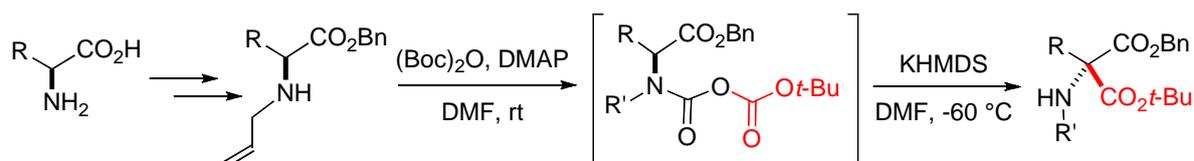


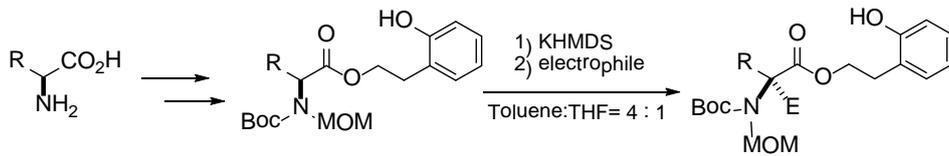
( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬学)	氏名	寺岡 文照
論文題目	不斉記憶型カルボニル転位反応の開発、およびアグリゲート制御不斉アルキル化反応の展開		

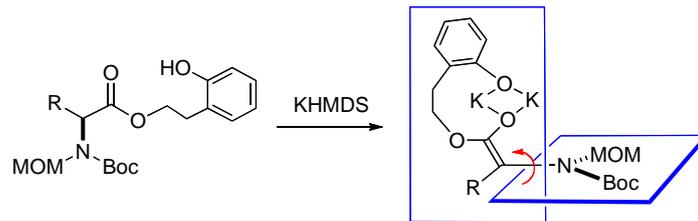
$\alpha$ -アミノ酸誘導体を出発物質とする不斉記憶型反応は動的な軸性不斉を持つエノラート中間体を経て反応が進行する。分子内および分子間の不斉アルキル化や不斉共役付加が最高99% eeの選択性で進行することが報告されている。この軸性不斉エノラート生成の鍵を握るのがアミノ酸の窒素保護基で、これまで*t*-butoxycarbonyl (Boc)基を主に用いてきた。一方、著者は*N*-Boc化の不安定中間体である*t*-ブチルカルボニルカルバメート体を安定に単離できる条件を見いだした。さらにアミノ酸の*t*-ブトキシカルボニルカルバメート体を塩基処理することにより、カルボニル基の形式的な1,5-転位が起こり、アミノ酸の $\alpha$ -位に*t*-butoxycarbonyl基が導入された4置換炭素含有 $\alpha$ -アミノ酸誘導体が最高99% eeのエナンチオ選択性で得られることを見いだした。本反応は立体反転で進行する。さらに本反応を不安定な*t*-ブトキシカルボニルカルバメート体にも適用することを目的にone-pot procedureによる不斉カルボニル転位反応を開発した。即ち*t*-ブトキシカルボニルカルバメート化と引き続く不斉転位反応を共通する溶媒 (DMF) 中で行う事により、中間体を単離することなく、one-potでの $\alpha$ -アミノ酸の*t*-ブトキシカルボニルカルバメート誘導体の高エナンチオ選択的な不斉カルボニル転位反応の開発に成功した。



不斉記憶型分子間アルキル化では親電子剤の種類により反応のエナンチオ選択性が変化し、メチル化に比べてアリル化はその選択性が低下する。これは中間体のキラルエノラートが複数のアグリゲート構造をとるためと解釈されている。この問題解決のため、当研究室ではエステル部にフェノールを導入することで安定な単一の分子内アグリゲート形成による方法を提唱している。著者はこの手法をこれまで反応のエナンチオ選択性に問題のあったトリプトファンとL-ドーパのアルキル化に適用した。即ち、エステル部分にフェノール性水酸基を有するトリプトファン誘導体およびL-ドーパ誘導体のアリル化はそれぞれ74% eeおよび89% eeで進行し、対応するエチルエステル体に比べて大きく向上した。



