

氏名	かわ かも しん べい 川 上 晋 平
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第561号
学位授与の日付	平成17年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	不斉記憶型アルキル化による不斉炭素-炭素結合形成

論文調査委員 (主査)  
教授 川端猛夫 教授 富岡 清 教授 竹本佳司

## 論文内容の要旨

### 序論 第一章 緒言

### 第二章 従来の研究と著者の研究方針

$\alpha$ -アルキル置換 $\alpha$ -アミノ酸は生化学分野や医薬品開発において有用な化合物である。特に $\alpha$ -メチルアミノ酸はペプチドの配座制御に、 $\alpha$ -アリルアミノ酸は物質創製のキラルビルディングブロックとして重要である。当研究室では不斉記憶の概念に基づき前者の高選択的合成にすでに成功しているが、後者の合成では立体選択性に問題があった。以上の背景のもと、著者は以下の研究を行った。1) エノレートのアグリゲート制御による $\alpha$ -アリルアミノ酸の高エナンチオ選択的合成法の開発、2) 不斉記憶型アルキル化を分子内反応に応用した新規環状アミノ酸合成法の開発

### 第三章 アグリゲート制御に基づくアミノ酸誘導体の不斉アルキル化

これまでに当研究室では、窒素原子に Boc (*tert*-butoxycarbonyl) 基と MOM (methoxymethyl) 基を持つアミノ酸エチルエステルと塩基から生成するエノレートが動的な軸性不斉を持つことを見出している。このキラルエノレートと親電子剤の反応により外部不斉源非存在下にエナンチオ選択的なアミノ酸の $\alpha$ -アルキル化が進行する事を報告している。しかしこの反応は親電子剤としてヨウ化メチルを用いた時のみ高エナンチオ選択的に進行するが、それ以外の親電子剤ではいずれも不斉収率は低下し親電子剤に対する一般性が乏しいという問題点があった。著者はその原因を、反応するエノレートのアグリゲート種の違いによるものであると仮定し、アグリゲート構造を単一化する事で反応性や立体選択性を制御できると考えた。まずアミノ酸をジオールで連結したダイマーを基質とすれば、生成するジエノレートが安定で単一の分子内アグリゲート種を形成するのではないかと考えた。このダイマー基質のアルキル化では対応するモノマー基質とは異なり、立体選択性の溶媒効果や親電子剤依存性がほぼ消失したことから、単一の中間体を経て反応が進行している事が示唆された。しかし立体選択性自体は満足に行くものではなかった。そこで次に配位性エステル側鎖を持つ基質を設計した。これから生成するエノレートでは配位性側鎖が擬似エノレートとして働き安定な分子内ヘテロダイマーを形成することでアグリゲート種を単一化できると考えた。この場合、 $\alpha$ -アルキル化の立体選択性は向上し、今まで良い結果が得られなかった $\alpha$ -アリル化でも高いエナンチオ選択性が得られるようになった。

### 第四章 不斉記憶に基づく不斉環化

不斉記憶型アルキル化を分子内反応に応用した。分子内反応では反応時間が分子間反応に比べて短いため、エノレート中間体の動的不斉をより効率的に利用する事ができると考えられる。窒素原子に Boc 基と  $\omega$ -プロモアルキル基を有するアミノ酸エチルエステル基質を塩基処理する事で最高 98% ee で環化生成体が定量的に得られた。この反応では通常のアミノ酸を出発物質として 4 員環から 7 員環までの  $\alpha$ -置換環状アミノ酸を簡便に合成する事ができる。これらの環状アミノ酸は天然物合成のビルディングブロックとして、また生理活性ペプチドの研究でも重要なものでさらに不斉有機触媒にも利用可能である。特に 4 員環の  $\alpha$ -置換環状アミノ酸類に関してはこれまでにほとんど報告例がない。この理由の一つとして効率の

良い合成法がこれまでに欠如していた事が考えられる。しかし著者が開発した方法を用いる事で、今まで合成が困難だった特殊なアミノ酸が容易に得られるようになり、ペプチド化学や医薬品開発での新しい貢献が期待される。

これまでの不斉記憶型反応は動的な不斉の保持の観点からできる限り低温で行う必要があると考えてきた。しかし分子内反応は反応速度が早いので短寿命動的な不斉も利用可能となる。これにより今までは考えられなかった室温条件下での実用的な不斉記憶型アルキル化を達成した。

