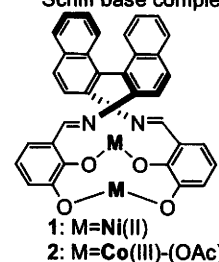


非天然型アミノ酸は医薬品や生理活性化合物の設計のために有用な合成素子である。しかし、四置換不斉炭素中心を有するアミノ酸の触媒的不斉合成法は限られている。陳志華は博士課程では、独自の手法による非天然アミノ酸（四置換不斉炭素中心を有する α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、 α,β -ジアミノ酸）の合成法の確立と応用に取り込んできた。陳志華の研究を以下にまとめる：

【触媒設計】 陳志華は触媒中に 2 つの金属を組み込むことで、2 点相互作用によって求核剤と求電子剤との位置関係を精密に制御するというコンセプトに基づき、独自触媒の設計と開発に着手した。そして、触媒のジアミン部の配座や両金属間の位置関係を分子モデルにより検討し、選択性や反応性との相関関係を実験により検証した結果：ピナフチルジアミン型 Schiff 塩基二核配位子が有効であることを見いだした。最終的に空気中でも安定な新規ホモ二核 Ni_2 触媒 **1** と Co_2 触媒 **2** を開発した (Fig 1)。種々の検討で、陳志華は市販の化合物から二工程で、カラム、結晶化などの精製を必要としない触媒調製法を確立した。またホモ二核 Schiff 塩基触媒は従来型のサレン触媒と異なる性質をもち、様々な反応で高い有用性を示したため、 Ni_2 触媒は 2009 年夏から和光純薬より市販化された。

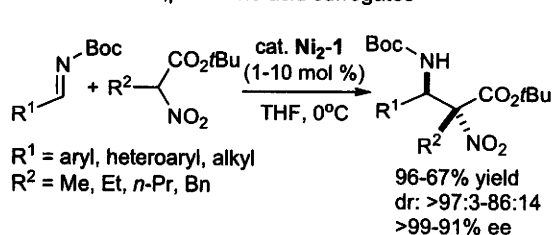
Fig 1 Structures of bimetallic Schiff base complexes



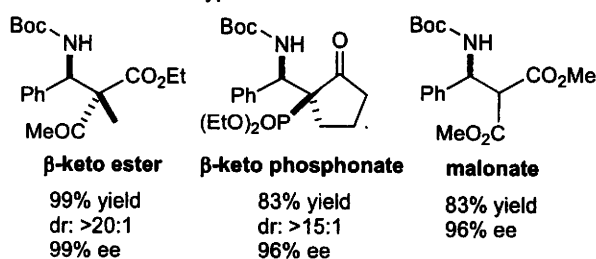
【結果 1】 ホモ二核 Ni_2 -Schiff 塩基触媒を用いた 4 置換不斉炭素中心を有する α,β -ジアミノ酸前駆体及び β -アミノ酸前駆体の合成

四置換不斉炭素中心を有する α,β -ジアミノ酸に関しては、陳志華が研究開始当時、唯一 Jørgensen らにより報告例があるものの、一般性の高い手法とは言えなかった。陳志華はホモ二核 Ni_2 触媒を用いることで、 α -置換ニトロ酢酸エステルを求核剤とする不斉マンニッヒ型反応による α 位に 4 置換不斉炭素中心を有する α,β -ジアミノ酸の合成法を確立した (Scheme 1)。Ni を一つだけ含む従来型のサレン触媒では低い選択性と反応性しか得られず、新規ホモ二核 Ni Schiff 塩基触媒における、配位環境の異なる Ni 同士の特異的な協奏効果が重要であることが示唆された。また、 Ni_2 触媒は β -ケトエステル、 β -ケトホスホネート、マロネートにも適用可能で、対応する四置換不斉炭素中心を有する β -アミノ酸の前駆体を与えた (Scheme 2)。

Scheme 1 Asymmetric synthesis of α -tetrasubstituted anti- α,β -diamino acid surrogates



Scheme 2 Mannich-type reactions of other donors

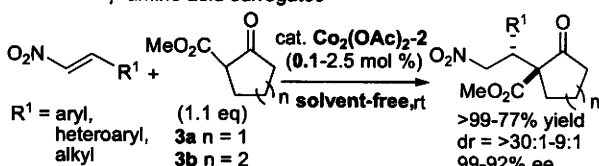


【結果 2】 ホモ二核 Co₂-Schiff 塩基触媒を用いた 4 置換不斉炭素中心を有する γ -アミノ酸前駆体の合成及び β -ケトエステルのアルキノンへの不斉 1,4 付加

