

## 論文の内容の要旨

### 「炭素－炭素結合生成を基軸とするアミノ酸誘導体の効率的合成法の開発」

小林 順

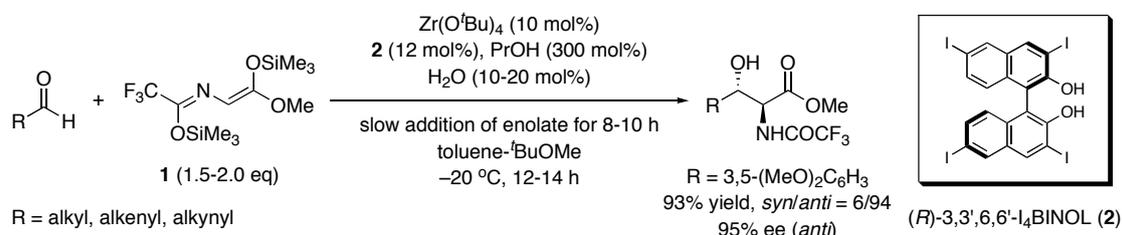
天然には、タンパク質を構成する  $\alpha$ -アミノ酸に加えてそれらとは異なる骨格や官能基を有するアミノ酸が多く存在する。生理活性、薬理活性を有する多くの化合物中にもその骨格あるいは構成成分としてそれら異常アミノ酸が含まれていることがわかっており、それらを効率的に化学合成する手法の開発は極めて重要な研究課題である。また、特殊なアミノ酸骨格は新しい医薬品やその候補化合物を合成するためのビルディングブロックとしての活用も期待される。筆者は、最も単純なアミノ酸であるグリシンを基盤とした触媒的炭素－炭素結合生成反応に着目し、各種アミノ酸誘導体の効率的な新規合成法の開発研究を行った。

#### 第1章 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体の触媒的不斉合成

光学活性  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の合成に関してはこれまでに様々な方法が確立されているが、アルデヒドに対するグリシン誘導体のアルドール反応は、最も効率的な手法の一つと考えられる。一方、既に当研究室では、 $Zr(O^tBu)_4$ と各種 3,3'-I<sub>2</sub>BINOL 誘導体および PrOH と H<sub>2</sub>O から調製されるキラルジルコニウム錯体が不斉向山アルドール反応において有効な触媒となることを見出している<sup>1)</sup>。本触媒系ではケイ素エノラートが有効に機能するため、求核剤としてグリシン由来のケイ素エノラートを用いることで、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸骨格を効率的に構築できるのではないかと考え、検討を行った。種々のグリシン由来のケイ素エノラートとアルデヒドとの反応を検討した結果、*N*-トリフルオロアセチルグリシンメチルエステル由来のケイ素エノラート **1** がジルコニウム触媒系において最も有効であることがわかった。詳細な条件検討の結果、触媒系

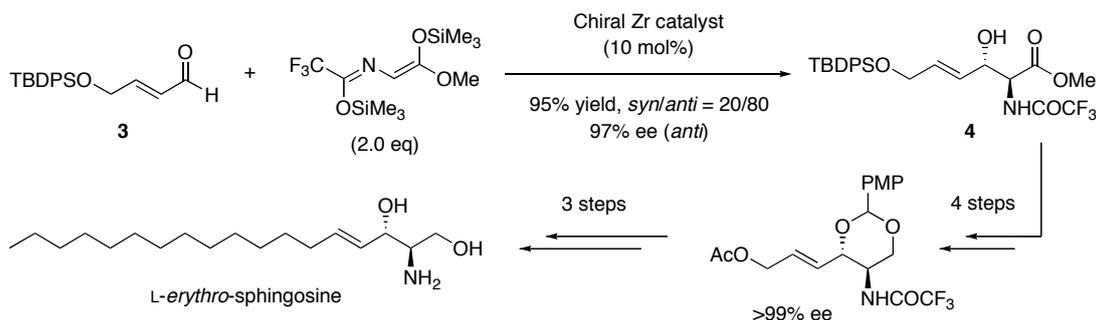
への H<sub>2</sub>O の添加量とエノラート **1** の滴下速度を厳密に制御することが効果的な反応の進行に必須であることが明らかとなった。BINOL 誘導体として **2** を用いる最適条件下、各種芳香族アルデヒド、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドにおいて良好なアンチ選択性、高いエナンチオ選択性をもって目的物である  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノエステルが得られた (Scheme 1)。

