

酸化のカップリング反応によるアミノ酸誘導体の合成法・変換法の開発

辻, 汰朗

<https://hdl.handle.net/2324/7182410>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	辻 汰朗
論文名	酸化的カップリング反応によるアミノ酸誘導体の合成法・変換法の開発
論文調査委員	主査 九州大学 教授 平井 剛 副査 九州大学 教授 丹羽 節 副査 九州大学 准教授 谷口 陽祐 副査 九州大学 准教授 麻生 真理子

論文審査の結果の要旨

辻汰朗氏は、アミノ酸誘導体のケミカルスペース拡張および効率的な化学修飾法の開発を目的とし、酸化的カップリング反応によるアミノ酸誘導体の合成法・変換法の開発研究を行なった。

①立体混雑な α -第三級アミンを用いた脱アミノ変換反応のための触媒的ジアゼン合成の開発：脂肪族アミンは、タンパク質やアルカロイドといった生体内や天然に広く存在する重要な化合物の一つである。しかし、脂肪族アミンの C-N 結合活性化に伴う新たな官能基変換は、アルキルハライドやカルボン酸などに比べて、未だ発展途上の分野である。近年、多くの研究者がこの課題に挑み、Katritzky salts やイミンとして基質を事前活性化する手法や、anomeric amide を活性化剤として活用する手法などを開発し、脂肪族アミンの先駆的な変換反応を達成している。しかしながら、これらの手法は脂肪族アミンの事前活性化が不可避であること、他、化学量論量以上の入手困難な活性化剤の使用が必要であること、立体混雑な α -第三級アミンには適用できないことなどの課題が残されていた。

これらの課題を克服する方法として、辻氏はジアゼンに着目した。本化合物は、加熱や光により分子状窒素の放出を伴いながらアルキルラジカルを生成することが可能であり、ポリマー合成のラジカル開始剤などに汎用されている。一般的に、ジアゼンはケトンとヒドラジンを原料とし、数工程を経て合成される。一方、脂肪族アミンより直接合成する手法は限られており、大別すると iodine pentafluoride を酸化剤として用いる手法や、sulfamide、urea といった化合物を経由する手法に分類できる。しかしながら、これらの手法は、化学量論量以上の入手困難な活性化剤の使用、多段階合成といった課題が残されていた。それに対し辻氏は、レドックス活性のある金属触媒を用いることで、高度な立体障害を克服できると想定し、銅触媒と酸化剤の適切な組み合わせが α -第三級アミンの直接的ジアゼン合成を可能にすると考え、反応条件の最適化を行った。

種々の条件検討の結果、一価の酢酸銅存在下において、酸化剤として 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH)、塩基として 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU)を用いた際に、良好な収率でジアゼンの合成に成功した。本条件は室温 1 分で目的物が高収率で得られる迅速な反応であり、様々な官能基が共存可能であった。例えば、エステルやアミド、Weinreb amide といったカルボニル基や、シアノ基、スルホニル基などを有する様々なジアゼンが高収率で合成可能であった。続いて合成したジアゼンを基質として用いた種々の脱アミノ変換反応を検討し、2 ステップ以内で脂肪族アミンの C-N 結合を C-X、C-O、C-H、C-S、C-Se、C-C(sp³, sp², sp)に変換可能であることを見出した。特に 1 ステップで、C-N 結合を C-Br 結合や C-Cl 結合に変換でき、立体混雑な α -第三級アミンに対して直接アミノ基を変換する方法として既存法とは一線を画すものである。

②アミノ酸誘導体の不斉的脱水素型クロスカップリング反応の開発： α -アミノ酸はペプチドやタンパク質の重要な構成素子であり、非天然 α -アミノ酸を導入することで構造の安定化や脂溶性の増加などの性質を付与した中分子薬が近年注目されている。非天然 α -アミノ酸の合成法として、前駆体であるアズラクトンや Schiff 塩基を用いる手法が汎用されている。今日に至るまで様々な官能基化が達成されており、これらのアミノ酸誘導体の α 位で多様な求電子剤や求核剤、ラジカル剤と反応させる手法が報告されている。しかしながら、これらの手法は、アミノ酸を一度アズラクトンや Schiff 塩基などに事前活性化する必要があり、多段

階合成を必要とする。さらに、 α -アミノ酸の α 位で求核剤やラジカル剤とエナンチオ選択的に反応させる例は限られている。そのため、基質の事前活性化を必要としない、無保護アミノ酸を基質に用いる α 位不斉官能基化反応は依然として未発達の領域である。

このような背景の下、辻氏は窒素上無保護アミノ酸エステル α 位で求核剤やラジカル剤を反応させる手法の開発を目的とした。合成戦略として、系中でアミノ酸のアミンと交換可能な求電子部位を持ち、かつアミノ酸の α 位の活性化を容易にするため、共役可能な芳香環を導入した有機触媒の探索を行った。種々の条件検討の結果、一価の酢酸銅存在下において、窒素上無保護アミノ酸エステル α 位に求核剤としてインドールを導入可能であることを見出した。しかし、有機触媒非存在下においても目的の反応が進行し、かつ窒素上無保護イミンの存在が確認されたことから、当初想定していた有機触媒による活性化機構ではなく、窒素上無保護イミンを経由する機構で反応が進行していると想定した。今後の展望として、辻氏はキラルBrønsted酸触媒による窒素上無保護イミンの活性化によりエナンチオ選択的に α,α -ジ置換 α -アミノ酸の合成を達成できると考えている。

最終試験において、辻氏はこれらの研究に関する発表・質疑応答を行い、十分な回答が得られた。以上のように、辻氏は博士論文にふさわしい研究結果を十分に得ており、本審査における発表・質疑・応答も博士の学位を授与するに十分なものであったため、博士（創薬科学）の学位に値すると認める。