

【目的】医薬品や生物活性物質合成に多用される非天然アミノ酸類の新規合成手法の開発は、より高活性な誘導体を合成可能とすることから、医薬化学上重要な研究テーマの1つである。しかし、従来の合成法では、目的物を得るために不要な副生成物を大量に生じる手法が利用されており、環境調和性や合成効率に改善の余地を残していた。

そこで本研究では、医薬品合成において重要な非天然アミノ酸類を効率的に合成可能とする新たな手法の開発を目指した。特に、生物活性向上において重要なトリフルオロメチル基や不斉四置換炭素を有する α -および β -非天然アミノ酸類を合成目標とし、その難易度の高さからこれまで利用されてこなかった無保護のケチミンを用いる新しい触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の創出によりそれらの実現を目指した。

【方法】本研究を実施するにあたり、無保護のケチミンを求電子剤として立体選択的な反応に利用した例は非常に限られており、未開拓の状態であった。そこで、無保護のケチミンを求電子剤とする反応について、種々の求核剤を用いてそれぞれの反応に適切な触媒の探索を行った。反応条件の最適化後、基質一般性の検討および生物活性物質の短工程合成への応用を行った。

【結果】種々条件検討の結果、 α -および β -四置換非天然無保護アミノ酸類それぞれについて、新規直接合成法を見出した。まず、 α -四置換非天然無保護アミノ酸類合成については3位モノ置換の新規BINOLリン酸触媒存在下で直接的触媒的不斉Friedel-Crafts型反応が円滑に進行した。また、 β -四置換非天然無保護アミノ酸類合成については、直接的触媒的不斉脱炭酸Mannich型反応がキラル銅触媒存在下で円滑に進行した。いずれの反応についても、種々の基質について目的の生成物を高い収率およびエナンチオ選択性で与え、生物活性物質の短工程合成への応用にも成功した。以上の研究結果は、無保護のケチミンを活用した今後の類似の反応開発において、有用な研究の指針となりうる重要な成果である。

α -および β -四置換非天然アミノ酸類の環境調和型新規合成手法

