京都大学	博　士（ 薬科学 ）	氏 名	笠松　幸司
論文題目	アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-アリール化、α-フッ素化、およびキラルエノラートの長寿命化現象に関する研究		

（論文内容の要旨）

第一章　序論

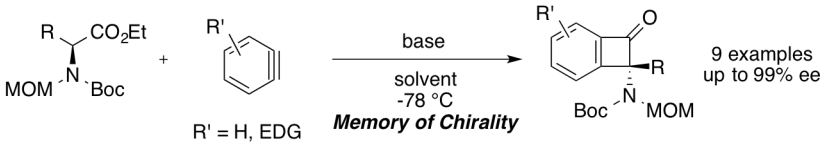
著者の所属研究室では不斉記憶現象を利用した不斉反応（不斉記憶型反応）を開発している。不斉記憶とは、反応基質の中心性不斉が反応中間体形成時に消失し、動的な軸性不斉として一時的に記憶され、生成物の中心性不斉として反映される現象である。本現象を利用したアミノ酸誘導体の不斉記憶型反応は、医薬品候補物質の調製にキログラムスケールで実働するなど、四置換炭素含有アミノ酸誘導体の簡便合成法として高い実用性を有している。しかしながら、鍵中間体である軸性不斉エノラートは、目的の反応と競合してラセミ化を起こし、この現象が不斉記憶型反応の適用範囲を制限している。特に、比較的反応時間の長い分子間反応においてはキラルエノラート中間体のラセミ化が問題となり、これまでは、アルキル化、アルドール反応、共役付加のみの適用に留まっている。このような背景のもと、著者は不斉記憶型分子間反応の拡大を研究課題とした。

第二章　短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉環化の立体化学

著者の所属研究室では L-乳酸誘導体から生じる C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉反応を開発している。この C-O 軸性不斉エノラートは-78 °C でも約 1 秒の半減期でラセミ化を起こす超短寿命キラル分子種であるが、これを経由する分子内不斉アルキル化および共役付加は高エナンチオ選択的（最大 99% ee）に進行し、生理活性天然物に多く含まれる多置換環状エーテル類を与える。分子内アルキル化の五員環環化は立体保持で進行することがすでに明らかにされているが、分子内共役付加の五員環環化の立体化学は不明であった。本研究では、C-O 軸性不斉エノラートを経る分子内共役付加により得られるジヒドロベンゾフラン誘導体を既知化合物へと誘導することにより絶対配置を決定し、本反応が立体反転で進行することを明らかとした。なお、C-O 軸の回転阻害のみを不斉源とする不斉反応は上述した二例が知られているのみで、今回、その共役付加の立体化学経路を初めて明らかにした。

第三章　アラインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α-アリール化

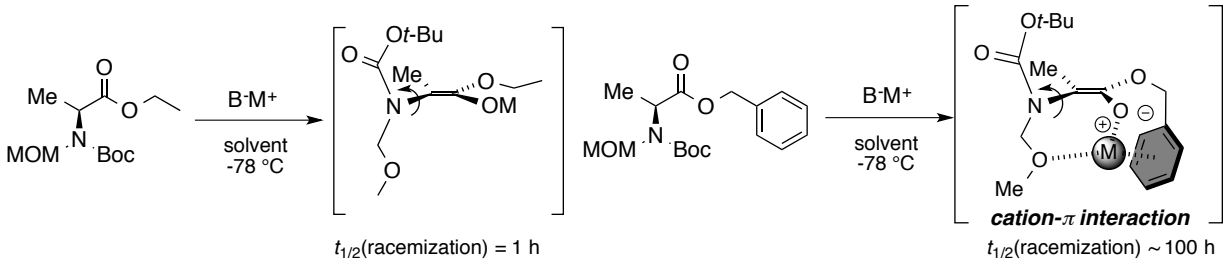
アミノ酸誘導体の不斉 α-アリール化により得られる α-アリールアミノ酸骨格は生理活性天然物や医薬品を構成する重要構造である。著者の所属研究室では、適切な基質の設計により、不斉記憶型分子内 α-アリール化の開発に成功したが、本法では電子供与性置換基を有するアリール基の導入は困難であった。また、一般的な α-アリール化法である芳香族求電子置換反応や遷移金属触媒反応は高温長時間を要するため、キラルエノラート中間体のラセミ化が競合する不斉記憶型合成には不適であった。そこで、キラルエノラートに対する求電子剤としてアラインに着目し、アミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α-アリール化の開発に取り組んだ（式 1）。アラインは高活性なアリール基供与体として様々な分子変換に利用されてきたが、その高活性さゆえ不斉反応への利用は限定的であった。アミノ酸誘導体の塩基処理により生じるキラルエノラートに対し、無置換および電子供与性置換基を有するアラインを作用させることで、α-アリール化に続く分子内 C-アシル化により所望のベンゾシクロブテノン誘導体を最大 99% ee の光学純度で得た。本反応は合成中間体として有用な四置換炭素含有ベンゾシクロブテノン類の初の不斉合成法である。



