



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 菅原 真純

審査担当者	主 査	教 授	佐 藤 美 洋
	副 査	教 授	高 橋 保
	副 査	准教授	小笠原 正 道
	副 査	講 師	大 西 英 博

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

α -アミノ酸はタンパク質やペプチドの構成単位であり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が，学位申請者の菅原真純氏は，二酸化炭素（ CO_2 ）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に成功した．以下に菅原氏の研究業績を学位論文の項目に従って簡潔に記す．

（１） 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

菅原氏は，*N*-Boc- α -アミドスズに対し CO_2 雰囲気下、 CsF を反応させるとカルボキシル化が進行し，対応する α -アミノ酸誘導体が見出された．反応機構の詳細な検討により，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ることを見出した．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光学純度が高い割合で保持され，光学活性な α -アミノ酸誘導体が生成することも見出した．

（２） 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

上述（１）の立体選択的カルボキシル化反応の欠点である「毒性の高いスズ(IV)試薬」の使用を回避すべく，菅原氏はスズと同族であり且つ毒性の極めて低いケイ素に着目し， 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への展開を検討した．すなわち，光学活性な *N*-スルホニル- α -アミドシランを合成し，これを用いた立体選択的カルボキシル化反応が α -アミノスズの場合と同様に高い光学純度保持率で進行することを見出した．また，*N*-スルホニルイミンの新規不斉シリル化反応の開発にも成功し，一価銅触媒と二級ジアミン配位子存在下，イミンに $\text{PhMe}_2\text{Si}\cdot\text{Bpin}$ ，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 で得ることに成功し， CO_2 を用いたカルボキシル化と組み合わせることで， α -アミノ酸の触媒的不斉合成法へと展開した．

（３）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

上述（２）の 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では進行しなかった．この結果は，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．そこで菅原氏は、 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の開発を計画した．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考え検討を行う、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 雰囲気下反応させると、三成分連結型の反応が進行し α -アミノ酸誘導体が最高 94%の収率で得られることを見出した．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アルグリシン誘導体が得られた．

以上記した通り、菅原氏は二酸化炭素 (CO_2) 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に成功した．これらの成果は、非常に独創性が高く、またいずれも高いレベルの学術論文誌に発表されており、審査委員一同は菅原氏が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める．