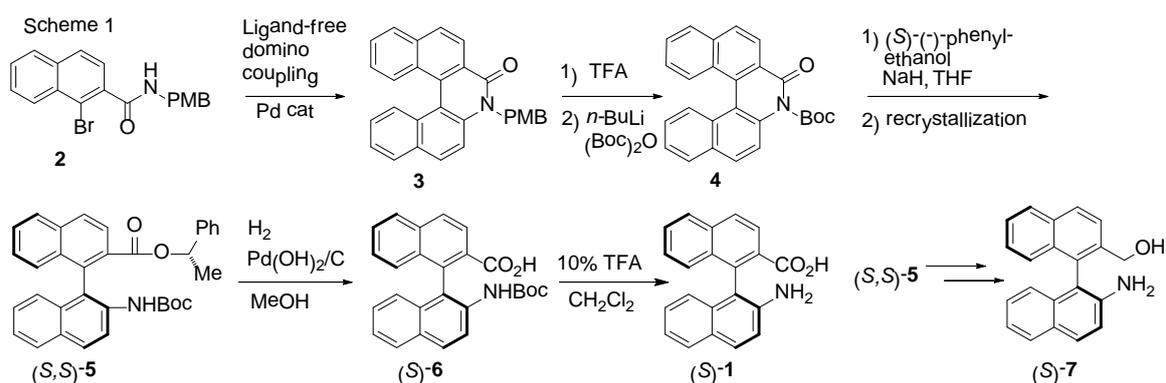


京都大学	博士 (薬学)	氏名	山本 純也
論文題目	新規軸性不斉アミノ酸の創製と有機触媒反応への応用		

(論文内容の要旨)

1. パラジウム触媒ドミノ型ビアリールカップリング反応を利用した軸性不斉アミノ酸およびアミノアルコールの合成と物性

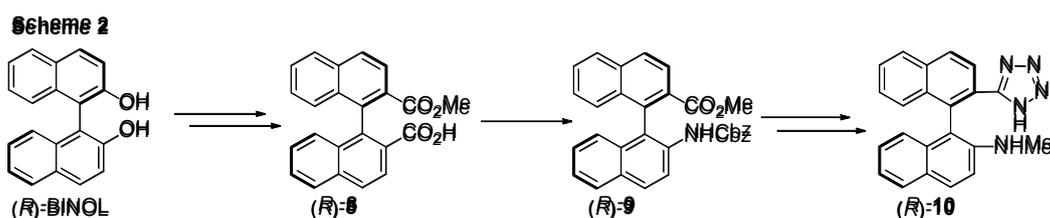
中心性不斉を有する天然及び非天然型アミノ酸は医薬品などの合成原料、有機触媒や遷移金属触媒の配位子として極めて有用な不斉源である。一方で、軸性不斉を持つビアリール類は効果的な不斉場を構築する不斉源として用いられているが、軸性不斉とアミノ酸構造を併せ持つ軸性不斉アミノ酸はほとんど知られていない。2, 2'位にアミノ基とカルボキシル基をそれぞれ有する非天然型アミノ酸 **1** は特異なビルディングブロックとして、また触媒の基本骨格として有用と考えられるが、意外にもその報告例はない。申請者の研究室では、パラジウム触媒ドミノ型反応を利用したフェナントリジノン誘導体の合成法を開発している。本反応の基質として 1-ブロモナフトアミド誘導体 **2** を用いることで、五環が縮環した アザ[5]ヘリセン誘導体 **3** を一段階で合成した。このドミノカップリング反応はホスフィンリガンドフリーの条件でも収率よく進行することを明らかにした。次いで、本化合物を鍵中間体として **1** の合成を行った (Scheme 1)。すなわち **3** の PMB 基を Boc 基へと変換し **4** とした。続いて (*S*)-フェニルエチルアルコールのアルコキシドを用い、ラクタム環の開裂を伴うエステル化を行い **5** とした。このものを分別結晶化することでジアステレオマーの分離を行い (*S,S*)-**5** を得た。この (*S,S*)-**5** から (*S*)-**1** の合成を達成し、その物性を明らかにした。さらに、対応するアミノアルコール(*S*)-**7** への誘導もおこなった。



2. 軸性不斉アミノ酸誘導体の改良合成法の開発

Scheme 1 の合成法では種々のアミノ酸誘導体への合成展開が困難であった。すなわち **6** の Boc 基を脱保護して得られる **1** は徐々に分子内で閉環する不安定な化合物であり、アミノ基の保護基の付け替えやさらなる官能基化が困難であった。

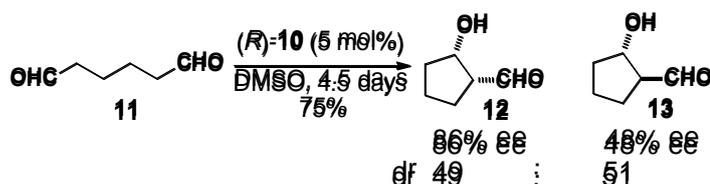
また、Scheme 1 の合成法では Boc 基の導入後に光学分割を行うため、合成の初期に他の保護基を導入する場合には、その都度光学分割の条件を再検討する必要があり、合成の自由度が制限されていた。そこでこれらの問題を解決するため、光学分割後にアミノ基の変換が可能な一般性の高い改良合成法を開発した (Scheme 2)。すなわち (R)-BINOL より簡便に誘導可能な (R)-**8** のカルボキシル基を Curtius 転位によりアミノ基へと誘導した。本法により任意の保護基で保護された N-保護アミノ酸が合成可能となった。同時に **1** の不安定性を考慮してテトラゾール誘導體 (R)-**10** へ導いた。本化合物は化学的に安定なアミノ酸等価となることを明らかにした。



