

Exploitation of asymmetric reactions for efficient synthesis of optically active cyclic amines

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻

医薬品合成化学研究室

湊 大志郎

[目的]

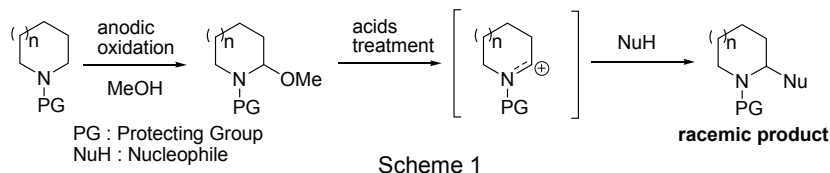
創薬研究において、アミノ酸を構成要素とする蛋白質・ペプチド化合物の研究は中心的な役割を担っており、非天然型アミノ酸をビルディングブロックとする新薬や擬ペプチド医薬品の開発が精力的に行われている。しかし、非天然型アミノ酸は天然型アミノ酸と異なり自然界からの抽出や発酵法による生産が難しく、人工的に合成する必要がある。さらに天然型アミノ酸と同様に光学活性体であることが求められる。これからの創薬研究がますます発展していくためにも、様々な構造を有する光学活性非天然型アミノ酸を立体選択的に合成できる新しい手法の開発は重要である。現在までにいくつかの非天然型アミノ酸合成法が報告されているが、環状アミンを基本骨格にもつ環状アミノ酸を合成する手法は極めて少ない。

そこで、光学活性環状アミノ酸をはじめとする環状アミン類の効率的な不斉合成法の開発を目的として本研究を行うこととした。

[結果および考察]

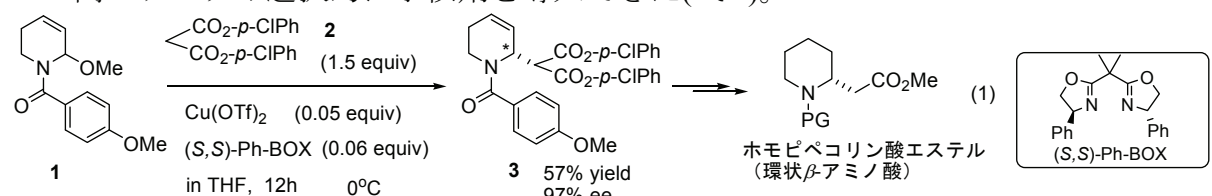
第1章 ピペリジン環2位に対する求核剤の不斉導入

当研究室では、単純な環状アミンから電極酸化とそれに続く酸処理によって発生させたイミニウムイオン中間体への炭素求核剤導入反応を報告している (Scheme 1)¹⁾。この反応の不斉反応への展開を検討し、光学活性非天然型環状アミノ酸への誘導を目指した。



ルイス酸である $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ と光学活性配位子 (*S,S*)-Ph-BOX を用いることで環状アミンへ高エナンチオ選択的に求核剤を導入できた(式1)。

当研究室では、単純な環状アミンから電極酸化とそれに続く酸処理によって発生させたイミニウムイオン中間体への炭素求核剤導入反応を報告している (Scheme 1)¹⁾。この反応の不斉反応への展開を検討し、光学活性非天然型環状アミノ酸への誘導を目指した。



p-メトキシベンゾイル保護したピペリジン誘導体 **1** に対し、マロン酸ジアリールエステル **2** を求核剤として用いた反応は高エナンチオ選択的に進行し、97% ee で生成物 **3** を与えた。適度な電子求引性のアリール基をもつマロン酸エステルはエノール化し易く、銅やリガンドと強い動的錯体 **Pw**(Fig.1)を形成することができ、高いエナンチオ選択性が発現したと推測される。

