HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	二酸化炭素を一炭素源として用いたα-アミノ酸の新規合成法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	菅原, 真純
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12276号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62147
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masumi_Sugawara_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏名　菅原　真純

学 位 論 文 題 名

二酸化炭素を一炭素源として用いたα-アミノ酸の新規合成法の開発

α-アミノ酸はタンパク質やペプチドの構成単位であるとともに、キラル触媒や生物活性天然物の合成中間体として用いられている重要な化合物である。天然型α-アミノ酸が主に発酵法で大量生産されているのに対し、非天然型α-アミノ酸は主に化学合成によって得られ、その合成法も多岐に渡る。非天然型α-アミノ酸を自在に合成できることは、キラル触媒や天然物アナログを自在にチューニングできることに繋がるため合成的価値が高い。また、非天然型α-アミノ酸が組み込まれたペプチドは天然型α-アミノ酸由来のものとは異なる生物活性を示すことが期待されるため、α-アミノ酸の新規合成法の開発は低分子化学と高分子化学のどちらにも有益であると考えられる。

一方、二酸化炭素 (CO_2)は化学的に非常に安定であり反応性に乏しいものの、地球上に豊富に存在し、安価で毒性が低く取り扱いが容易である。この性質から、CO_2 は有機合成化学において理想的な一炭素源であり、CO_2 の固定化反応に関する研究が近年積極的に行われている。したがって、CO_2 を用いてα-アミノ酸を効率的に合成できれば非常に魅力的な反応になると考えられる。

今回筆者は、CO_2 を用いたα-アミノ酸の新規合成法を開発するべく、フッ化物試薬を用いたα-アミノスズおよびα-アミノシランのカルボキシル化を検討した。その結果、α-アミノスズを用いたα-アミノ酸の合成法および不斉合成法を見出し、続いてα-アミノシランを用いたα-アミノ酸の触媒的不斉合成法を開発した。さらに、アンモニウムイリドを中間体とするカルボキシル化を検討し、それまでのカルボキシル化では得られなかった、側鎖にアルキル基を有するα-アミノ酸の合成法を見出した。

第一章：α-アミノスズとフッ化物イオンを用いたカルボキシル化反応

N-Boc-α-アミドスズに対し CO_2 雰囲気下、CsF を反応させたところカルボキシル化が進行し、対応するα-アミノ酸誘導体が得られることを見出した。この際、カルボキシル化体の収率は窒素原子α位の芳香環の電子密度に大きく影響を受けた。すなわち、電子豊富な芳香環を有する基質では反応の進行が遅く、原料が回収された。一方、電子不足な芳香環を有する基質では原料が消失したものの、プロトン化がカルボキシル化と競合した。そこで、Hammett プロットを作成するとともにラジカルトラップ剤を用いた実験、および重水素実験を行い、その結果から本カルボキシル化は窒素原子α位に負電荷が形成されて進行する反応であることがわかった。したがって、電子豊富な芳香環を有する基質の場合には、窒素原子α位の負電荷が安定化されにくいために原料が回収され、電子不足な芳香環を有する基質の場合には、負電荷がより安定化されるためにカルボキシル化が進行しにくく、プロトン化体が多く生成したと考えられる。

また、光学活性な *N*-スルホニル-α-アミドスズを用いた場合にはカルボキシル化の前後で基質の立体が保持され（立体選択的カルボキシル化）、光学活性なα-アミノ酸誘導体を得ることができた。この場合の立体保持率もまた芳香環の電子密度の影響を受けた。すなわち、電子豊富な芳香環を有する基質の場合には高い立体保持率でα-アミノ酸誘導体が得られ、電子不足な芳香環を有する基質の場合は、立体

保持率が低下した。本反応では、高配位フルオロスタナート中間体からカルボキシル化が進行したために、基質の立体が保持されたと考えられる。そのため、電子豊富な芳香環を有する基質の場合にはカルバニオンの生成が抑えられ、高配位フルオロスタナートからカルボキシル化が進行したために基質の立体が保持され、電子不足な芳香環を有する基質の場合はカルバニオンが生成しやすくなり、ラセミ化を経由したカルボキシル化が部分的に進行したために不斉収率が低下したと考えられる。