**Scheme 1. Aldol Reactions Using Glycine-Derived Silicon Enolate **1****



次に本手法を用いるスフィンゴ脂質関連物質の不斉合成を計画し、鍵中間体としてアルドール体 **4** を設定した。近年、スフィンゴ脂質の分子レベルでの機能解明に向けて活発な研究がなされており、脂質関連化合物の有機化学的手法に基づく効率的な合成手法の開発が望まれている。官能基が集約された構造を有する **4** は、種々のスフィンゴ脂質関連化合物の有用な鍵中間体になることが期待される。対応するアルデヒド **3** との反応を行ったところ、目的物 **4** を高い収率と選択性をもって得ることができた (Scheme 2)。さらに **4** を用いて、スフィンゴ脂質の基本物質である *L*-erythro-sphingosine の効率的な不斉合成を達成した<sup>2)</sup>。本反応で得られる生成物のトリフルオロアセチル基は後の変換の際、そのまま脱保護容易なアミノ基の保護基としても有用である。グリシン由来のケイ素エノラートを用いる本手法は、さらに当研究室のグループによって改良が加えられ、vancomycin のユニットの一つとして知られている  $\beta$ -アリアルセリン誘導体の 100 g スケールでの供給およびケイ素源の定量的な回収も実現されている。筆者の行った検討は本手法の実用的なレベルでの活用には指針を示したものである。

**Scheme 2. Efficient Asymmetric Synthesis of *L*-erythro-Sphingosine**

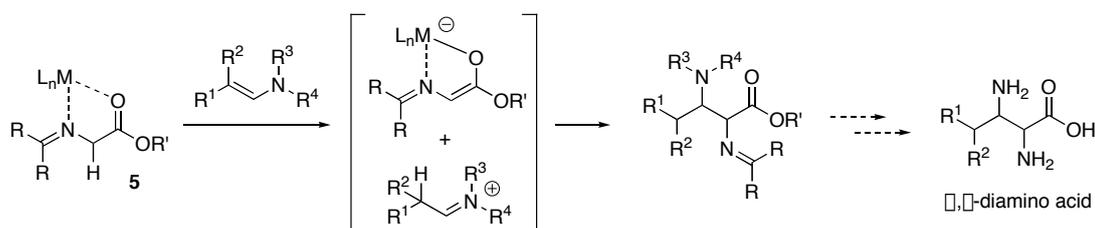


## 第2章 $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸誘導体の効率的新規合成法の開発

$\alpha,\beta$ -ジアミノ酸は天然物中にその骨格あるいは構成成分として多く含まれる非天然型アミノ酸であり、また、キラルピシナルジアミン骨格としての有用性も高く、効率的な合成法の開発が

望まれている。イミンに対するグリシン誘導体の Mannich 型反応は、 $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の効率的な合成法となることが期待される。これまでに当研究室でもグリシン由来のケイ素エノラートを用いる Mannich 型反応が検討されているが、選択性、基質一般性に課題を残していた。一方、グリシンエステル由来のイミン誘導体 **5** はグリシン  $\alpha$  アニオン等価体として極めて有用であり、様々な不斉反応に適用されている。しかしながら、**5** のイミンに対する Mannich 型反応は近年になってようやく数例が報告されたばかりであり、未だ開発途上である。また、通常は塩基存在下、相間移動触媒やルイス酸によって触媒的に **5** のエノラートを生成し、C=N 求電子剤と反応させる。これに対し筆者は、塩基としても C=N 求電子剤としても機能し得るエナミンを基質として用いることで、目的とする反応がルイス酸触媒存在下促進されることを見出した (Scheme 3)。

