

論文内容の要旨

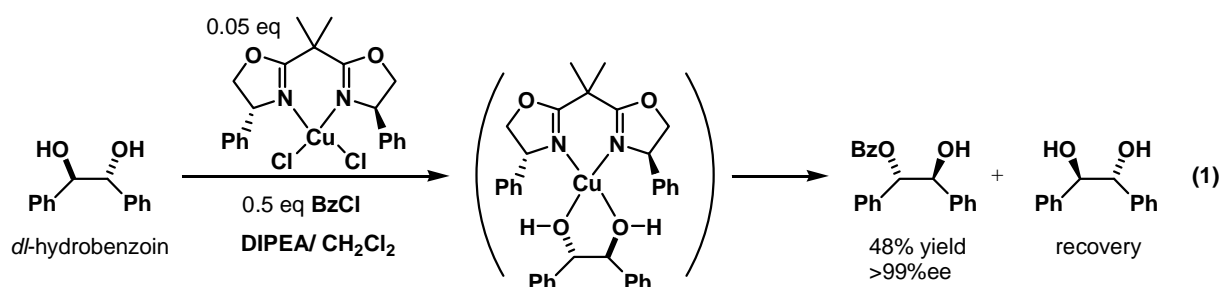
非天然型 α -アミノ酸合成を目指したキラル銅触媒による速度論的光学分割法の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 満田 勝

[目的]

アミノ酸はあらゆる生命を機能させるための基本的な化学物質であり、アミノ酸を基本構成要素とする蛋白質・ペプチド化合物の研究は古くから創薬研究の中心的な位置を占めてきた。特にポストゲノム時代に突入した今日の新薬開発において、その重要性はさらに高まっており、取り扱いが容易で経口投与が可能な擬似ペプチド医薬品の開発が精力的に進められている。しかし、これら擬似ペプチド系化合物を構成する非天然型アミノ酸は、天然型アミノ酸と異なり自然界からの抽出や発酵法による生産が難しく、人工的に合成する必要がある。しかも天然型アミノ酸と同様に光学活性体であることが求められる。擬似ペプチド系医薬品の開発が今後ますます発展していくためには、様々な構造を有する非天然光学活性アミノ酸を容易に入手できる環境が必要であり、これらを簡便かつ効率よく合成できる一般的な方法を開発することは医薬品有機合成化学者に課せられた重要な課題である。

そこで、筆者は、新規な光学活性アミノ酸の汎用的合成法の開発を目指すにあたり、近年筆者の所属する研究室で開発されたキラルビスオキサゾリン銅錯体を触媒とする不斉アシル化反応において 1, 2 - ジオールの速度論的光学分割が効率よく進行することに着目した (式 1)。

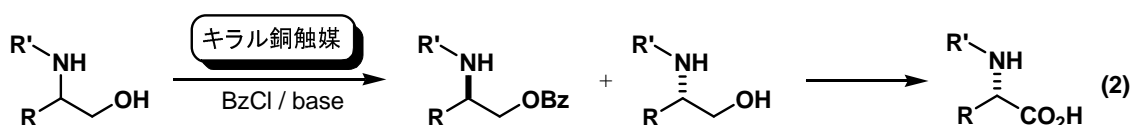


本法の反応機構において、隣接する炭素上の酸素原子がキラル銅触媒とキレート状の錯体を形成し、基質特異的かつ高エナンチオ選択的にアシル化反応が進行するものと考えられている。この反応機構に基づけば、ジオールでなくても隣接する炭素原子上に銅錯体へ配位可能なヘテロ原子が存在すれば、ジオールと同様に高選択的かつ基質特異的な官能基変換が可能であると予測した。この仮説に基づき、以下に述べる 2 種類のアミノ酸合成戦略を立案し検討を実施した。

[結果および考察]