3. エナミン機構に基づく不斉有機触媒反応への応用

エナミン機構に基づく不斉有機触媒反応は精力的に研究が行われているが、脂肪族アミノ基に比べて、求核性とエナミンの反応性が低い芳香族アミノ基を、触媒活性部として利用した例はほとんど知られていない。申請者はこの芳香族アミノ基の低反応性に着目し、不安定な基質を用いたり、不安定な生成物を与える反応系に適した触媒になると考え (R)-**10** の不斉有機触媒反応を検討した。1, 6-ヘキサンジアル **11** に対し、(R)-**10** を用いた 5 員環環化分子内アルドール反応の検討を行った。その結果 5 mol% の (R)-**10** を触媒として用いると *syn* 体 **12** および *anti* 体 **13** がほぼ 1:1 のジアステレオ比で得られ、**12** に関しては比較的高いエナンチオ選択性 (86% ee) にてアルドール付加体が得られることを明らかにした。一方、プロリンを触媒として用いた **11** の反応では *anti* 体が *syn* 体よりも高いエナンチオ選択性 (79% ee, 67% dr) で得

られることが報告されている。このことから (R)-**10** はプロリンとは逆の選択性を示すことが分かった。



(論文審査の結果の要旨)

光学活性アミノ酸は生理活性物質の構成単位であると同時に、不斉反応の配位子や不斉触媒の部分構造として多用されている。筆者はビナフチル骨格を持つ新規アミノ酸を創製し、その物性を明らかにすると共に、このアミノ酸を利用する不斉有機触媒開発に関する研究を行った。

1、パラジウム触媒ドミノ型ビアリールカップリング反応を利用した軸性不斉アミノ酸およびアミノアルコールの合成と物性

中心性不斉を有する天然及び非天然型アミノ酸は医薬品などの生理活性物質の合成原料、有機触媒や有機金属触媒の配位子として極めて有用な官能基炭素源である。一方で、軸性不斉を持つビアリール類は効果的な不斉場を構築する不斉源として用いられている。そこで筆者は、軸性不斉とアミノ酸構造を併せ持つ軸性不斉アミノ酸に着目し、特に不斉軸に最も近接する2, 2'位にアミノ基とカルボキシル基を有する新規軸性不斉アミノ酸の合成を行った。1-ブロモナフトアミド誘導体を基質とし、すでに筆者の研究室で開発しているパラジウム触媒ドミノ反応を利用し、五環が縮環したアザ[5]ヘリセン誘導体を一段階で得た。このドミノカップリング反応はホスフィンリガンドを用いない条件でも収率よく進行した。本化合物のラクタム環をキラルアルコールを用いる開環によりキラルエステルとし、ジアステレオマーの分離、脱保護により目的とする 2'-amino-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid を光学活性体として得た。このアミノ酸は漸次閉環してもとのアザ[5]ヘリセンへと戻る性質が見られた。このアザ[5]ヘリセンのナフチル環どおしの2面角は31度、ラセミ化障壁は24.6 kcal/mol であり、室温でも容易にラセミ化を起こす(半減期約2日)ことがわかった。一方、2'-amino-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid の *N*-Boc体のラセミ化障壁は34 kcal/mol 以上で、室温では安定な光学活性体として存在する。またそのX-線構造解析からナフチル環どおしの2面角は101度であった。

2、軸性不斉アミノ酸誘導体の改良合成法の開発

キラルな 2'-amino-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid の種々の誘導体合成に有利な別途合成法を開発した。すなわち市販の (*R*)-BINOL を対応するジカルボン酸へと変換後、選択的モノエステル化、カルボキシル基の Curtius 転位によるアミノ基への変換を行い、*N*-保護した 2'-amino-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid 誘導体の合成ルートを確認した。

3、エナミン機構に基づく不斉有機触媒反応への応用

エナミン機構に基づく不斉有機触媒反応は広く研究が行われているが、アニリン性アミノ基を触媒活性部として利用した例はほとんど知られていない。これは脂肪族アミノ基に比べて、アニリン性アミノ基が求核性及びエナミン形成の反応性が低

いためと考えられる。一方、筆者はこの芳香族アミノ基の低塩基性に着目し、選択的エナミン形成や塩基性条件下に不安定な生成物を与える系に適した触媒になると考えた。前項で開発した方法により、2'-amino-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid のアミノ基を*N*-メチルアミノ基に、カルボキシル基をテトラゾールに変換した不斉有機触媒を合成した。本触媒を用い、1,6-ヘキサンジアルの分子内アルドール反応を検討した。その結果、*syn*-2-hydroxycyclopentanecarbaldehyde および *anti*-2-hydroxycyclopentanecarbaldehyde がほぼ 1:1 のジアステレオ比で得られ、前者は比較的高いエナンチオ選択性 (86% ee) で得られた。

以上の研究は精密有機合成化学におけ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24年2月23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25年3月31日以降