この不斉求核剤導入法の開発により光学活性環状 β-アミノ酸の不斉中心構築を可能とした。

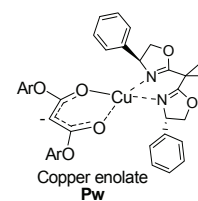


Fig.1

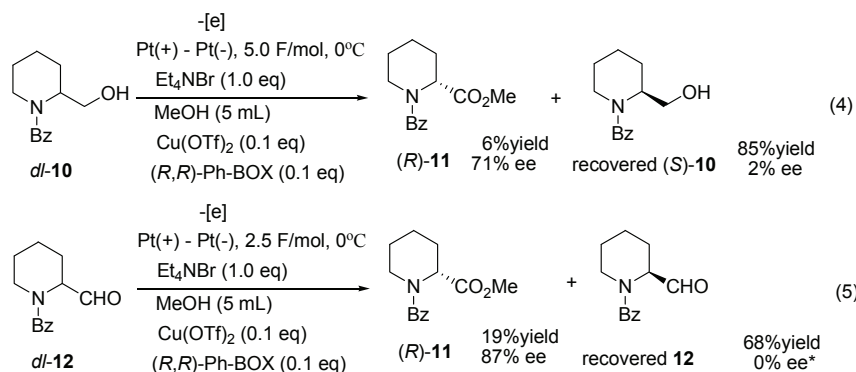
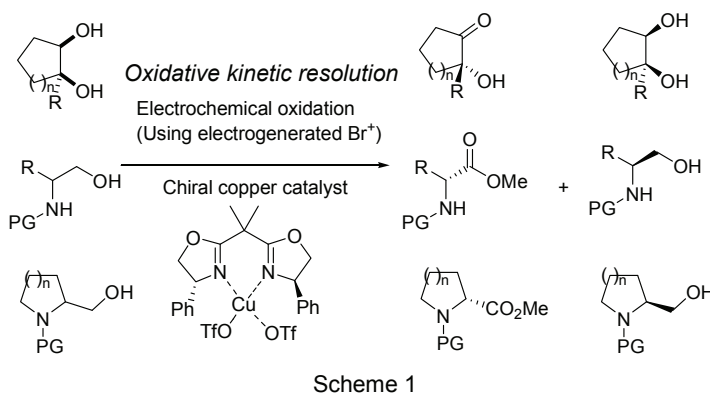
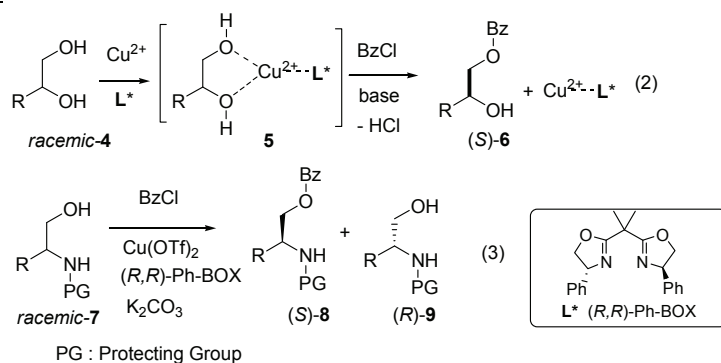
第2章 キラル銅触媒を用いた 1,2-ジオール、アミノアルコール、アミノアルデヒドの不斉電極酸化反応

以前、ラセミの 1,2-ジオール **4**²⁾ やアミノアルコール **7**³⁾ がキラル銅触媒との配位により活性中間体を形成することを見出しており、これに基づく触媒的不斉ベンゾイル化反応をそれぞれ報告している(式 2、3)。

そこで、配位により活性化されたアルコール部位を選択的に酸化することができれば、光学活性なケトアルコールおよびアミノ酸を直接的に供給できる効率的な光学分割法になると考えた (Scheme 1)。

酸化の方法として電気化学的に発生させたブロモニウムイオンを用いてキラル銅触媒存在下アミノアルコール **10** の酸化的光学分割を行ったところ (式 4)、

収率は低いものの 71% ee で光学活性環状アミノ酸エステル **11** を与えた。さらに、アミノアルデヒド **12** を用いると **11** の収率エナンチオ選択性ともに向上させることができた (式 5)。



