

## 審査の結果の要旨

氏名 小林 順

自然界には、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異常アミノ酸が数多く存在する。一方、薬理活性を有する化合物中にも、特殊な  $\alpha$ -アミノ酸骨格が含まれていることがしばしばあり、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。本論文は、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結果について述べたものである。

まず第一章では、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の触媒的不斉合成について述べている。同アミノ酸の光学活性体の合成に関してはこれまでに様々な方法が報告されているが、アルデヒドとグリシン誘導体のアルドール反応が最も効率的な手法の一つと考えられる。既に当研究室では、 $Zr(O^tBu)_4$ と各種 3,3'- $I_2$ BINOL 誘導体および PrOH と  $H_2O$  から調製されるキラルジルコニウム錯体が、不斉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が、本論文では、グリシン由来のケイ素エノラートに着目し、キラルジルコニウム錯体を用いたアルドール反応の検討を行っている。触媒の調製条件、反応条件などを詳細に検討し、最適条件下では大スケールでの合成も可能であり、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ることを明らかにしている。さらに本論文は、近年、分子レベルでの機能解明に向けて活発な研究が行われているスフィンゴ脂質関連物質に注目し、一連の化合物群調達のための鍵中間体の不斉合成、さらにそれを用いる *L-erythro-sphingosine* の効率的な不斉合成を達成している。ここで本論文が開発した反応で得られる生成物のトリフルオロアセチル基は、後の化学変換の際、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、当研究室のグループによって vancomycin のユニットとして知られる  $\beta$ -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へと展開されている。

続いて第二章では、 $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸誘導体の効率的な新規合成法の開発を行った結果について述べている。 $\alpha,\beta$ -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異常アミノ酸であり、また、キラルビ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強く望まれている。しかしながら、この分野の研究は近年ようやく端緒に付いたばかりであり、イミンとグリシン誘導体の Mannich 型反応が  $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の効率的な合成法となるものと期待され、活発に研究が行われている。これに対して本論文は、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ている。本反応はエナミンをイミン等価体として用いる Mannich 型反応の初めての例であり、通常求核剤として用いられることの多いエナミンを求電子剤として用いている点、外部塩基の添加を必要としない点、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などで特筆に値する。ジアリルアミン由来のエナミンとグリシン由来のイミン誘導体を基質として各種ルイス酸を検討し、いくつかの金属トリフラートが本反応を円滑に触媒することを明らかにしている。特に銀や銅、亜鉛が良好な収率を与え、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  を用いて反応条件の検討を行った結果、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有意に向上し、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ることを見出している。さらに、触媒量は 1 mol% まで低減化することが可能であるが、現段階では生成物のジアステレオ選択性はいずれの場合も低くとどまっている。さらに本論文は、エナミンの構造に関して詳細に検討を行い、ジベンジルアミンやモルホリン由来のエナミンでは全く反応が進行しないことから、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を及ぼすことを明らかにしている。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ることを示している。さらに、触媒的不斉反応への展開を計り、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  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結果、 $\text{CuOTf}$  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チオ選択性が得られることを明らかにしている。さらに本論文では、重水素化実験などにより触媒サイクルを含む反応機構の解明も行い、グリシン誘導体の  $\alpha$  プロトンのエナミンの  $\beta$  炭素への移動など、反応進行のための鍵段階の詳細を明らかにしている。

第三章では、第二章で開発した反応系が直接的三成分 Mannich 反応へと展開可能であることを明らかにしている。すなわち、ルイス酸として  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  および MS 4A 存在下、アルデヒド、ジアリルアミンおよびグリシン誘導体を反応させたところ、目的とする Mannich 反応が円滑に進行し、 $\alpha, \beta$ -ジアミノエステル誘導体が高収率をもって得られることを見出している。エノール化し得るアルデヒドを基質とし、かつエステルを求核剤とする Mannich 反応が温和な条件下進行した点は極めて興味深

い。また、エナミンの反応では原理的に用いることができなかつた芳香族アルデヒドも本反応には適用可能であることを明らかにし、反応の一般性が拡張できることも示している。

以上、本論文は、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、新反応の開発を通じて各種アミノ酸誘導体の効率的な新規合成法の開発において顕著な成果を挙げており、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。