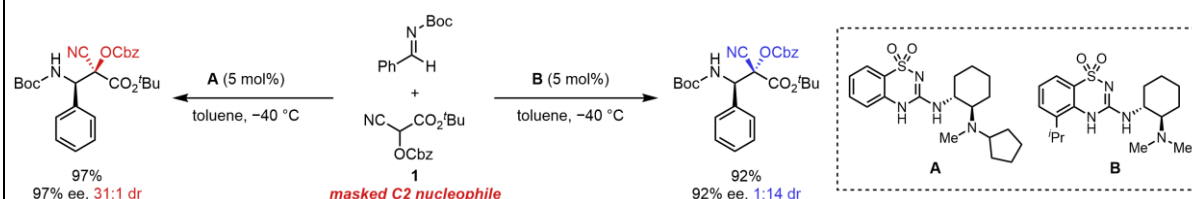


|      |         |    |       |
|------|---------|----|-------|
| 京都大学 | 博士（薬科学） | 氏名 | 徳弘 佑介 |
|------|---------|----|-------|

|      |   |
|------|---|
| 論文題目 | Mannich反応を利用したβ-アミノ-α-ケト酸誘導体の触媒的不斉合成法の開発とペプチドへの合成展開 |
|------|---|

非天然型アミノ酸であるβ-アミノ-α-ケト酸誘導体は、α位カルボニル炭素の高い求電子性に由来する特徴的な性質から生物活性物質や医薬品にアミドとして含まれる有用な構造である。また近年、β-アミノ-α-ケト酸を直接アシル化剤としたKAHA Ligationをはじめとする脱炭酸型縮合反応が開発され、その高い化学選択性から注目を集めている。一方、その合成はキラルなα-アミノ酸と硫黄イリドを原料に用いる反応に限られるため、反応基質の多様性に制限があり、またペプチド鎖の伸長に新たな保護基の使用を必要とするなど幾つかの課題を残している。そこで筆者は、既存法では合成し難い非タンパク質構成アミノ酸を含む多様なβ-アミノ-α-ケト酸と関連するオリゴペプチドの効率的な合成法の開発を目指し、有機触媒を用いた不斉Mannich型付加反応に取り組んだ。

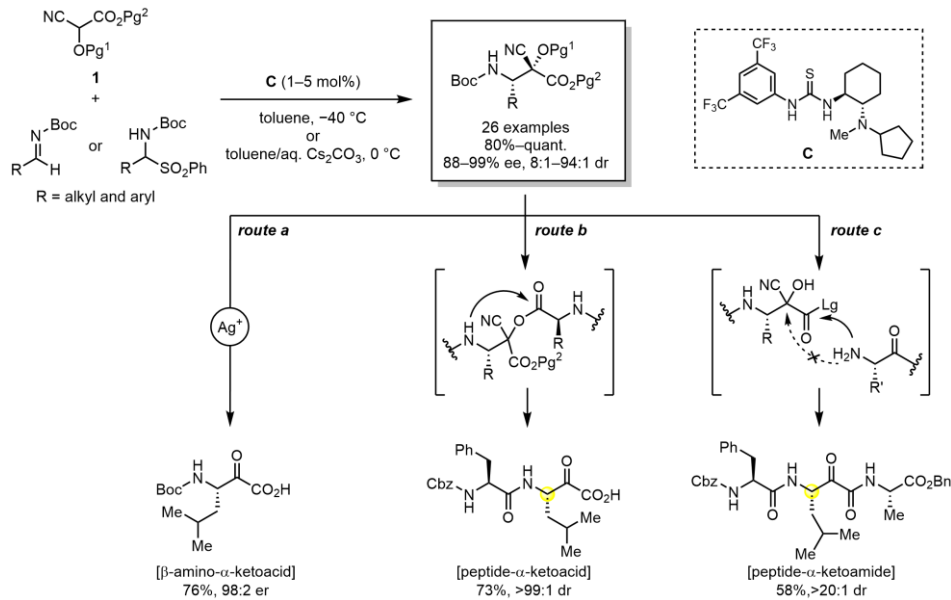
イミンへの求核剤の付加はアミノ酸合成における最も汎用的な手法の一つであり、既にStrecker反応によるα-アミノ酸合成やエステルエノラートを用いたβ-アミノ酸合成など不斉合成を含め多数報告されている。グリオキシル酸シアノヒドリン**1**はこれまで合成反応への応用は殆どないが、極性転換によって二炭素からなるα-ケトカルボニル構造と等価な求核試薬として振る舞うことから、β-アミノ-α-ケト酸の合成に有効であると期待した。筆者は、**1**を用いたMannich反応に有効な触媒を探索し、水素結合供与型触媒**A**を新たに開発することで、初の触媒的不斉合成を達成した。またその過程で、二環性ベンゾチアジアジン骨格上の置換基の調整した**B**を用いることで、エナンチオ選択性を維持しつつジアステレオ選択性を逆転させることにも成功し、同一原料から全ての立体異性体にアクセスできる立体制御法を確立した。このような置換基効果によるジアステレオ選択性の逆転はほとんど例がなく、本結果は有機触媒のより精密な分子設計へと繋がる重要な知見である。