#### 第五章 不斉記憶型反応の機構に関する考察

当研究室では1993年より不斉記憶に基づく光学活性 $\alpha$ -置換アミノ酸の合成研究を行っている。種々の反応例が報告されているが、基質によって立体選択性の傾向が異なりそれら全ての不斉誘導のメカニズムを統一的に説明できる仮説はこれまで提唱されていない。しかし著者が本論文第四章で述べたように不斉記憶型アルキル化を分子内反応に適用した事によって不斉誘導のメカニズムの一部が明らかになり、これをもとにこれまでの不斉記憶型反応全般の不斉誘導のメカニズムを矛盾無く説明できる知見を得る事ができた。本章では第四章の不斉環化のメカニズムの詳細を述べると同時に、不斉記憶に基づくアミノ酸誘導体の不斉 $\alpha$ -アルキル化反応全般のメカニズムに関しても言及する。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は不斉記憶型炭素-炭素結合形成反応を合成化学、エノラート化学、並びに不斉誘導機構の観点から精査したものである。

$\alpha$ -アルキル置換 $\alpha$ -アミノ酸は生化学分野や医薬品開発において有用な化合物である。不斉記憶型合成法ではこれらの化合物を不斉触媒を用いることなく、安価に入手容易なアミノ酸のみを用いて合成することができる。しかしながらこの反応は親電子剤や溶媒の効果を大きく受け、一般性に欠けるといった問題点があった。筆者はこれが中間体エノラートのアグリゲート構造の多様性に由来するという仮説を立て、アグリゲート構造の単一化を指向した反応性及び立体選択性の制御を試みた。アミノ酸をジオールで連結した2量体や分子内に配位性エステル側鎖を持つアミノ酸誘導体から生成するエノラート中間体は安定な分子内配位により単一のアグリゲート種を生成すると予想した。これらの基質のアルキル化反応では溶媒効果や親電子剤依存性がほぼ消失し、高選択的な不斉誘導が可能になった。アグリゲート構造に関する直接的な証拠は得られていないものの、本法はエノラート化学の根本的課題であるアグリゲートの構造制御に向けてのユニークなアプローチである。

不斉記憶型アルキル化は動的な軸性不斉を持つキラルエノラートを中間体として進行すると提唱されてきた。筆者は中間体エノラートのX-線構造解析に成功し、軸性不斉を持つエノラートの構造を世界で初めて明確に示した。

本反応のエノラート中間体は動的なキラリティーを持つため、分子間反応ではある程度そのラセミ化の影響が避けられない。そこで筆者は不斉転写の効率性向上を意図し、本不斉誘導を反応時間が短い分子内反応に適用した。その結果、窒素原子にBoc基と $\omega$ -プロモアルキル基を有するアミノ酸エチルエステルを単に塩基処理するだけで、最高98%eeで環状アミノ誘導体を定量的に得ることに成功した。この反応では安価なアミノ酸を出発物質として4員環から7員環までの $\alpha$ -置換環状アミノ酸を簡便に合成できる。これらの環状アミノ酸は天然物合成のビルディングブロックや生理活性ペプチドの研究、さらには不斉触媒開発の基本骨格にも利用可能な化合物である。

また、筆者はこの環状アミノ酸合成がKOH/DMSO/室温という実用的条件下にも定量的かつ高エナンチオ選択的(89% ee)に進行することを見い出している。さらに同じ基質を用いても溶媒や塩基を選択することで立体化学の保持、反転を自在に制御できること、また基質によっては高温であるほどエナンチオ選択性が向上するという現象も見い出している。これらは単に不斉記憶型反応の適用拡大に止まらず、エノラート化学の新しい局面を拓く成果でもある。

筆者はさらにこれら一連の不斉記憶型反応を俯瞰し不斉誘導の統一的なメカニズムを提唱している。これは不斉記憶型反応全般を矛盾無く説明できるもので、不斉合成の原理追求に深い洞察を与えるものである。

以上のように、本研究は不斉合成法の新たな展開を示すに止まらず、エノラート化学の新たな基盤を形成し、不斉誘導の原理を提供するものである。

よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値のあるものと認める。

更に、平成17年3月4日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。