

プロリンを触媒としたグリシンSchiff塩基のアルドール縮合反応による α, β -不飽和アミノ酸の合成と環状骨格を利用した α, β -連続4置換炭素含有アミノ酸の不斉合成法の研究

澤村, 淳

<https://hdl.handle.net/2324/7363735>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名 : 澤村 淳

論文題名 : プロリンを触媒としたグリシン Schiff 塩基のアルドール縮合反応による
 α,β -不飽和アミノ酸の合成と環状骨格を利用した α,β -連続 4 置換炭素含有
 アミノ酸の不斉合成法の研究

区 分 : 甲

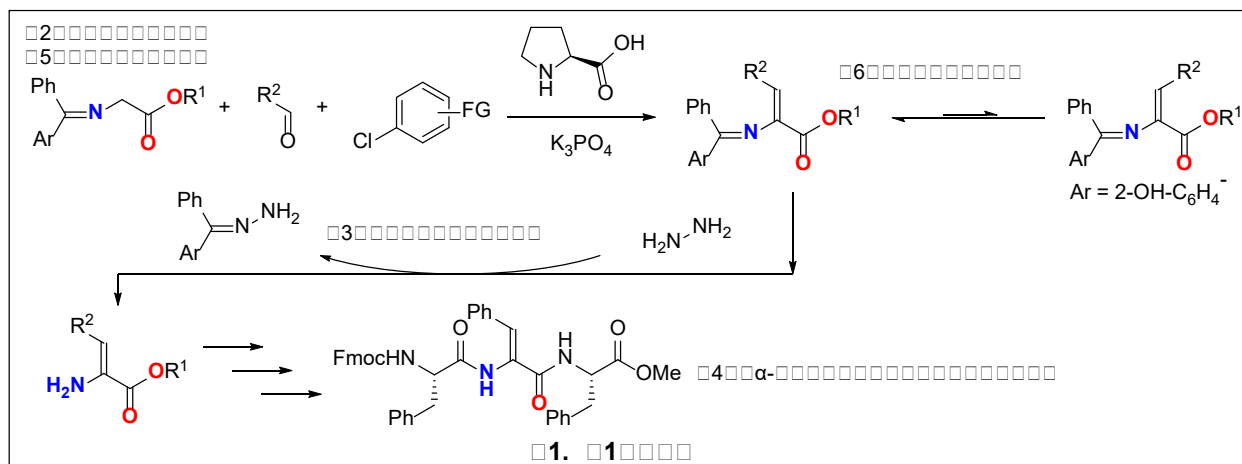
論 文 内 容 の 要 旨

(第 1 部) α,β -不飽和アミノ酸は生物活性天然物に多く見られる非天然アミノ酸の 1 種であり、ペプチド中で β -ターン構造や 3_{10} -ヘリックス構造などの 2 次構造形成に寄与することが知られている。また α,β -不飽和アミノ酸を含むペプチドは酵素分解に対する耐性が向上することから、ペプチドデザインにおいて有用なビルディングブロックである。 α,β -不飽和アミノ酸の合成方法は数多く開発されているが、その中でも容易に入手可能なグリシン等価体とカルボニル化合物のアルドール縮合反応は最も直接的かつ環境調和的な反応として有用である。修士課程までの研究で、著者はグリシン Schiff 塩基のアルドール縮合反応がプロリンによって効率的に触媒されることを見出していた。

(図 1) 本博士論文第 1 部の第 2 章と第 5 章ではグリシン Schiff 塩基のアルドール縮合反応の基質一般性の拡張と、官能基評価キットを適用することによる官能基許容性の調査を実施した。そして本アルドール縮合反応が幅広い基質適用範囲と官能基許容性を有することを明らかにした。

