

(論文内容の要旨)

【序論】 アミノ酸の α 位が置換された四置換炭素含有アミノ酸は生化学や医薬品化学において重要な化合物群である。当研究室では安価に入手容易なアミノ酸より短工程で収率よく合成できるアミノ酸誘導体を基質とし、塩基処理により生成する **C-N** 軸性キラルエノラートを中間体とする光学活性四置換炭素含有アミノ酸の高選択的合成に成功している。この方法は基質の不斉を中間体エノラートに結合のねじれとして一時的に保存させることにより、不斉補助基や不斉触媒等の外部不斉源なしで四置換炭素を不斉構築できる点が優れている。この手法は不斉記憶型不斉誘導として、近年、不斉合成の新しいカテゴリーとして定着しつつある。

【不斉記憶型アルキル化における中間体キラルエノラートのラセミ化挙動】 不斉記憶の鍵中間体であるキラルエノラート **A** には寿命がある。フェニルアラニン誘導体 **1a** とカリウムヘキサメチルジシラジド(KHMDS)から toluene-THF(4:1)中で生成する軸性不斉エノラート **A** のラセミ化半減期は -78°C で 22 時間であることは既に知られている(Table 1, entry 1)。今回塩基、溶媒等の変化がキラルエノラートのラセミ化挙動にどのような影響を及ぼすか詳細に検討した。

溶媒を THF のみにしたところ、ラセミ化半減期は 0.5 時間と非常に短くなった(entry 2)。また塩基を KHMDS からカウンターカチオンを持たない P-4 base に変えたところ、ラセミ化半減期が 1.1 時間と短くなるものの、カウンターカチオンは不斉誘導に必須でないことがわかった(entry 3)。またアミノ酸側鎖がメチル基であるアラニン誘導体 **1b** から生成するキラルエノラートのラセミ化半減期を α -アリル化により求めたところ 1.1 時間と短いことから、アミノ酸側鎖の立体因子もキラルエノラートのキラリティ保持には重要な要素となっていることが判明した(entry 4 vs. entry 5)。

【不斉記憶型アルドール反応の開発】 これまで不斉記憶型分子間反応は上記アルキル化に限られていた。そこで申請者は不斉記憶型反応の汎用性を広げるべくアルドール反応への応用を検討した。アミノ酸を基質とするアルドール反応により得られる光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は天然物にも多く見られる重要な構造単位である。

1aの α -メチル化は96%収率、81% eeで進行する。この時の手法は、KHMDSに**1a**を加えて30分後ヨウ化メチルを加えるという手順である。この手法をそのままベンズアルデヒドとの反応に適用すると、アルドール反応進行後、分子内アシル化を経て**3a**が単一のジアステレオマーとして85%収率で得られるものの、エナンチオ選択性は32% eeと低い値を示した (Table 2, entry 1)。そこでアルデヒドをあらかじめ**1a**と混合しておくことでエノラート発生と同時に反応が進行するように実験操作を改良した。さらに溶媒の検討を重ねることにより69%収率、92% eeで**3a**を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した(entry 2)。またこのアルドール反応はメチル化の場合とは異なり、立体反転を伴って進行していることを明らかにした。

不斉記憶型アルドール反応を種々のアミノ酸へ応用した結果をTable 3に示す。チロシン誘導体**1c**、ロイシン誘導体**1d**においては高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性を示した(entries 1 and 2)。特に**1d**においては比較的高温、長時間という条件にもかかわらず94% eeという高い選択性を与えた。一方、アラニン誘導体**1b**においてはジアステレオ、エナンチオ選択性共に低下する結果となった(entry 3)。アミノ酸側鎖の大きさがキラルエノラートのラセミ化半減期へ影響し、エナンチオ選択に影響を与えていることは α -メチル化と同様である。さらにアルドール反応においては側鎖の大きさがジアステレオ選択性に関しても重要な要因となっていることが明らかとなった。

【不斉記憶型Dieckmann CondensationによるASI-2の不斉合成】ASI-2 (Figure 1)は糖尿病合併症治療剤AS-3201 (Ranirestat, Figure 2)合成における鍵中間体である。申請者は不斉記憶型Dieckmann Condensationを利用するASI-2の不斉合成を行なった。

アスパラギン酸より誘導できる**4**を基質とし、 -78°C 条件下、*t*-BuOMe中、塩基KHMDSで処理することによりDieckmann Condensationを行なうと環化体**5**が37% 収率で得られた。**5**は94% eeと高い光学純度を示し、反応は立体保持で進行していることも判明した (Scheme 1)。**5**は脱保護により収率よくASI-2へ導くことができた。