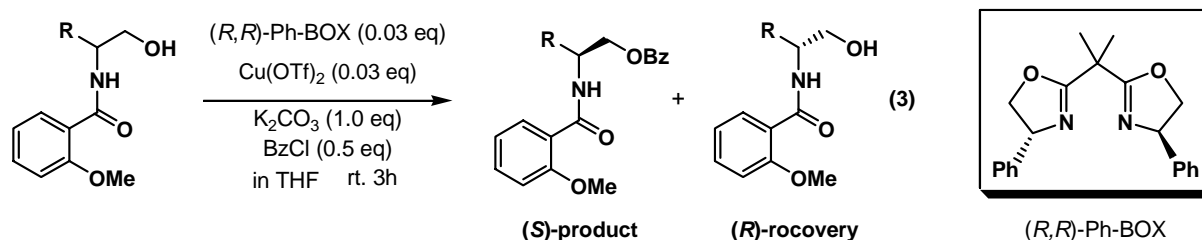
第 1 章 1, 2 - アミノアルコールの不斉アシル化反応の開発¹⁾

1, 2 - アミノアルコールは、隣接する水酸基とアミノ基によってジオールと同様にキラル銅触媒とのキレートを形成すると予測し、水酸基のエナンチオ選択的なアシル化を経て、*dl*-アミノアルコールの速度論的光学分割を行うことができると考えた。その水酸基の酸化により光学活性アミノアルコールは光学活性アミノ酸への変換が可能である (式 2)。



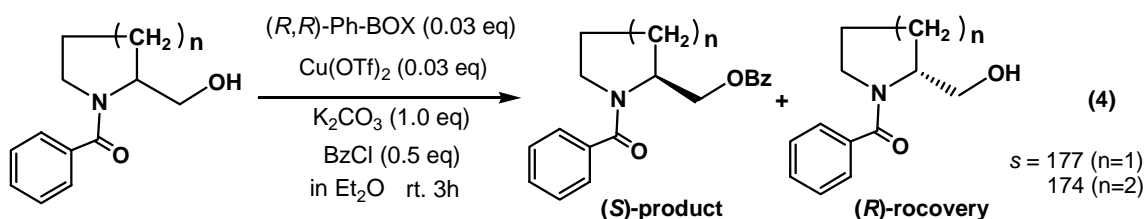
種々の検討を行った結果、触媒量の銅 (II) トリフレートとキラルビスオキサゾリン配位子

(*R,R*-Ph-Box) の存在下、アミノ基の保護基として *o*-メトキシベンゾイル基を用いたときに、塩化ベンゾイルによる鎖状 1, 2 - アミノアルコールのエナント選択的なアシル化反応が進行し、効率的な速度論的光学分割が実現することを見いだした (式 3)。

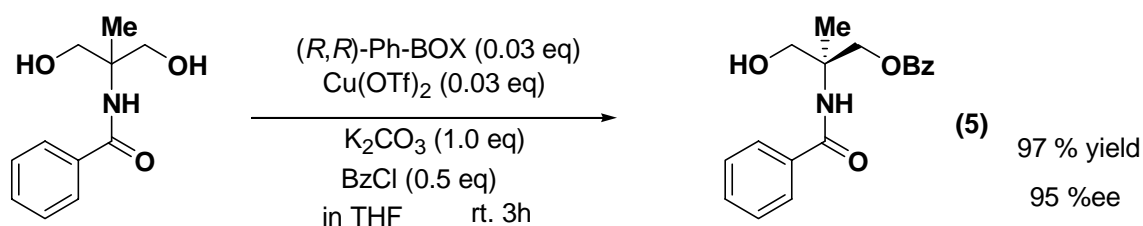


No.	R	temperature	yield (%)		%ee		s
			product	recovery	product	recovery	
1	<i>i</i> Pr	rt.	36	59	93	55	50
2	Me	rt.	34	62	89	54	29
3	Ph	rt.	26	62	85	36	18

本反応は広範な反応基質に対して適用できるが、特に環状アミノアルコールに有効であり、5 - 6 員環アミノアルコールの不斉ベンゾイル化反応を行うことによって *s* 値 100 を上回る高効率な速度論的光学分割を達成した (式 4)。