第二章：CO_2 を一炭素源として用いたα-アミノ酸の触媒的不斉合成

先の立体選択的カルボキシル化のさらなる展開として、1) 毒性の高いスズ(IV)試薬の回避、2) 触媒量の光学活性試薬による不斉合成が挙げられた。そこで筆者は、毒性の低いケイ素試薬に着目しα-アミノシランを中間体として用いたα-アミノ酸の触媒的不斉合成を計画した。すなわち、イミンへの触媒的不斉シリル化によって光学活性な *N*-スルホニル-α-アミドシランを合成し、続く立体選択的カルボキシル化がα-アミノスズの場合と同様に進行するならば、触媒量の光学活性試薬を用いたα-アミノ酸の不斉合成が可能になると考えた。まず、*N*-スルホニル-α-アミドシランを基質に用いたカルボキシル化を検討し、スズ試薬の毒性を回避しつつより温和な条件下で光学活性なα-アミノ酸誘導体が最高 86% ee で得られることを見出した。本カルボキシル化は電子豊富および電子不足な芳香環を有する基質を用いた場合においても問題なく進行し、α位にアルケニル基を有する基質からも対応するα-アミノ酸誘導体が高い立体保持率で得られた。また、基質の立体が保持される要因と考えられる中間体を ^{19}F-^{29}Si NMR を用いて観測し、本カルボキシル化は高配位フルオロシリカート中間体を経由していることがわかった。

次に、*N*-スルホニルイミンの不斉シリル化を検討したところ、一価銅触媒と二級ジアミン配位子存在下、イミンに $PhMe_2Si$-Bpin、および 2,6-xylenol を作用させることで、対応するα-アミノシランを最高 95% ee で得ることができた。また、グラムスケールでのシリル化、続く再結晶によって光学的に純粋なα-アミノシランが得られた。これら立体選択的なシリル化とカルボキシル化を組み合わせることで、CO_2 を一炭素源として用いたα-アミノ酸の触媒的不斉合成を達成した。

第三章：アンモニウムイリドのカルボキシル化を経由するα-アミノ酸のワンポット合成

α-アミノシランのカルボキシル化は窒素原子α位に芳香環またはアルケニル基を有する基質の場合に進行したものの、α位にアルキル基を有する基質からは進行しなかった。この結果から、カルボキシル化の進行にはα位の芳香環またはアルケニル基による負電荷の安定化が必要であることが示唆された。そこで、α位にアルキル基を有するα-アミノ酸をカルボキシル化によって合成するべく、アンモニウムイリドを中間体とする反応を計画した。すなわち、トリメチルシリルメチル基を有する第四級アンモニウム塩から発生したアンモニウムイリドが CO_2 と反応し、続くエステル化および 2,3-Stevens 転位が進行するならば、α位にアルキル基を有するα-アミノ酸が得られると予想した。

検討の結果、トリメチルシリルメチル基を有する第三級アミン、アリルハライド、CsF を CO_2 雰囲気下反応させたところ、三成分連結型の反応が進行し、目的のα-アミノ酸誘導体が最高 94%の収率で得られた。想定される中間体を別途調製して実施した検証実験により、本反応は第四級アンモニウム塩の形成、カルボキシル化、エステル化、2,3-Stevens 転位が順次進行する四工程のワンポット反応であることがわかった。本反応では、CsF が 1) シリル基の活性化、2) 2.3-Stevens 転位を進行させる塩基、という二つの役割を担っている。また、本反応はアリルハライドに代わりベンジルハライドを用いた場合にも進行し、1,2-Stevens 転位が進行したフェニルアラニン誘導体、または Sommelet-Hauser 転位が進行したアリールグリシン誘導体が得られた。