(論文審査の結果の要旨)

アミノ酸の α 位が置換された四置換炭素含有アミノ酸は生化学や医薬品化学において重要な化合物群である。申請者の所属する研究室では安価に入手容易なアミノ酸より短工程で合成できるアミノ酸誘導体を基質とし、塩基処理により生成する **C-N** 軸性キラルエノラートを中間体とする光学活性四置換炭素含有アミノ酸の高選択的合成法を開発している。この方法は基質の不斉を中間体エノラートに結合のねじれとして一時的に保存させることにより、不斉補助基や不斉触媒等の外部不斉源なしで四置換炭素を不斉構築できる点が優れている。この手法は不斉記憶型不斉誘導として、近年、不斉合成の新しいカテゴリーとして定着しつつある。このような背景のもと、申請者は本不斉誘導の鍵を握る軸性不斉エノラートのラセミ化挙動の解析を行い、さらに不斉記憶型アルドール反応および **Dieckmann** 環化を開発した。

(1) 不斉記憶型反応の中間体キラルエノラートのラセミ化挙動

不斉記憶型反応は寿命を持つ軸性不斉エノラートを中間体として進行する。フェニルアラニンから誘導される **N-MOM-N-Boc** アミノ酸エチルエステルとカリウムヘキサメチルジシラジド(**KHMDS**)から **toluene-THF(4:1)**中で生成する軸性不斉エノラートのラセミ化半減期は **-78°C**で **22** 時間であることは既に知られている。申請者は塩基、溶媒等の変化がキラルエノラートのラセミ化挙動にどのような影響を及ぼすかを検討した。溶媒が **THF** のみではラセミ化半減期は **0.5** 時間と短くなった。また塩基を **KHMDS** からカウンターカチオンを持たない **P-4 base** に変えたところ、ラセミ化半減期が **1.1** 時間と短くなるものの、カウンターカチオンは不斉誘導に必須でないことがわかった。またアミノ酸側鎖がメチル基であるアラニン誘導体から生成するキラルエノラートのラセミ化半減期は **1.1** 時間と短いことから、アミノ酸側鎖の立体因子もキラルエノラートのキラリティー保持に重要な要因となることが判明した。以上から軸性不斉エノラートの寿命に、エノラートのアグリゲート構造、カウンターカチオン、及びアミノ酸側鎖が影響を及ぼすことを明らかにした。

(2) 不斉記憶型アルドール反応の開発

これまで不斉記憶型分子間反応は単純アルキル化に限られていた。そこで申請者は不斉記憶型反応の汎用性を広げるべくアルドール反応への展開を検討した。アミノ酸を基質とするアルドール反応により得られる光学活性 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸は天然物にも多く見られる重要な構造単位である。フェニルアラニンから誘導される **N-MON-N-Boc** アミノ酸エチルエステルの α -メチル化は **96%**収率、**81% ee** で進行する。この時の実験操作は、**KHMDS** に基質を加えて **30** 分後ヨウ化メチルを加える、というものである。この手法を

ベンズアルデヒドとのアルドール反応に適用すると、アルドール反応進行後、分子内アシル化を経て4置換—3置換炭素を含む2-オキサゾリジノンが単一のジアステレオマーとして85%収率で得られたものの、エナンチオ選択性は32% eeであった。そこでアルデヒドをあらかじめ基質と混合しておくことでエノラート発生と同時に反応が進行するように実験操作を改良した。さらに溶媒の検討を重ねることにより69%収率、92% eeで目的物を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。また、このアルドール反応がメチル化の場合とは異なり立体反転を伴って進行することを明らかにした。不斉記憶型アルドール反応はチロシン誘導体、ロイシン誘導体においても高エナンチオ選択的(85-94% ee)に進行し単一のジアステレオマーを与えた。また、本不斉アルドール反応のジアステレオ選択性がレトロアルドール反応を介して発現することを明らかにした。

3) 不斉記憶型 Dieckmann 縮合の開発及び ASI-2 の不斉合成

アスパラギン酸より誘導したカーバメート側鎖を分子内に持つ*N*-MEM-*N*-Bocアミノ酸エチルエステルを-78°C条件下、*t*-BuOMe中、塩基KHMDSで処理することによりDieckmann縮合が進行し、4置換炭素を持つ環状カーバメートを94% ee、立体保持で得た。本化合物の脱保護し、糖尿病合併症治療剤AS-3201合成の鍵中間体であるASI-2へと導いた。

以上のように本論文はエノラート化学および4置換炭素不斉構築に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。
さらに、平成21年2月27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。