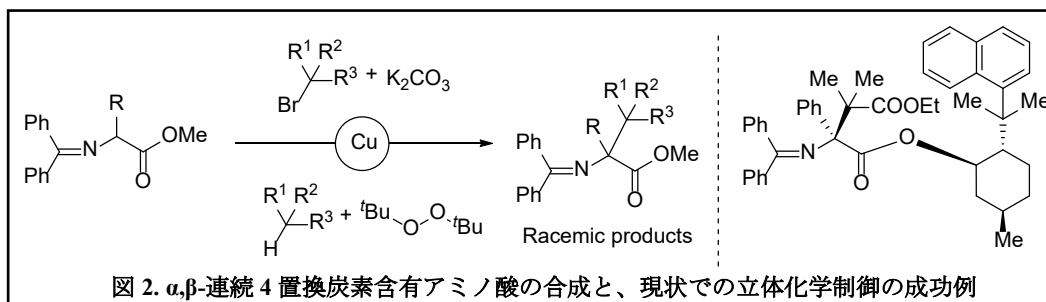
第 3 章ではアルドール縮合生成物のエステルをかき高くすることで、イミン交換反応の収率が向上することを見出し、従来法では合成困難なビルディングブロックである α -エナミノエステルの効率的な合成法を確立した。第 4 章では脱イミン化に続くペプチド化を検討し、 α,β -不飽和アミノ酸残基を含むジペプチド及びトリペプチドの合成を達成した。

第 6 章では E 体のアルドール縮合生成物が異性化することで Z 体が優先的に生成する機構について調査した。まず DFT 計算で E 体と Z 体の熱力学的安定性を比較したところ、Z 体が熱力学的に安定であるという知見が得られた。次にアルドール縮合反応で使用しているリン酸カリウムが E 体から Z 体への異性化を促進することを明らかにした。そしてこれまでの知見を基にした想定異性化機構を提案した。この想定反応機構は室温で進行することが DFT 計算によって示唆されており、塩基性条件



で進行しやすいことや OH 基を有する Schiff 塩基でのみ進行するという実験事実と矛盾しない。

(第2部) アミノ酸誘導体のアルキル化反応は、非天然アミノ酸の合成方法として極めて有用であり、不斉相間移動触媒を用いたアルキル化反応が実用化されている。その一方で不斉相間移動触媒を用いたアルキル化反応は立体障害に弱く、立体的に小さなアルキル基しか導入できない点が課題となっていた。当研究室ではラジカル反応を利用した非天然アミノ酸の合成に精力的に取り組んでおり、従来の相間移動触媒系では合成困難な α,β -連続4置換炭素含有アミノ酸の合成を可能としてきた。その一方で反応点の立体化学の制御が極めて困難であり、メントール誘導体を不斉補助基にした立体制御が唯一の成功例となっている (図2)。



著者はこれまでの研究で使用してきたアミノ酸 Schiff 塩基に環構造を導入することで、 α 位の立体化学を制御する新たな手法を開発できると考えた。そしてアミノ酸 Schiff 塩基と、医薬分子に多く見られる 1,4-ベンゾジアゼピノン骨格の類似性に着目するに至った。1,4-ベンゾジアゼピノン骨格は不斉記憶型の反応が可能であることが報告されている。そこでこの不斉記憶の原理をラジカル反応へと拡張することで、 α,β -連続4置換炭素含有アミノ酸の新たな不斉合成法が開発できるのではないかと考え、研究に着手した。

各種検討の結果、1,4-ベンゾジアゼピノン骨格の1位アミド窒素原子に Boc 保護基を導入した基質で反応を行うことで、最大 29% ee の目的物を得ることに成功した(図3上)。また基礎データ収集のために、ベンジル化反応をモデルとして S_N2 反応を検討した。その結果、従来の 1,4-ベンゾジアゼピノン骨格の不斉記憶型反応で使用されてきた塩基よりも温和な塩基でベンジル化反応が可能であった。またベンジル化生成物は 88% ee であった (図3下)。

ee の低下が何に起因するかを確かめるために、エノラート形成反応およびベンジル化反応の経時的なクエンチ実験を実施した。その結果、エノラート中間体がラセミ化するよりも早い時間でベンジル化生成物の ee が低下していた。この結果から、ベンジル化反応における ee の低下は、エノラート中間体が反応する際の面選択性が低いことに起因していると結論した。