式 1　アミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α-アリール化

第四章　アミノ酸誘導体から生じるキラルエノラートの長寿命化

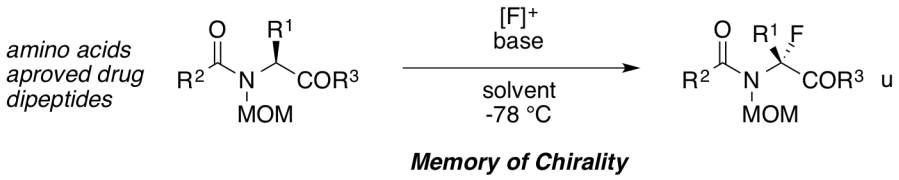
不斉記憶型分子間反応では、高活性な求電子剤を利用することで反応時間を短縮し、中間体キラルエノラートのラセミ化を回避することが高エナンチオ選択性の発現に必須であった。この制約のため、比較的長時間を要する反応への適用は困難とされてきた。そこで、アミノ酸エステル部の変換によるキラルエノラートの軸性不斉の安定化に取り組んだ（式２）。検討の結果、アミノ酸誘導体のエステル部をエチルエステルからベンジルエステルに変換するだけで、ラセミ化が格段に抑制されることを見出した。また、エチルエステル体から生じるキラルエノラートは一次反応に従ってラセミ化する一方、ベンジルエステル体から生じるキラルエノラートは二段階のラセミ化を起こすことを見出した。このキラルエノラートの長寿命化現象の機構解析に取り組み、エステル部芳香環の電子効果がラセミ化に影響することを明らかとした。この結果から、エノラートの対カチオンとエステル部芳香環がカチオン-π相互作用を起こすことで、ラセミ化が抑制されると推定した。さらに、二段階のラセミ化に対してエノラートの溶媒および濃度効果が観察された。この結果から、キラルエノラートはそのアグリゲート構造に依存して二段階のラセミ化を起こすことが示唆された。



式２　アミノ酸誘導体から生じるキラルエノラートの長寿命化

第五章　長寿命キラルエノラートを利用するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化

アミノ酸の一部をフッ素化したフッ素化アミノ酸が人工ペプチド研究において注目されている。側鎖フッ素化アミノ酸の不斉合成およびペプチドやタンパクへの導入に関する研究は盛んに行われている一方で、α 位フッ素化アミノ酸の不斉合成法およびペプチド合成法は未開拓領域となっている。アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化が実現できれば、α 位フッ素化アミノ酸の簡便供給法になり得るが、反応に長時間を要するため、これまでその開発には困難が伴っていた。そこで、長寿命化キラルエノラートを利用したアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化の開発に取り組んだ（式３）。アミノ酸ベンジルエステル誘導体から生じるキラルエノラートに対し、求電子的フッ素化剤を作用させることで、最大 97% ee で所望のフッ素化体が得られた。本手法は α-アミノ酸誘導体のみならず既承認医薬品やジペプチド誘導体にも適用可能であった。