*determined by reduction to the corresponding alcohol

第3章 N-ヨードコハク酸イミドを用いた酸化によるラセミアミノアルデヒドの効率的な光学分割

第2章で得られた知見を元に、化学酸化剤を用いた同様のアミノアルデヒドの光学分割を検討した。

N-ブロモコハク酸イミド (NBS) により炭酸カリウム存在下 MeOH 中キラル銅触媒を用いたラセミアミノアルデヒド **12** に対する光学分割

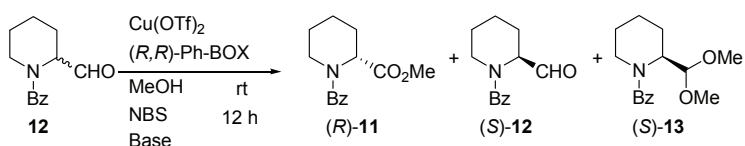


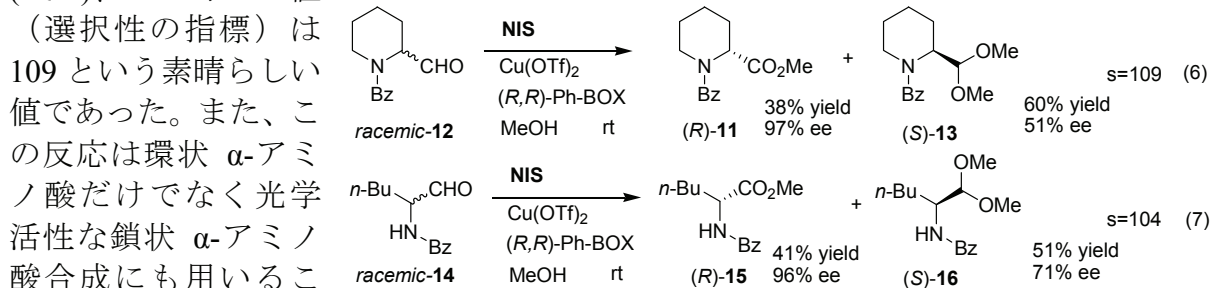
Table 1. Oxidative kinetic resolution of racemic N-benzoyl-2-piperidine-carboxaldehyde (**12**)

entry	Base	(R)-11	(S)-12	(S)-13	s
1	K ₂ CO ₃	12% yield 94% ee	51% yield 4% ee ^b	—	—
2	none	39% yield 85% ee	—	46% yield 50% ee	20

を行うと (Table 1)、収率は 12% であったがアミノエステル (R)-11 を 94% ee で与えた (entry 1)。塩基を用いずに反応を行うと (entry 2)、(R)-11 が良好な収率およびエナンチ

オ選択性で得られ、(S)-**12** は対応する光学活性ジメチルアセタール体(S)-**13** として回収された。

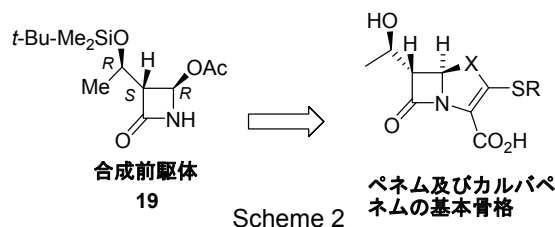
N-ヨードコハク酸イミド(NIS)を用いると、アミノエステル(R)-**11** を 97% ee で与え(式 6)、この時の *s* 値



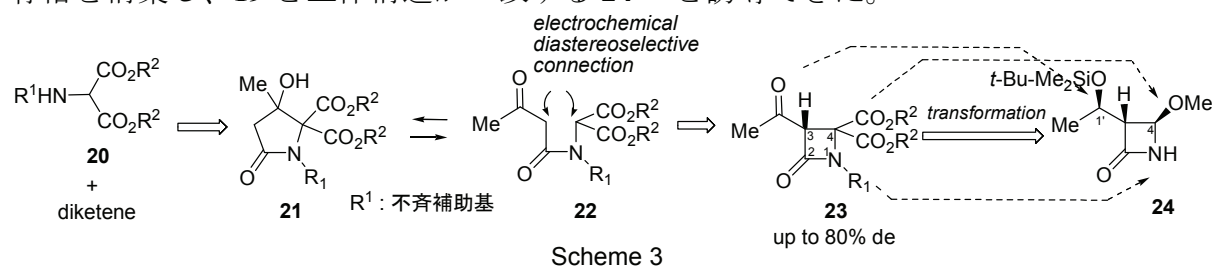
これにより、環状アミノ酸を含む様々な光学活性非天然型 α -アミノ酸を与える効率的かつ一般性の高い方法の確立に成功した。

第 4 章 電極酸化を用いた分子内炭素間結合形成反応によるアゼチジノンのジアステレオ選択的構築

β -ラクタム構造を持つアゼチジノンは、抗菌活性剤としてだけでなく、様々な医薬品の合成中間体としても用いられる重要な化合物である。中でもアゼチジノン誘導体 **19** は、ペネムやカルバペネムの合成中間体として知られている (Scheme 2)。



これまで多くのアゼチジノン構築法が開発されているが⁴⁾、本研究では電極酸化を用いた分子内炭素間結合形成反応による立体選択的な手法の開発を目指した (Scheme 3)。窒素原子に不斉補助基を有する基質 **21** を用いることで最高 80% de でアゼチジン骨格を構築し、**19** と立体構造が一致する **24** へと誘導できた。



[参考文献]

- 1) *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172-1176.
- 2) *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052-2053.
- 3) *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8073-8077.
- 4) *Tetrahedron* **1996**, *52*, 331.

[基礎となった学術論文]

- 第 1 章 Y. Matsumura, D. Minato, O. Onomura, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692(1-3), 654-663.
- 第 2 章 D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6675-6683.
- 第 3 章 D. Minato, Y. Nagasue, Y. Demizu, O. Onomura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9458-9461.
- 第 4 章 D. Minato, S. Mizuta, M. Kuriyama, Y. Matsumura, O. Onomura, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9742-9748.