**Scheme 3.** Direct Addition of Glycine Derivatives to Enamines



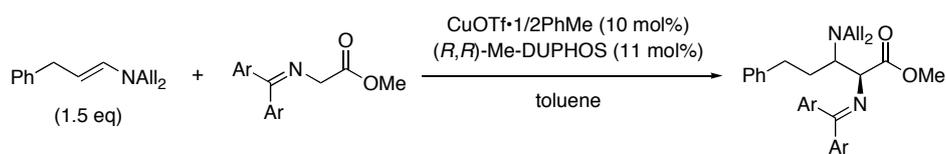
この反応はエナミンをイミン等価体として用いる新しいタイプの Mannich 型反応であり、外部塩基の添加を必要としない点とエナミンが通常単離困難で扱いにくいとされる脂肪族イミン等価体として機能している点が大きな特徴である。ルイス酸としては亜鉛や銅、銀のトリフラートがが良好な結果を与え、Zn(OTf)<sub>2</sub> を用いて反応条件の検討を行ったところ、脱水剤としてモレキュラーシーブス (MS) 4A を添加すると収率が向上することがわかり、ジアステレオ選択性は低くとどまるものの、目的とする  $\alpha, \beta$ -ジアミノエステル誘導体が高収率で得られた。次にエナミンの構造に関して検討を行った (Table 1)。その結果、窒素上の置換基の立体的、電子的効果のわずかな差異が反応の進行に大きく影響することが明らかとなった。また、他の直鎖型のエナミンや  $\gamma$  位あるいは  $\beta$  位分岐型のエナミンを用いた場合にも高収率をもって目的物が得られた<sup>3)</sup>。

**Table 1.** Effect of Enamine Structures

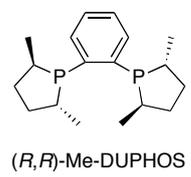
Entry	Enamine	%Yield ( <i>syn/anti</i> )	Entry	Enamine	%Yield ( <i>syn/anti</i> )
1		96 (1/1.3)	6		93 (1/1)
2		98 (1/1.5)	7		98 (1/1.1)
3		no reaction	8		93 (1/1.4)
4		quant (1/1.8)	9		92 (1/1.1)
5		no reaction			

次に本反応を触媒的不斉反応へと展開した。Zn(OTf)<sub>2</sub>をはじめとする種々の金属トリフラートおよび不斉配位子の検討を行った。その結果、CuOTf およびホスフィン配位子 Me-DUPHOS を用いた場合に最も良好な収率とエナント選択性が得られることがわかった (Table 2)。また、反応性に大きく影響することが知られているグリシン誘導体のイミン部位のパラ位置換基として電子求引基を導入する検討を行ったところ、より強い電子求引基を導入するほど反応性がより向上することがわかった。さらに反応温度を下げることによって、両ジアステレオマーともに高いエナント選択性をもって目的物が得られることを見出した。

**Table 2.** Catalytic Asymmetric Direct Addition of Glycine Derivatives to Enamines



Entry	Ar	Temp. (°C)	Time (h)	% Yield <sup>a)</sup> (syn/anti)	% ee <sup>b)</sup> syn/anti
1	Ph	0	18	83 (1/1.6)	74/78
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	18	90 (1/1.5)	81/82
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-10	36	92 (1/1.5)	83/87
4	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-10	12	97 (1/1.6)	85/92



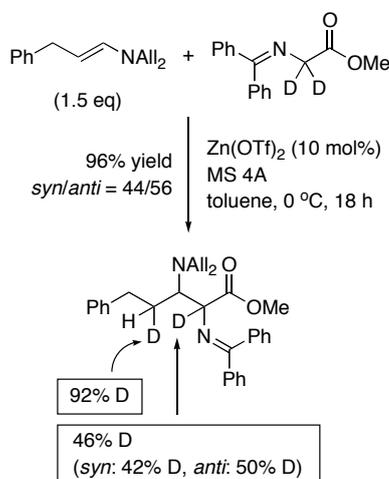
(R,R)-Me-DUPHOS

a) Yield and dr were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using durenene as an internal standard.

