を合成し、環化反応を検討したところ、全ての化合物で低収率の原料回収となった。

この結果を考察する為、反応中間体である、フェノキシセニウムカチオンに注目し高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算による解析を行った。4 種類のアリル側鎖(アリル基、クロチル基、3-メチルアリル基、プレニル基)を有する化合物に対し計算を行ったところ、目的とする 2-アザスピロ骨格と計算されたのは 2 種類だけであった。また、環化後のカルボカチオンが第三級カルボカチオンとなる場合には、第二級カルボカチオンとなるものよりも非常に安定であったことから、*N*-アリル-*N*-メキシベンズアミド誘導体の環化反応では、環化後に生成するカルボカチオンの安定性が重要であることが示唆された¹。この結果に基づいて、プレニル基を有する化合物を合成し、2 種類の溶媒を用いて環化反応の検討を行った。それぞれの溶媒で 2 種類の 2-アザスピロ化合物が、合計 70% 以上の収率で得られた。また、それぞれの構造を決定したところ、本反応は計算通りのカルボカチオン中間体を経由しており、計算結果と環化反応に非常に高い相関があることが明らかとなった。メキシ基の効果を確かめるため、*N*-メチル体も合成して検討を行ったところ、同様の構造を持つ 2-アザスピロ化合物が得られたものの収率は低下した。この検討によって、環化反応において、メキシ基が有利に働いていることも明らかとなった。

さらに、環化後のカルボカチオンを安定化できると考えられる、4 種類のアリル置換基(3-フェニル-2-プロペニ

ル基、3-クロロ-2-ブテニル基、2-シクロヘキセニル基、3-メチル-2-シクロヘキセニル基)を検討した。収率にばらつきはあるものの、どの化合物においても 2-アザスピロ化合物が得られたことから、本反応は、環化後のカルボカチオンの安定性が重要であることが強く示唆された。

続いて、オレフィン側鎖をプレニル基に固定し、芳香環上の置換基効果を検討した。フェノール性ヒドロキシ基のオルト位にメチル基、メキシ基、クロル基を有するものと、メタ位にメチル基とメキシ基を持つ 5 種類の化合物で検討を行ったところ、オルト位に置換基を持つ化合物では、どの置換基でも 2-アザスピロ化合物が得られたが、メキシ基を持つ化合物では、これまでに得られなかった四員環を含む三環性スピロ化合物が得られた。これは、環化後に生成したカチオンに二重結合が反応した結果であると考えられ、メキシ基が二重結合の反応性を高めたことが要因であると思われる。また、メタ位に置換基を持つ化合物において、メチル基では、60%前後の収率が得られ、置換位置によって結果に差が生じなかった。一方でメキシ基では、2 種類の化合物の混合物が得られたが、合計 84%と最も良好な収率となった。また、オルト位置換体で得られた三環性化合物は得られなかったことから、置換位置が影響していることが考えられる。

次に、ベンズアニリド誘導体を原料として、スピロオキシインドール類の合成を検討した。文献を検索した結果、2011 年に Yu らによって超原子価ヨウ素試薬を用いたスピロオキシインドールの合成について既に報告されていたが、その後の報告やこの反応を利用した応用例などが全く報告されていないことも明らかとなった。この理由として、アミド窒素上の保護基(メチル基やベンジル基)の脱保護が困難であるため、脱保護が容易な保護基の探索を検討した。

環化反応の原料となるベンズアニリドのアミド窒素上に、脱保護が容易であると知られている、メキシ基、フタロイル基が置換したベンズアニリド誘導体を合成した。さらに、文献の確認のために、メチル基及びベンジル基を持つ化合物も合成し、環化反応を検討した。結果をまとめると、*N*-メキシ体では 14~31%、*N*-フタロイル体では 14~55%となり、収率が低いことが明らかとなった。一方で、*N*-メチル体及び *N*-ベンジル体では 75~99%の収率が得られ、非常に良好な結果を示した。