さらに、このフェノール性水酸基を有する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を測定したところ、対応するエチルエステル体から生成するキラルエノラートの10倍以上のラセミ化半減期を持つことがわかった。以上の点を踏まえ、軸性不斉エノラート中間体の不斉の寿命に関して、溶媒効果やカウンターカチオンの効果等など、総合的な評価を試みた。



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

$\alpha$ -アミノ酸から誘導される C-N 軸性不斉エノラートを用いる不斉反応開発に関する研究を行った。

1,  $\alpha$ -アミノ酸 *t*-ブトキシカルボニルカーバメート誘導体の不斉カルボニル転位反応

$\alpha$ -アミノ酸誘導体を出発物質とする不斉記憶型反応は動的な C-N 軸性不斉を持つエノラート中間体を経て進行する。分子内および分子間の不斉アルキル化や不斉共役付加が最高99% eeの選択性で進行することが報告されている。この軸性不斉エノラート生成の鍵を握るのがアミノ酸の窒素保護基で、これまで*t*-butoxycarbonyl (Boc) 基が主に用いられてきた。一方、筆者は *N*-Boc 化を行う際の不安定中間体である*t*-ブチルカルボニルカルバメート体を安定に単離できる条件を見いだした。このアミノ酸の*t*-ブトキシカルボニルカーバメート体を塩基処理すると、カルボニル基の形式的な1,5-転位が起こり、アミノ酸の  $\alpha$ -位に*t*-butoxycarbonyl 基が導入された4置換炭素含有 $\alpha$ -アミノ酸誘導体が最高99% eeのエナンチオ選択性で得られた。また、本反応は立体反転で進行することを明らかにした。さらに本反応を不安定な *t*-ブトキシカルボニルカーバメート体に適用することを目的に、**one-pot procedure** による不斉カルボニル転位反応を開発した。即ち、*t*-ブトキシカルボニルカーバメート化と引き続く不斉転位反応を共通する溶媒 (DMF) 中で行う事により、中間体を単離することなく、**one-pot** での $\alpha$ -アミノ酸*t*-ブトキシカルボニルカーバメート体の高エナンチオ選択的不斉カルボニル転位反応を開発した。

2, 軸性不斉エノラートのアグリゲート制御による不斉アルキル化

不斉記憶型アルキル化では親電子剤の種類により反応のエナンチオ選択性が変化する。メチル化に比べてアリル化はその選択性が低下する。これは中間体のキラルエノラートが複数のアグリゲート構造をとるためと解釈されている。この問題解決のため、当研究室ではエステル部に疑似エノール構造としてフェノールを導入することで、安定な単一の分子内アグリゲート形成に由来する選択性改善法を提唱している。著者はこの手法をこれまで反応のエナンチオ選択性に問題のあったトリプトファンとL-ドパのアリル化に適用した。その結果、エステル部分にフェノール性水酸基を有するトリプトファン誘導体および L-ドパ誘導体のアリル化がそれぞれ 74% ee および 89% ee で進行し、対応するエチルエステル体のアリル化のエナンチオ選択性に比べて大きく改善した。

3, 軸性不斉エノラートのラセミ化半減期の測定

フェノール性水酸基をエステル部に有するフェニル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を測定したところ、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  で22時間であった。

これは 17.4 kcal/mol のラセミ化障壁に対応する。このラセミ化過程の活性化エントロピーを 0 と仮定して-78 °C でのラセミ化半減期を計算すると、1020時間となる。対応するエチルエステル体から生成するキラルエノラートの-78 °C でのラセミ化半減期が22時間（ラセミ化障壁：16.0 kcal/mol）と実測されていることから、エステル部にフェノール性水酸基を導入することで、生成する軸性不斉エノラートのラセミ化障壁が増大することがわかった。

以上の研究は不斉合成およびエノラート化学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23年1月25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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：平成24年 4月 1日以降