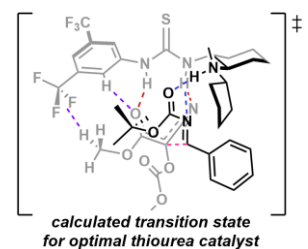
一方で、ベンゾチアジアジンを触媒とするMannich反応は芳香族イミンに対しては高い立体選択性で進行したものの、多くのアミノ酸を構成する脂肪族側鎖の導入では中程度の立体選択性に留まった。そこで触媒構造を再度精査し、嵩高い第三級アミンと電子不足な芳香環を有するチオ尿素触媒**C**が、多様な脂肪族イミンと**1**の付加反応を非常に高い立体選択性で進行させることを見出した。また、エナミドへの異性化が問題となるイミンの場合には、*N*-アシルイミンの前駆体であるα-アミドスルホンを経由して塩基性水溶液共存下で反応させることで良好な結果を与えた。このように、原料が入手容易な本反応は、既存法では合成困難な側鎖を持つ多彩なβ-アミノ-α-ケト酸の不斉合成に適用可能である。

本反応の生成物は銀塩による脱保護操作によってβ-アミノ-α-ケト酸に変換できるほか

(route a)、シアノヒドリンをケトンの保護基として残した状態でペプチド鎖の伸長が可能のため、種々のペプチド- $\alpha$ -ケト酸への誘導 (route b) やエピメリ化を抑制したペプチド- $\alpha$ -ケト酸とアミンの縮合に成功した (route c)。さらに合成したペプチド- $\alpha$ -ケト酸が、無保護の極性官能基を持つ種々のオリゴペプチドとの脱炭酸型フラグメントカップリングに適用可能であることを示した。



最後に、立体選択性に影響を及ぼす触媒骨格ならびに導入した置換基の効果に関する知見を得るため、本反応の律速段階である炭素-炭素結合形成過程についてDFT計算を用いて解析した。その結果、水素結合供与体の違いによって基質を認識する空間の大きさに差異が生じること、またアミン部位への嵩高い置換基の導入によって反応点の位置が制御され基質-触媒間で二次的な水素結合が生じることなど、立体選択性の発現に重要な幾つかの要因を見出した。またベンゾチアジジンを用いた際のジアステレオ選択性の逆転現象が、5位に導入した置換基と求核剤のエステル部位との立体反発に起因することを明らかにした。



(論文審査の結果の要旨)

$\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸誘導体は、生合成中間体あるいは生物活性物質や医薬品の部分構造に含まれる有用な非天然型アミノ酸の一種であるが、簡便かつ汎用性のある不斉合成法は確立しておらず、また有機合成への利用もいまだ限定的である。そこで申請者は、現状の課題を解決すべく、多様なキラル $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸類を量的供給できる触媒的不斉合成法の確立とペプチド伸長反応への応用に取り組んだ。

まず非タンパク質構成アミノ酸を含む多様な $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸の効率的合成法として、有機触媒を用いた不斉Mannich反応に着目した。イミンへの求核剤の付加はアミノ酸合成における最も汎用的な手法の一つであるが、グリオキシル酸シアノヒドリンを求核剤に用いた例は皆無である。グリオキシル酸シアノヒドリンは、極性転換により二炭素からなる $\alpha$ -ケトカルボニル構造等価体であるが、プロキラル中心を持つこと2つの保護基の最適化などの課題があった。筆者は、2つの反応基質と触媒の詳細な構造最適化を実施し、芳香族イミンには二環性ベンゾチアジアジン骨格上の置換基をチューニングすることで、エナンチオ選択性を維持しつつジアステレオ選択性を逆転できること、また脂肪族イミンにはチオ尿素触媒が効果的であることを見出し、同一原料から全ての立体異性体にアクセスできる立体制御法を確立した。この置換基効果によるジアステレオ選択性の逆転現象をDFT計算により解析し、有機触媒のより精密な分子設計へと繋がる重要な立体制御因子を明らかにした。

最後に、不斉合成した生成物を種々の合成反応へ応用した。その結果、銀塩による脱保護操作によって $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸に変換できるほか、オリゴペプチドとの脱炭酸型フラグメントカップリング反応やペプチド- $\alpha$ -ケトアミドの合成に適用可能であることを示した。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月13日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日以降