環化反応の収率において、アミド窒素の置換基間に大きな差が生じた原因を考察するため、ベンズアニリドのシストランスアミドコンフォメーションに注目して解析することにした。ベンズアニリドの環化反応では反応点となる二つの芳香環が互いに接近したシス体の時に反応が進行しやすいと考えられる。これまでに、ベンズアニリドのアミドコンフォメーションの解析は NMR によるもののみが報告されている。収率の低かった *N*-メキシ体と *N*-フタロイル体について NMR による解析を試みたが、困難であったため、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算によって解析することにした。構造最適化計算を *N*-メキシ体、*N*-フタロイル体、*N*-メチル体、*N*-ベンジル体の計 4 化合物に行い、シス体及びトランス体の最安定構造を求め、得られた構造のポテンシャルエネルギーからシストランスの存在比を計算し、反応の収率との相関を見た。計算の結果、*N*-メキシ体のみトランス体の割合が多くなると計算された。それぞれ、計算されたシストランス存在比を反応収率と比較したところ、非常に高い相関があることが明らかとなった。この結果から、本反応は、シス体のコンフォメーションの時に反応が進行しやすいと確認することができた。そこで、脱保護が容易な保護基であるメキシメチル基が置換したベンズアニリド誘導体についても計算を行ったところ、シス体の割合が多くなると計算されたため、実際に、*N*-メキシメチルベンズアニリド誘導体を合成し、環化反応を検討したところ、90%以上の良好な収率を得ることができ、構造最適化計算によって反応の予測が可能であることを明らかにした。

ベンズアニリド誘導体から効率よくスピロオキシインドールを合成出来たことから、本反応をバソプレシン V₂ 受容体拮抗薬である satavaptan (SR121463) の形式的全合成に応用した。合成したスピロオキシインドールのアミド窒素上の保護基を脱保護することで、satavaptan の形式的全合成が達成される。メキシメチル基の脱保護に加え、2-ニトロベンジル基と 4-メキシベンジル基が置換したスピロオキシインドールを合成し、脱保護を検討した。メキシメチル基の脱保護は、収率 75%と良好な結果で目的物を得ることができた。また、4-メキシベンジル基の脱保護においても目的とする化合物が得られたが、2-ニトロベンジル基の脱保護においては目的とする化合物は得られなかった。今回検討した保護基の中で、「穏やかで簡便な条件による脱保護」が達成できたのはメキシメチル基であった。この結果をまとめると、メキシメチル基を導入することで、satavaptan の形式的全合成を全 7 工程、総収率 59%で達成し、本反応が生物活性物質の合成へ応用できることを明らかにした²。

以上、計算科学を用いて効率的に privileged structure となる 2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成法を確立した。また、satavaptan の形式的全合成を通して、生物活性物質の合成に応用することにも成功した。

1) H. Teramae, M. Suda, M. Yukawa, K. Hayashi, J. Takayama, T. Sakamoto, *J. Comput. Chem. Jpn.* **2015**, *14*, 213-214.

2) K. Hayashi, J. Takayama, M. Xuan, M. Suda, H. Teramae, T. Sakamoto, *Heterocycles* **2016**, *92*, 1785-1795.