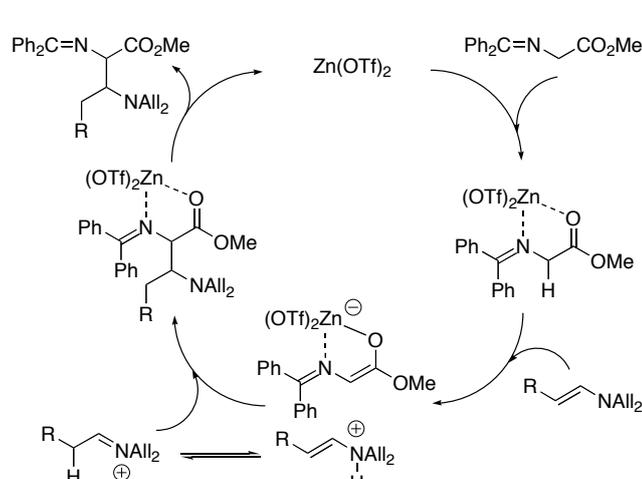
b) Ee was determined after conversion to the □-benzoylamino compound.

本反応の反応機構を考察するにあたり、 $\alpha$ 位を重水素化したグリシン誘導体を用いて反応を行ったところ、生成物の $\gamma$ 位に高い重水素化率が観測された (Scheme 4)。この結果から、グリシン誘導体の $\alpha$ プロトンがエナミンの $\beta$ 炭素へ移動していることが示され、本反応が極めて効率的な触媒サイクルに則って進行していることが示唆された (Scheme 5)。また、触媒サイクルにおける各段階の可逆性、非可逆生などについても検討し、基質の構造や反応条件が反応経路に与える影響などについても詳しく考察した。

**Scheme 4.** Deuteration Study



**Scheme 5.** Assumed Catalytic Cycle



### 第3章 三成分 Mannich 反応による $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸誘導体合成法の開発

古典的な Mannich 反応は、アルデヒドとアミンおよび  $\alpha$ 位活性カルボニル化合物の直接的な三成分縮合反応によって  $\beta$ -アミノカルボニル化合物を与える有用な反応であるが、実際には使用できる基質に極端な制限があり、反応の制御が困難であるといった問題点があった。筆者は、ルイス酸触媒存在下、アルデヒドとジアリルアミンおよびグリシン誘導体と反応を試みたところ、穏和な条件下、目的とする三成分縮合反応が円滑に進行しすることを見出した。種々の芳香族アルデヒドに適用可能であり、対応する  $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸誘導体が高収率かつ高ジアステレオ選択的に得られることを明らかとした (Table 3)。

**Table 3.** Direct Catalytic Three-Component Mannich Reactions

RCHO	%Yield	syn/anti	RCHO	%Yield	syn/anti
	X = H	97		99	2/98
	X = Me	98			
	X = OMe	99			
	X = Cl	77			
	95	1/99		97	3/97
				84	22/78

本反応では、エナミンの反応において原理的に用いることのできない芳香族アルデヒドが適用可能であり、相補的な反応が実現できたといえる。また、この場合には高いジアステレオ選択性の発現がみられ、本手法の新たな有用性が示された。近年、イミンや金属エノラートを用いる間接的な触媒的不斉 Mannich 型反応の進歩が著しく、優れた触媒系が多数報告されている一方、本来のより直接的な三成分 Mannich 反応においては、効果的な触媒反応を実現した例は極めて少ない。筆者の開発した手法はエステルを求核剤として用いる初めての例であり、 $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸の効率的な新規合成法として期待されるだけでなく、学術的にも興味を持たれる。

#### 参考文献

- 1) Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292.
- 2) Kobayashi, J.; Nakamura, M.; Mori, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9192.
- 3) Kobayashi, J.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 268.