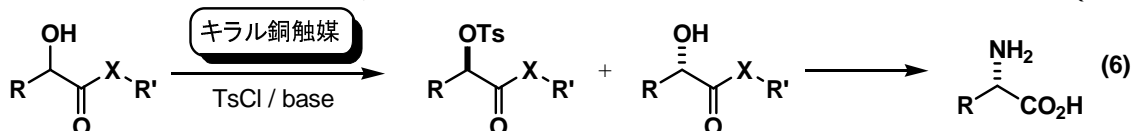


さらに本反応の応用としてプロキラルアミノジオールを反応基質に用いると、高エナント選択的な不斉非対称化反応が進行することもわかった (式 5)。

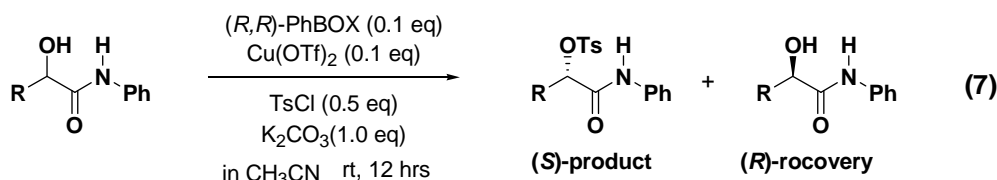


第 2 章 - ヒドロキシカルボン酸誘導体の不斉スルホニル化反応の開発²⁾

- ヒドロキシカルボン酸誘導体も同様に隣接する炭素原子上にキラル銅触媒へ配位可能なヘテロ原子を有する化合物である。このような化合物に対し水酸基のエナント選択的なスルホニル化が起これば、ラセミ体の速度論的光学分割によって光学活性な α -スルホネートが合成できると考えた。さらに、良い脱離基であるスルホネートに対し窒素求核種を反応させ、立体的反転を伴ってアミノ基を導入すれば、光学活性 α -アミノ酸への誘導が可能であると予想した (式 6)。

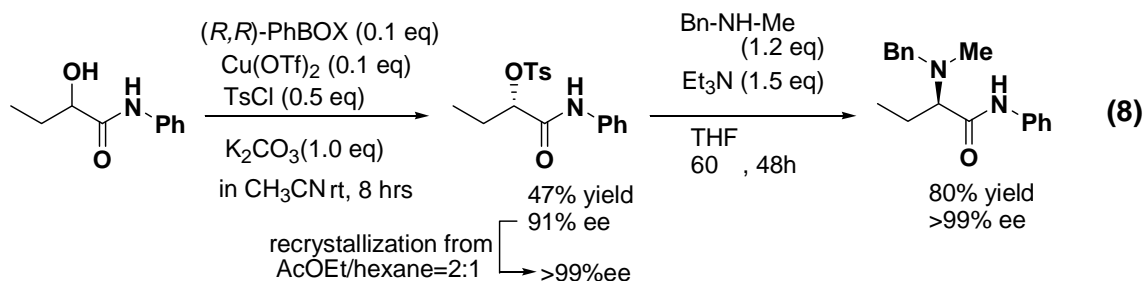


検討の結果、ラセミ体の α -ヒドロキシカルボン酸アミドを反応基質に選択すると、キラルビスオキサゾリン銅(II)触媒による効率的な不斉スルホニル化反応が進行し、光学活性なスルホニルオキシカルボン酸誘導体を取得できることがわかった(式7)。特に、カルボン酸部位の置換基(R^3)が *n*-プロピル基や小員環シクロアルキル基など中程度の嵩高さを有するとき、選択性をあらかず *s* 値が高くなり高効率な速度論的光学分割が可能となった。



No.	R	yield (%)		%ee		<i>s</i>
		product	recovery	product	recovery	
1	Ph	42	52	80	64	17
2	Me	26	70	90	24	24
3	<i>n</i> Pr	46	52	91	86	59
4	<i>t</i> Bu	30	66	78	36	11
5	cyclobutyl	30	50	92	82	61

得られた光学活性 α -スルホニルオキシカルボン酸誘導体を、窒素求核剤と反応させると、立体化学の反転を伴って、光学純度を損なうことなくアミノ酸誘導体に変換できた(式8)。



[結論]

筆者は、キラル銅触媒による速度論的光学分割を基軸に、光学活性 α -アミノ酸のための2種類の新しい一般的合成手法を開発した。これらの方法はそれぞれに得意とする対象化合物の特徴を有しており、医薬品の創薬あるいはプロセス開発上求められている広範な非天然アミノ酸の合成に活用できるものと期待している。

また、筆者は、これら2種類の反応のエナンチオ選択性と基質特異性を解釈する手法として半経験的分子軌道法を導入し、実験結果と合致する合理的な立体選択性発現機構を提案した。各種中間体錯体の分子軌道計算を行った結果、本反応のエナンチオ選択性は、熱力学的支配と速度論的支配の2つの要因が合わさった複雑なシステムに基づいていることがわかった。

- 1) Mitsuda M., Tanaka T., Tanaka T., Demizu Y., Onomura O., Matsumura Y. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8073-8077.
- 2) Onomura O., Mitsuda M., Nguyen, M. T. T., Demizu Y. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 9080-9084.