學位論文要旨

學位申請者氏名 林浩輔

As a drug discovery method, there is the concept of privileged structure. This is a skeleton with high affinity for different receptors and has been widely used since it was proposed by Evans et al in 1988. Natural products including a Privileged structure, derivatives thereof and synthesized compounds are known to have various pharmacological actions. However, derivatives that contain privileged structures known for a long time have been studied in many cases, so it is difficult to explore new medicines and new ones are required. Research on novel privileged structure has been actively conducted, and spiro skeleton has been drawing attention, so database search has revealed that bioactive spirocyclic compounds are reported one after another. Among these compounds, 1-azaspiro[4.5]decane and 2-azaspiro[4.5]decane are compounds in the spiro[4.5]decane skeleton, and the 1-azaspiro[4.5]decane compound is biosynthesized from L-tyrosine, It is found in many natural products, and numerous synthetic examples have been reported before the year 2000 AD. On the other hand, when 2-azaspiro[4.5]decane compound is searched with SciFinder® which is a compound database, there are more than 28000 reported numbers, which is more than three times the number of 1-azaspiro[4.5]decane compounds. In addition, it has been reported that this derivative shows various biological activities, and the 2-azaspiro[4.5]decane skeleton is expected as a new privileged structure. However, although many biologically active substances have been reported, 2-azaspiro compounds are capable of supplying a large number of derivatives, and there are currently few cases of simple synthetic reports. Therefore, this study aimed at developing a simple synthesis method of 2-azaspiro[4.5]decane skeleton by dearomatization type oxidation reaction of phenols using hypervalent iodine reagent. The characteristic of this reaction is that oxidation of the phenolic hydroxy group by the hypervalent iodine reagent generates a phenoxenium ion intermediate and subsequent spiro quaternary which is considered to be difficult to synthesize by intramolecular electrophilic addition and substitution reaction It is possible to construct carbon and spiro ring skeleton at once. In addition, since aromatic amides as starting materials can be easily synthesized from 4-hydroxybenzoic acids and aromatic amines or allylamines, it is possible to supply many 2-azaspiro[4.5]decane derivatives. The hypervalent iodine reagent used in the reaction has a high oxidizing ability because the iodine atom has electrons exceeding octets. Its reactivity is known to have oxidizing capacity equivalent to that of transition metal oxidizing agents such as lead, mercury and thallium, but because it does not contain heavy metals, it is highly safe, low toxic, easy to handle, environment recently attracts attention as a harmonized oxidizing agent. Using this, synthesis of 2-azaspiro[4.5]decane compound was investigated by utilizing dearomatized oxidation reaction of phenols and constructing carbon-carbon bond.

First, *N*-allyl-*N*-methoxyamide derivatives were designed and synthesized, and synthesis of 2-azaspiro rings was investigated using hypervalent iodine reagent. Since amide nitrogen serves as a reaction point for a hypervalent iodine reagent, a protective group must be introduced. Here, a methoxy group was introduced as a protecting group thereof. The reasons are as follows: (1) Since the methoxy group is an electron withdrawing group, double bondability of the C-N bond of the amide is lowered, free rotation is likely to occur and the reaction point in this reaction is brought closer, (2) Although it is an example of a radical reaction, chelation of amide oxygen and oxygen of methoxy group is caused by a Lewis acid, thereby fixing the amide conformation and facilitating the reaction. Based on these two points, methoxy group was introduced. In order to ascertain the effect of the methoxy group, a compound introduced with the methyl group which is the simplest alkyl group was also investigated. *N*-methoxybenzamide derivatives into which three kinds of allyl groups (allyl group, crotyl group, 3-methylallyl group) and *N*-allyl-*N*-methylbenzamide derivatives were introduced, and synthesizing cyclization reaction, all the compounds With low yield of starting material recovery. To investigate this result, phenoxenium cation which is a reaction intermediate was analyzed by structural optimization calculation using Hamiltonian algorithm. Calculations were made on the compounds having four types of allyl side chains (allyl group, crotyl group, 3-methylallyl group, prenyl group). As a result, only 2 kinds of 2-azaspiro skeletons were calculated it was. In addition, when the carbocation after the cyclization became a tertiary carbocation, it was much more stable than the one which became the secondary carbocation, so that the ring of the *N*-allyl-*N*-methoxybenzamide derivative it was suggested that the stability of the carbocation produced after the cyclization is important in the reaction¹. On the basis of this result, a compound having a prenyl group was synthesized and the cyclization reaction was investigated using two kinds of solvents. Two kinds of 2-azaspiro compounds were obtained with a total yield of 70% or more with each solvent. In addition, each structure was determined, and it was revealed that this reaction was via the carbocation intermediate as calculated and it has a very

high correlation between the calculation result and the cyclization reaction. In order to ascertain the effect of methoxy group, *N*-methyl form was synthesized and investigated. As a result, the yield of the 2-azaspiro compound having the same structure was reduced. This investigation also revealed that the methoxy group is advantageously working in the cyclization reaction. Furthermore, it is possible to prepare four allyl substituents (3-phenyl-2-propenyl group, 3-chloro-2-butenyl group, 2-cyclohexenyl group, 3-methyl-2-cyclohexenyl group) were investigated. Although 2-azaspiro compounds were obtained in all the compounds despite variation in yield, this reaction strongly suggested that the stability of the carbocation after cyclization is important.