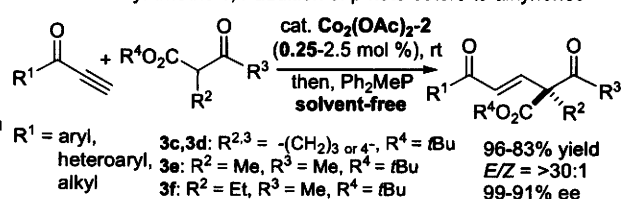
次に、陳志華は他の金属や他の反応へと私のコンセプトを拡大することを目指した。種々条件検討の結果：ホモ二核 Co₂ 触媒を用いることで、従来にない温和な条件下（室温、solvent-free、空気存在下）、 β -ケトエステルのニトロアルケンへの不斉 1,4 付加に成功し、四置換不斉炭素中心を有する γ -アミノ酸前駆体の合成を達成した (Scheme 3)。この反応において、Co 触媒は再利用が可能で、触媒量は 0.1 mol % まで低減できる。また、アトムエコノミーは 98% に達し、非常に実用性の高い反応と言える。単核の Co Schiff 塩基触媒では選択性が低いことから二核 Co の重要性が同様に示唆された。また触媒の速度論実験と線形効果実験から、ホモ二核 Schiff 塩基触媒は従来型のサレン触媒と異なる性質を示した。

さらに、陳志華は次の基質としてアルキノンに注目した。アルキノンの反応性は高く、強い求核剤を用いた場合は生成物の制御が困難である。陳志華は Co エノラートの温和な求核力を活かし、極めて温和な条件下 β -ケトエステルのアルキノンへの 1,4 付加にも成功した (Scheme 4)。

Scheme 3 Asymmetric synthesis of α -tetrasubstituted γ -amino acid surrogates



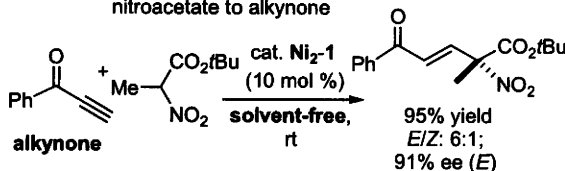
Scheme 4 Asymmetric 1,4-addition of β -keto esters to alkynes



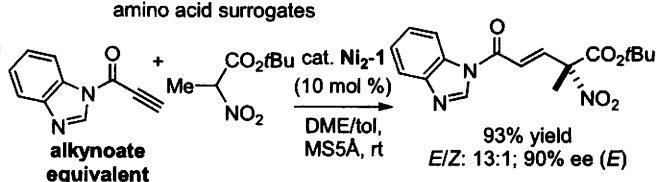
【結果 3】 ホモ二核 Ni₂-Schiff 塩基触媒を用いた変換可能な α, α -二置換アミノ酸前駆体の合成

α, α -二置換アミノ酸は (-)-sphingofungin F、kaitocephalin、(-)-manzacidin c など様々な生理活性物質に多く存在する骨格である。陳志華はまずホモ二核 Ni 触媒を用いることで、極めて温和な条件下で α -置換ニトロ酢酸エステルとアルキノンへの 1,4 付加に成功した (Scheme 5)。また、ホモ二核 Ni 触媒を用いることで、室温条件下で α -置換ニトロ酢酸エステルと propynoylbenzimidazole の 1,4 付加を達成し、変換可能な官能基をもった α, α -二置換アミノ酸前駆体が得られた (Scheme 6)。さらに得られた変換可能な α, α -二置換アミノ酸前駆体のイミダゾル部位はエステル等価体として、温和な条件下でエステル、アミドへの変換に成功した (Scheme 7)。

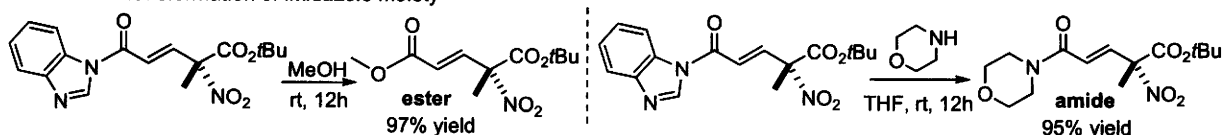
Scheme 5 Asymmetric conjugate addition of α -methyl nitroacetate to alkyne



Scheme 6 Asymmetric synthesis of convertible α, α -disubstituted amino acid surrogates



Scheme 7 Transformation of imidazole moiety



以上の結果は創薬化学研究及び有機合成化学に対し重要な貢献をすると考え、博士（薬学）に十分相当する研究成果と判断した。