

報告番号	甲 第 13387 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Hybrid Catalysis Enabling Transformations of Weakly Acidic Carbonyl Compounds**
(酸性度の低いカルボニル化合物の変換を可能とするハイブリッド触媒反応に関する研究)

氏 名 永戸 雄也

論 文 内 容 の 要 旨

Chapter 1. General Introduction

有機合成化学ではほとんどの場合、反応活性の高い官能基を起点として結合の切断と生成を行う。1,3-ジカルボニル化合物を基質とする場合には、二つのカルボニル基に挟まれた α -水素の pK_a が十分に低いため、脱プロトン化によるエノラートの発生と続く求電子剤との結合形成を円滑に進行させることが可能である。このようなエノラートを介する反応はカルボニル化合物の α -官能基化（あるいは α 位での結合形成）において汎用されているが、脱プロトン化が起点となるため、 pK_a の低い、いわゆる活性プロトンをもつ基質を利用する必要がある。言い換えれば、穏和な条件下利用できる基質は α -水素の pK_a の低い 1,3-ジカルボニル化合物等に限られ、 pK_a の高い基質では活性種の発生が困難であるため反応が進行しない。一方で、 pK_a の値を参照するとエノラートが十分発生し得る反応条件でも、脱プロトン化を担う化学種が失活することで、目的の反応を実現できない場合もある。エノラートを介するカルボニル化合物の変換反応は長く研究がなされているものの、依然として課題を残しているのが現状である。

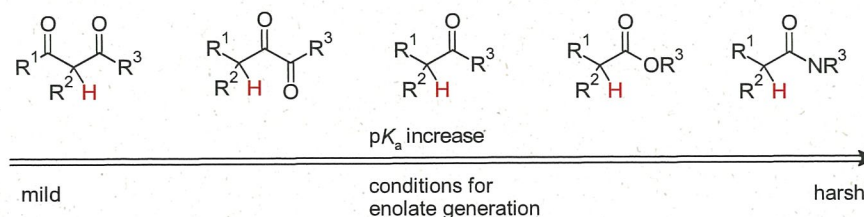


Figure1 Relationship between pK_a and conditions for deprotonation

本博士論文研究では α 水素の pK_a が高いカルボニル化合物を基質とした触媒反応の開発を目指した。基質とするカルボニル化合物には、エノラートの発生に強塩基の使用が必要とされる α -アミノ酸誘導体を選択した。協働触媒作用を有効に活用することで、 α 水素を効果的に活性化する手法を見出し、*N*-無保護アミノエステルの新規不斉触媒反応を開発した。また、1,2-ジカルボニル化合物である α -ケトエステルの官能基化は、その pK_a の値から十分に反応が進行すると予想されるものの、実際にはほとんど反応が進行しないケースを発見した。そこで、反応の非効率性を生み出している原因の考察をもとに、協働触媒作用による課題解決を試みた。

Chapter 2. Non-enzymatic Hybrid Catalysis for Stereoconversion of L-Amino Acid Derivatives

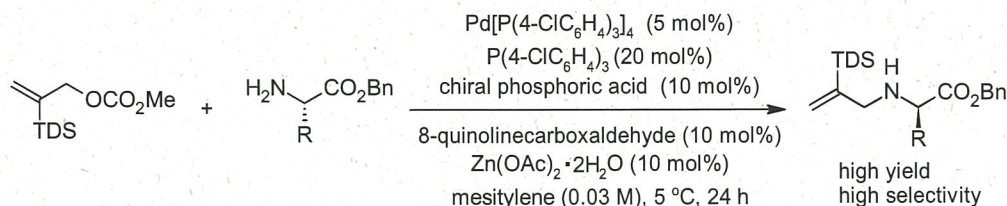
医薬や生化学の分野において、D 体のアミノ酸の機能が注目を集めている。例えば、D-アミノ酸をタンパク質の N 末端に導入すると、分解経路を担う N 末端認識酵素と反応しなくなるため、タンパク質の寿命が伸長する^{1a}。また、D-セリンは、NMDA 受容体の作動薬としての機能を持ち、D 体のアミノ酸のみで構成されたペプチドは、医薬をはじめ多岐にわたる応用が試みられている^{1b}。近年、D アミノ酸誘導体の機能発見と応用に関する研究が進むにつれて、その効率的不斉合成法に対する需要が高まっている。

