

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：72801

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K18856

研究課題名(和文) 含フッ素 2-アミノ酸の触媒的不斉合成と機能評価

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Synthesis and Properties of Fluorinated β -Amino Acids

研究代表者

野田 秀俊 (NODA, Hidetoshi)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：40771738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年合成素子として需要の高まっている 2-アミノ酸類をターゲットとして本研究を展開した。具体的には β -アラニン等価体として設定した環状ヒドロキシルアミンを用いた触媒的不斉反応の開発に注力し、1) パラジウム触媒を用いた不斉アリル化反応、2) ケチミンへの不斉Mannich型反応が高選択的に進行することを見出した。得られた成績体はともにFmoc固相合成法へと容易に展開可能であり、 α/β -ハイブリッド型ペプチドを高収率で得ることができた。本研究成果で得られた β -アミノ酸類はほぼ全てが新規化合物であり、低分子医薬品・農薬等の関連分野におけるビルディングブロックとしても有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed at catalytic asymmetric synthesis of β -amino acids. Cyclic hydroxylamines were selected as a surrogate for β -alanine, and used as substrates in the catalytic reactions. Two new catalytic asymmetric transformations have been developed for the synthesis of the building block molecules. One is a Pd-catalyzed decarboxylative allylation, and the other an organocatalytic direct Mannich-type reaction to ketimines. Both transformations produced the corresponding products in highly stereoselective fashion, which were readily converted to β -amino acid derivatives otherwise difficult to access. Moreover, the products were easily implemented into the standard Fmoc-based solid phase peptide synthesis protocol, providing α/β -hybrid peptides. β -Amino acids obtained in this project would find a specific utility in broad chemical areas such as medicinal chemistry and agrochemistry.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉触媒 β -アミノ酸 ペプチド

1. 研究開始当初の背景

インスリンに代表されるペプチドホルモンは多様な生理活性の宝庫でありながら、生体内で容易に代謝分解されることから従来の創薬では脚光を浴びることがなかった。しかし近年のペプチドミメティクス手法の発達により、リード化合物として重要な位置を占めるに至っている。各種ペプチドミメティクス手法の中でも、Seebach, Gellman らによって導入された β -ペプチドは、その安定性と特徴的な2次構造を形成することから最も注目を集めている。また生体分子の機能発現に重要な、高次構造の制御にあたっては、高い疎水性と大きな双極子モーメントを有する含フッ素アミノ酸が重要な役割を担い、たった1つのフッ素の絶対配置の違いがペプチド鎖を異なる2次構造へと導くことも少なくない。これまでも数多くの非天然型アミノ酸の合成法が報告されているが、ペプチド化学者のニーズを満たす、1) Fmoc 保護されたアミノ酸類を、2) 光学的に純粋な形で供給可能な方法論は、現代有機合成化学の力量を以てしても極めて少なく、合成素子の入手容易性が分子設計を大きく制限しているのが現状である。

2. 研究の目的

上述の有用アミノ酸群を、触媒的不斉反応を用いて Fmoc 固相合成法に即座に適用可能な形で供給する。

3. 研究の方法

β -アラニン由来のエノラートを用いた α 位の官能基化が、多様な β^2 -アミノ酸合成に向けた最も直接的な方法論の一つである。このアプローチでは、必然的に α 位酸性度の低いカルボン酸誘導体が求核種前駆体となることから、触媒と基質のデザインが反応成功の鍵を握る。実際の検討に際しては、1) 触媒による円滑な反応活性種の形成、及び 2) 不斉反応後の生成物の多様な変換反応、を期待して容易に入手可能なデザイン型 β -アラニン様基質を用いて触媒反応の検討を行うこととした。

4. 研究成果

まずは上述の生成物の多様な変換反応と続く Fmoc 固相合成法への展開法を確立することとし、ラセミのイソキサゾリジン-5-オンを β -アミノ酸前駆体とした脱炭酸駆動型アリル化反応を検討した。市販のキラリン配位子を用いたパラジウム触媒系を用いることで高エナンチオ選択的にアリル化体を得ることができた。さらに生成物は期待通りに、これまで合成例の知られていない種々の β^2 -アミノ酸へと容易に誘導可能であった。加えて α -アミノ酸由来の α -ケト酸と縮合することで、Fmoc 保護された α/β^2 -ハイブリッド型ペプチドへと定量的に誘導可能であり、Fmoc 固相合成法の定法に従ってペプチド鎖中に導入することができた。