Next, synthesis of spirooxindoles was investigated using benzanilide derivative as a starting material. As a result of searching the literature, the synthesis of spirooxindole using hypervalent iodine reagent was already reported by Yu and co-workers. In 2011, however, there have been reported later reports and application examples utilizing this reaction it has also become clear. For this reason, since it is difficult to deprotect the protecting group (methyl group or benzyl group) on the amide nitrogen, search for a protecting group which is easy to deprotect was investigated. A benzanilide derivative substituted with a methoxy group and an *N*-phthaloyl group, which is known to be easily deprotected, was synthesized on the amide nitrogen of benzanilide as a raw material for the cyclization reaction. Furthermore, for confirmation of the literature, a compound having a methyl group and a benzyl group was also synthesized and the cyclization reaction was investigated. To summarize the results, it was found that the yield was 14 to 31% for the *N*-methoxy form and 14 to 55% for the *N*-phthaloyl form. On the other hand, in the *N*-methyl form and the *N*-benzyl form, yields of 75 to 99% were obtained and very good results were shown.

In the yield of the cyclization reaction, the *cis-trans* amide conformation of benzanilide was analyzed to investigate the cause of the large difference between the substituents of the amide nitrogen. In the cyclization reaction of benzanilide, it is considered that the reaction tends to proceed in the case of *cis* form in which two aromatic rings, which are reaction points, are close to each other. Analysis of the amide conformation of benzanilide has so far been reported only by NMR. Analysis by NMR on *N*-methoxy form and *N*-phthaloyl form with low yield was tried, but it was difficult. Therefore, it was analyzed by structural optimization calculation using Hamiltonian algorithm. The structure optimization calculation was carried out for a total of 4 compounds of *N*-methoxy form, *N*-phthaloyl form, *N*-methyl form, *N*-benzyl form, the most stable structure of *cis* form and *trans* form was determined and the potential energy. The abundance ratio of *cis-trans* was calculated from the following equation and the correlation with the yield of the reaction was observed. As a result of the calculation, it was calculated that the proportion of *trans* form of *N*-methoxy form increased. When comparing the calculated *cis-trans* abundance ratio with the reaction yield, it was found that there is a very high correlation, respectively. From this result, it could be confirmed that this reaction is likely to progress at the time of conformation of the *cis* form. Therefore, calculation was carried out also on the benzanilide derivative substituted with a methoxymethyl group which is a protecting group which is easy to deprotect, and it was calculated that the proportion of the *cis* isomer increased. Therefore, in fact, the *N*-methoxymethyl-benzanilide derivative As a result of synthesizing and examining the cyclization reaction, it was found that good yield of 90% or more can be obtained and it is possible to predict the reaction by structural optimization calculation.

Since spirooxindole was efficiently synthesized from benzanilide derivatives, this reaction was applied to the formal total synthesis of vasopressin V₂ receptor antagonist satavaptan (SR121463). A formal total synthesis of satavaptan is achieved by deprotecting the protecting group on the amide nitrogen of the synthesized spirooxindole. In addition to deprotection of the methoxymethyl group, spirooxindole substituted with 2-nitrobenzyl group and 4-methoxybenzyl group was synthesized and deprotection was investigated. The deprotection of the methoxymethyl group gave an objective product with a satisfactory yield of 75%. In addition, the objective compound was obtained also in the deprotection of the 4-methoxybenzyl group, but in the deprotection of the 2-nitrobenzyl group, the desired compound could not be obtained. Among the protecting groups studied this time, it was methoxymethyl group that "deprotection under mild and easy conditions" could be achieved. To summarize the results, it was revealed that by introducing a methoxymethyl group, formal total synthesis of satavaptan was achieved in a total of 7 steps, total yield 59%, and this reaction could be applied to the synthesis of bioactive substances².