生体内における D-アミノ酸の生成経路は、L-アミノ酸の異性化である²。異性化を触媒する酵素の一種であるアラニンラセマーゼは、補酵素であるピリドキサルリン酸 (PLP) によって活性化された L-アラニンを選択的に D-アラニンへ変換する。PLP は 4-ピリジンカルボキシルアルデヒド構造をもつ化合物であり、アミノ酸との Schiff 塩基形成によって α -プロトンの酸性度を向上させ、異性化を促す。この生体反応のように、天然に豊富に存在する L 体のアミノ酸を触媒的に異性化できれば、D アミノ酸の効率的供給法になり得る。

PLP の活性化機構を模倣した D アミノ酸合成法に関する研究がいくつかなされているが、既存法では、不斉補助基となるキラル分子が当量必要であることや、触媒的な異性化条件が見出されてはいるものの生成物の単離が困難であるといった課題が存在した³。一方、アミノ酸を基質とした動的速度論的光学分割もいくつか報告されているが、ほとんどの場合その立体選択性の発現を酵素触媒に依存しているため、L 体選択的な変換法に限られていた⁴。

本研究では、アミノ酸誘導体の効率的な触媒的ラセミ化反応と、分子触媒による速度論的光学分割を開発し、それらを組み合わせることでアミノ酸の触媒的立体反転を実現した。生

成物の立体化学を決定するキラル分子触媒については両エナンチオマーの入手が容易であるため、D 体を与える触媒を選択することで L 体から D-アミノ酸誘導体への高選択的な変換を実現した。なお、開発した反応では *N*-アリルアミノエステルを生成物とするが、導入したアリル基は鏡像異性体過剰率を損なうことなく除去可能であることも確認した。



Scheme 1 Catalytic stereoconversion of amino ester

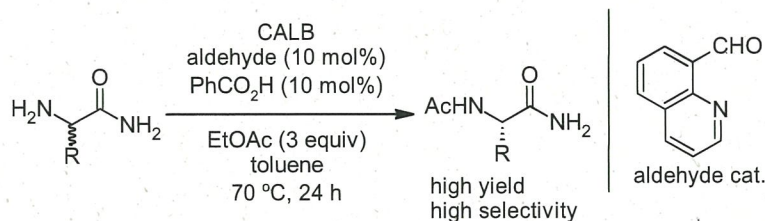
Chapter 3. Hybrid Catalysis of 8-Quinolinecarboxaldehyde and Brønsted Acid for Efficient Racemization of α -Amino Amides and Its Application for Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution

アミノアミドは、近年発展の著しいペプチド創薬の構成素子としての機能はもちろんのこと、低分子医薬品の原料としても機能するため、依然として効率的な新規合成法の開発が求められている。アミノアミド合成は、アミノ酸とアミンとの縮合反応により可能であり、アミノ酸のアミノ基の保護を必要としない縮合反応の開発も進んでいる⁵。一方、縮合反応によるアミノアミドの合成では、合成可能な分子骨格は原料のアミノ酸に依存するという制約が存在する。多様な骨格のアミノアミドを供給するためには、アミノアミド自体の官能基化や立体変換反応の開発が望ましい。すなわち、アミノアミドの α -C-H 活性化を起点とする分子変換法の開発が有効である。一方で、一般的なカルボニル化合物の α 水素の pK_a の傾向から、アミノアミドの α -C-H の pK_a は、アミノエステルよりも高いと推察される。そのため、エノラート生成を起点とする不斉触媒反応の実現は容易ではない。

先述したアミノエステルの異性化反応では、シッフ塩基のイミン窒素に加えて、エステルのカルボニル酸素およびアルデヒド触媒が有するキノリン窒素がルイス酸に多点配位することで α 水素を効果的に活性化していると推察した。基質をアミノエステルからアミノアミドへと変更すると、カルボニル酸素の塩基性が増大するため、同様の会合体の形成が有利になると予想される。そのため、アミノアミドの異性化には、本研究が開発した酸およびアルデヒドのハイブリッド触媒作用が有効であると考えた。実際に、適切な酸触媒と反応条件を選択することで、アミノアミドのラセミ化を効率的に進行させることに成功した。

アミノアミドのラセミ化が進行する反応条件をもとに、アミノアミドを基質とする動的な速度論的光学分割を開発した。アミノエステルの触媒的異性化反応では、キラルリン酸触媒による不斉 *N*-アリル化反応と組み合わせることで立体反転を実現したが、リン酸による立体制御には低温での反応実施が必須であるため、ラセミ化の促進に 70 °C 程度の加熱が必要なアミノアミドには不向きであった。一方で、比較的高温での不斉反応に適用可能な酵素触