式３　アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

所属研究室で開発された不斉記憶型合成は、不斉合成法の一分野として世界的にも認められ、また医薬品候補物質の調製にキログラムスケールで実働するなど、高い実用性を有している。一方、鍵中間体の軸性不斉エノラートは、目的の反応と競合してラセミ化を起こす宿命を持ち、この現象が不斉記憶型反応の適用範囲を制限している。特に、比較的反応時間の長い分子間反応においてキラルエノラート中間体のラセミ化が問題となり、これまで不斉記憶型分子間反応の適用は限定的であった。申請者は不斉記憶型分子間反応の適用拡大を研究課題とした。

短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを経る不斉環化の立体化学

所属研究室では C-O 軸性不斉のみを有するキラルエノラートを中間体とする世界唯一の不斉反応を開発している。この C-O 軸性不斉エノラートは–78 °C でも約 1 秒の半減期でラセミ化を起こす超短寿命キラル分子種であるが、これを経由する分子内不斉アルキル化および共役付加は高エナンチオ選択的（最大 99% ee）に進行し、生理活性天然物に多く含まれる多置換環状エーテル類を与える。分子内アルキル化の五員環環化は立体保持で進行することがすでに明らかにされているが、分子内共役付加の五員環環化の立体化学は不明であった。本研究では、C-O 軸性不斉エノラートを経る分子内共役付加が立体反転で進行することを初めて明らかにした。

アラインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α-アリール化

アミノ酸誘導体の不斉 α-アリール化により得られる α-アリールアミノ酸骨格は生理活性天然物や医薬品を構成する重要構造である。所属研究室では、不斉記憶型分子内 α-アリール化の開発に成功したが、本法では電子供与性置換基を有するアリール基の導入は困難であった。申請者は求電子剤としてアラインを用いるアミノ酸誘導体の不斉記憶型分子間 α-アリール化の開発を行った。アミノ酸誘導体の塩基処理により生じるキラルエノラートを、無置換および電子供与性置換基を有するアラインを作用させることで、α-アリール化に続く分子内 C-アシル化により、ベンゾシクロブテノン誘導体を最大 99% ee の光学純度で得た。本反応は合成中間体として有用な四置換炭素含有ベンゾシクロブテノン類の初の不斉合成法である。

アミノ酸誘導体から生じるキラルエノラートの長寿命化

不斉記憶型分子間反応では、高活性な求電子剤を利用することで反応時間を短縮し、中間体キラルエノラートのラセミ化を回避することが高エナンチオ選択性の発現に必須であった。この制約のため、比較的長時間を要する反応への適用は困難であった。申請者はキラルエノラートの軸性不斉の安定化に取り組み、アミノ酸誘導体のエステル部をエチルエステルからベンジルエステルに変換するだけで、ラセミ化が格段に抑制されることを見出した。また、エチルエステル体から生じるキラルエノラートは一次反応に従ってラセミ化する一方、ベンジルエステル体から生じるキラルエノラートは二段階のラセミ化を起こすことを見出した。また、このキラルエノラートの長寿命化現象の機構解析に取り組んだ。エノラートの対カチオンとエステル部芳香環がカチオン–π 相互作用がラセミ化抑制の要因となること、また、そのアグリゲート構造に依存して二段階のラセミ化を起こす機構を提案した。

長寿命キラルエノラートを利用するアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化

側鎖フッ素化アミノ酸の不斉合成およびペプチドやタンパクへの導入に関する研究は盛んに行われている。一方、α 位フッ素化アミノ酸の不斉合成法およびペプチド合成法は未開拓領域である。アミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化が実現できれば、α 位フッ素化アミノ酸の簡便供給法になり得るが、反応に長時間を要するため、これまでは適用困難であった。申請者は長寿命化キラルエノラートを利用したアミノ酸誘導体の不斉記憶型 α-フッ素化に取り組み、アミノ酸ベンジルエステル誘導体から生じるキラルエノラートに対し、求電子的フッ素化剤を作用させることで、最大 97% ee で所望のフッ素化体が得た。本手法は α-アミノ酸誘導体のみならず、既承認医薬品やジペプチド誘導体にも適用可能であった。

以上のように、申請者は不斉記憶型反応での未解決課題に独自の視点から解決法を提案、実証した。本論文は有機合成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２９年２月２４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。なお、本論文は、京都大学学位規程第１４条第２項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日：平成２９年６月２２日以降