As above, the synthesis method of 2-azaspiro[4.5]decane compound which efficiently becomes privileged structure by computational chemistry was established. In addition, it succeeded in application to the synthesis of biologically active substances through formal total synthesis of satavaptan.

1) H. Teramae *et al.*, *J. Comput. Chem. Jpn.* **2015**, *14*, 213-214; 2) K. Hayashi *et al.*, *Heterocycles* **2016**, *92*, 1785-1795.

論文審査の結果の要旨

これまでに開発されてきた各種低分子医薬品は多様な薬理作用を示すが、共通の基本骨格を有するものも多く、その半数は 32 種類の基本骨格に分類できるとの報告もある。この様な医薬品の多くには、異なる受容体に対して高い親和性を持つ **privileged structure** (特権構造) と呼ばれる共通の骨格が存在することが知られており、新規の医薬品開発に広く利用されている。しかし、古くから知られている **privileged structure** においては、既に多くの研究がなされていることもあり、それらの誘導体を用いての更なる医薬品の探索は困難であると考えられる。従って、新規の **privileged structure** を探索し、それを用いての開発が望まれる。本研究においてはまず、**privileged structure** に関する最近の研究においてスピロ骨格が注目されていることから、本骨格を持つ化合物についてデータベース検索を行ったところ、生物活性を有するスピロ環化合物が多く報告されていること、中でも 2-azaspiro[4.5]decane 骨格を持つ化合物は化合物データベース SciFinder®にて 28,000 件以上ヒットし、さらに多様な生物活性を示すことが報告されていることが判明し、新たな **privileged structure** として利用できることが期待された。しかしこの骨格を持つ化合物は、多くの生物活性物質が報告されているにもかかわらず、簡便な合成報告例は少ないという現状がある。そこで本研究は、2-azaspiro[4.5]decane 骨格の簡便な合成法の開発を目的とし、超原子価ヨウ素試薬を用いたフェノール類の脱芳香化型酸化反応による合成法について検討を行ったものである。

この反応の特徴は、超原子価ヨウ素試薬によるフェノール性ヒドロキシ基の酸化によりフェノキセニウムイオン中間体を発生させ、続く分子内求電子付加及び置換反応により合成困難とされるスピロ四級炭素とスピロ環骨格を一度に構築できる点にある。また、出発物質である芳香族アミド類は、4-ヒドロキシ安息香酸類と芳香族アミン類又はアリルアミン類から容易に合成できるため、多くの 2-azaspiro[4.5]decane 誘導体の供給が可能である。反応で用いる超原子価ヨウ素試薬は、ヨウ素原子がオクテットを超える電子を有していることから、鉛、水銀、タリウムなどの遷移金属酸化剤と同等の高い酸化能を持つことが知られているが、重金属を含まないため、高い安全性と低毒性を示し、その取り扱いやすさから、環境調和型酸化剤として近年注目を集めている。そこで、超原子価ヨウ素試薬によるフェノール類の脱芳香化型酸化反応を利用し、炭素-炭素結合を構築することにより、2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成について検討を行っている。

第 1 章では、*N*-アリル-*N*-メトキシアミド誘導体のデザインならびに合成と、超原子価ヨウ素試薬を用いての 2-アザスピロ環の合成を検討している。まずアミド窒素は、超原子価ヨウ素試薬の反応点となることから、保護基の導入が必要となる。そこで、①メトキシ基が電子求引性基であることから、アミドの C-N 結合の二重結合性を低下させ自由回転を起こしやすくし、本反応における反応点を近づけさせること、②アミドの酸素とメトキシ基の酸素とのキレーションを起こすことでアミドコンフォメーションが固定され反応が進行しやすくなること、これら 2 点が期待されることから、保護基としてメトキシ基の導入を検討している。ここでは 3 種類のアリル基 (アリル基、クロチル基、3-メチルアリル基) を導入した *N*-メトキシベンズアミド誘導体及び *N*-アリル-*N*-メチルベンズアミド誘導体を合成し、環化反応を検討しているが、全ての化合物で低収率の回収という結果となっている。