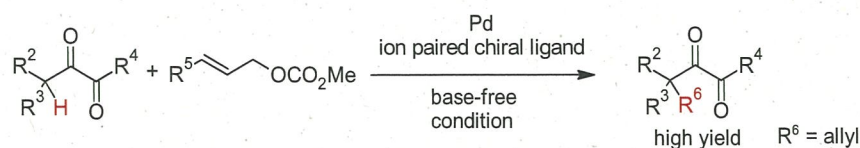
媒⁶を選択し、動的速度論的光学分割の実現を試みた。検討の結果、開発したアミノアミドのラセミ化は酵素触媒による不斉 *N*-アシル化反応と共存可能であり、最適化した反応条件下ラセミ体のアミノアミドが高立体選択的に光学活性な *L* 体の *N*-アシルアミノアミドへと変換されることを見出した。



Scheme 2 Dynamic kinetic resolution of amino amide

Chapter 4. Ion-Paired Ligands for Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation under Base-Free Condition

α -ケトエステルの α 水素の pK_a は、エノラートを介する触媒反応の基質として代表的な 1,3-ジカルボニル化合物よりも高い値を示す。例えば、カルボニル化合物の α -位官能基化として汎用される辻-Trost アリル化反応⁷において、1,3-ジカルボニル化合物のアリル化が塩基非存在下において効率的に進行するものの、同様の反応条件は α -ケトエステルには適用することができない。アリル炭酸メチルをアリル化剤とした場合には、Pd(0)錯体への酸化的付加に伴ってメトキシドイオンが発生し、これがカルボニルの α 水素を引き抜くことで反応が進行する。メタノールの pK_a (~29 in DMSO)を考慮すると、メトキシドイオンによって α -ケトエステルの脱プロトン化も十分進行するはずであるが、中間体であるカチオン性パラジウムの対イオンとなることで、メトキシドの塩基としての機能が低下していると考えられる。言い換えれば、メトキシドイオンをパラジウムから解離させることで、脱プロトン化が効率的に進行すれば、塩基非存在下での α -ケトエステルの辻-Trost アリル化反応が実現できるはずである。この仮説にもとづき、本研究では、パラジウムとの高い親和性を有するハロゲン化物イオンによってメトキシドイオンの解離を促す戦略により、標的反応の実現を目指した。実際に、臭化物イオンを対イオンとするイオン対型配位子を用いることで α -ケトエステルのアリル化反応をほぼ定量的に進行させることに成功した。



Scheme 3 α -Allylic alkylation of α -ketoester under base-free condition

【総括】

本研究では、 α 水素の pK_a が高いカルボニル化合物の触媒的分子変換の開発を行った。2 章および 3 章では、アミノ酸誘導体を基質として選択した。アミノ酸誘導体の α 水素の効果的な活性化法を見出し、速度論的光学分割と組み合わせることで、アミノエステルの触媒的異性化反応およびアミノアミドの動的速度論的光学分割を実現した。4 章では、塩基非存在下における α -ケトエステルのアリル化反応の開発を試みた。検討の結果、触媒であるパラジウムと親和性の高いハロゲン化物イオンが協働触媒として効果的に反応を加速することを確認し、ほぼ定量的に α -ケトエステルのアリル化を進行させることに成功した。

参考文献

1. a) A. E. Rabideau, B. L. Pentelute, *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 423; b) L. Zhao, W. Lu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *22*, 56.
2. M. E. Tanner, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 237.
3. K. Moozesh, S. M. So, J. Chin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9381.
4. a) A. E. Felton, G. Zhu, Z. D. Aron, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1916; b) V. Zimmermann, M. Beller, U. Kragl, *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 622.
5. R. M. Lanigan, V. Karaluka, M. Sabatini, P. Startkov, M. Badland, L. Boulton, T. D. Sheppard, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8846.
6. a) Y. K. Choi, Y. Kim, K. Han, J. Park, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9543; b) K. P. J. Gustafson, T. Gorbe, G. D. Gonzalo-Calvo, N. Yuan, C. L. Shreiber, A. Shchukarev, C.-W. Tai, I. Persson, X. Zou, J.-E. Backvall, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9174.
7. J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.

発表論文

1. Y. Nagato, M. Kiyokawa, Y. Ueki, J. Kikuchi, K. Ohmatsu, M. Terada, T. Ooi, *Asian. J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 561.
2. K. Ohmatsu, M. Kiyokawa, Y. Shirai, Y. Nagato, T. Ooi, *Heterocycles*. Accepted.
3. K. Ohmatsu, N. Matsuyama, Y. Nagato, T. Ooi, *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 1114.