そこで次に、この結果を考察する為、反応中間体であるフェノキセニウムカチオンに注目し、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算による解析を上記 4 種類のアリル基を有する化合物に対し行い、その計算結果に基づいて、プレニル基を有する化合物を合成し、2 種類の溶媒を用いて環化反応の検討

を行っている。その結果、それぞれの溶媒で2種類の2-アザスピロ化合物が合計70%以上の収率で得られること、また、それぞれの構造から本反応は計算通りのカルボカチオン中間体を經由しており、計算結果と環化反応に非常に高い相関があることを明らかとしている。また別に、環化反応においてメトキシ基が有利に働いていること、さらに、本反応において環化後のカルボカチオンの安定性が重要であることを見出している。また別に、芳香環上の置換基効果を調べる目的で、様々な置換基を持つ化合物を用いた検討を行い、各種置換基の位置と効果に関しての多くの知見を得ることに成功している。

第2章では、ベンズアニリド誘導体を原料として、スピロオキシインドール類の合成を検討している。まず、アミド窒素上の保護基（メチル基やベンジル基）の脱保護が困難であることから、脱保護が容易な保護基の探索を行っている。環化反応の原料となるベンズアニリドのアミド窒素上に、脱保護が容易であると知られているメトキシ基、フタロイル基、メチル基及びベンジル基を持つ化合物を合成し、環化反応を検討し、*N*-メトキシ体では14~35%、*N*-フタロイル体では14~55%と低収率であったが、一方、*N*-メチル体及び*N*-ベンジル体では75~99%と高収率が得られ、非常に良好な結果を得ることに成功している。

第3章では、環化反応の収率において、アミド窒素の置換基間に大きな差が生じた原因を考察するため、ベンズアニリドのシス・トランスアミドコンフォメーションに注目して解析を行っている。ベンズアニリドの環化反応では、反応点となる二つの芳香環が互いに接近したシス体の時に反応が進行しやすいと考えられる。これまでに、ベンズアニリドのアミドコンフォメーションの解析はNMRによるもののみが報告されているが、収率の低かった*N*-メトキシ体と*N*-フタロイル体についてはNMRによる解析が困難であったため、高次元アルゴリズムを用いた構造最適化計算による解析を行っている。構造最適化計算を*N*-メトキシ体、*N*-フタロイル体、*N*-メチル体、*N*-ベンジル体の計4化合物に対し行い、シス体及びトランス体の最安定構造を求め、得られた構造のポテンシャルエネルギーからシス・トランスの存在比を計算し、反応の収率との相関を調べることで、*N*-メトキシ体のみトランス体の割合が多くなること、また、それぞれ計算されたシス・トランス存在比を反応収率と比較し、非常に高い相関があることを明らかとしている。さらにこれらの結果から、本反応はシス体のコンフォメーションの時に反応が進行しやすいと確認できた。そこで、脱保護が容易な保護基であるメトキシメチル基が置換したベンズアニリド誘導体についても計算を行い、シス体の割合が多くなると計算されたため、実際に、*N*-メトキシメチルベンズアニリド誘導体を合成し、環化反応を検討し、90%以上の良好な収率を得ることに成功し、構造最適化計算によって反応の予測が可能であることを明らかとしている。

さらに本研究においては、ベンズアニリド誘導体から効率よくスピロオキシインドールを合成出来たことから、バソプレシンV₂受容体拮抗薬である satavaptan (SR121463) の形式的全合成への応用も行い、収率75%と良好な結果で目的物を得ることに成功している。以上の結果より、メトキシメチル基を用いることで穏やかで簡便な条件による脱保護が達成でき、また、本方法にて satavaptan の形式的全合成を全7工程、総収率59%で達成することに成功し、本反応が生物活性物質の合成へ応用できることを明らかとしている。

以上、本論文では、計算科学を用いて効率的に privileged structure となる 2-azaspiro[4.5]decane 化合物の合成法を確立し、さらにその応用として、バソプレシンV₂受容体拮抗薬である satavaptan の形式的全合成に成功している。研究の意義に加えて、新規性および独創性、有用性の観点からも意義深く、本薬学研究科課程による博士（薬学）の論文に十分値するものであると判断する。