続いて β^2 -アミノ酸ライブラリーの構造多様性を拡充すべく、イソキサゾリジン-5-オ

ンをエノラート前駆体とした直接的反応の開発に着手した。様々な求電子剤に対して付加反応が進行することを現在までに見出しているが、特にイサチン由来のケチミンを用いた反応では、わずか1 mol%の触媒によって反応が定量的、かつ高立体的に進行することから、構造的にユニークなアミノ酸の合成法として魅力的な方法論になりうる。触媒的不斉反応の開発は過去数十年で長足の進歩を遂げ、これまで α -アミノ酸型のエノラートを用いた反応例は数多く知られている一方で、本結果のように β -アミノ酸型のエノラートを用いる例は少ない。特に本例は、2つの不斉点を高立体選択的に、同時に構築する世界初の例である。この触媒反応によって得られた生成物も上述の例と同様に、容易にペプチド鎖へと導入可能であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- (1) Li, Z.; Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. "Direct enolization chemistry of 7-azaindoline amides: A case study of bis(tetrahydrophosphole)-type ligands" *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3301–3305. 査読有り. (DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.073>)
- (2) Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. "Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Trifluoromethylated Carbinols: A Case Study of Tertiary Propargylic Alcohols" *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 599–612. 査読有り. (DOI: 10.1002/ajoc.201800013).
- (3) Yu, J.-S.; Noda, H.; Shibasaki, M. "Quaternary $\beta^{2,2}$ -Amino Acids: Catalytic Asymmetric Synthesis and Incorporation into Peptides by Fmoc-Based Solid Phase Peptide Synthesis" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 818–822. 査読有り. (DOI: 10.1002/anie.201711143)
- (4) Liu, Z.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. "Catalytic Oligopeptide Synthesis" *Org. Lett.* **2018**, *20*, 612–615. 査読有り. (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03735)
- (5) Brewitz, L.; Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. "Structural and Computational Investigations of Intramolecular N–H Interactions in α - and β -Fluorinated 7-Azaindoline Amides" *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 714–722. 査読有り. (DOI: 10.1002/ejoc.201701083)
- (6) Matsuzawa, A.; Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Addition of an α -CF₃ Amide to Arylglyoxal Hydrates" *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8304–8308. 査読有り. (DOI: 10.1021/acs.joc.7b01381)
- (7) Noda, H.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. "Direct N-acylation of

- sulfoximines with carboxylic acids catalyzed by the B₃NO₂ heterocycle” *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7447–7450. 査読有り. (DOI: 10.1039/C7CC03386A)
- (8) **Noda, H.**; Amemiya, F.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. “Catalytic Asymmetric Synthesis of CF₃-Substituted Tertiary Propargylic Alcohols via Direct Aldol Reaction of α-N₃ Amide” *Chem. Sci.* **2017**, 8, 3260–3269. 査読有り. (DOI: 10.1039/C7SC00330G)
- (9) **Noda, H.**; Furutachi, M.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N. “Unique Physicochemical and Catalytic Properties Dictated by the B₃NO₂ Ring System” *Nature Chemistry* **2017**, 9, 571–577. 査読有り. (DOI:10.1038/nchem.2708)
- [学会発表] (計 20 件)
- (1) 雨宮冬樹, **野田秀俊**, 熊谷直哉, 柴崎正勝, 直接的マンニッヒ型反応によるβ^{2,2}-アミノ酸の触媒的不斉合成, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
- (2) **野田秀俊**, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, B₃NO₂ ヘテロ環を触媒とする直接的アミド化反応の反応機構解析, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
- (3) Jin-Sheng Yu, **Hidetoshi Noda**, Masakatsu Shibasaki, β^{2,2}-アミノ酸の触媒的不斉合成と Fmoc 固相合成法によるペプチド鎖への導入, 日本薬学会第 138 年会 2018 年
- (4) 劉子建, **野田秀俊**, 柴崎正勝, 熊谷直哉, Catalytic Oligopeptide Synthesis, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
- (5) Christopher Opie, **野田秀俊**, 柴崎正勝, 熊谷直哉, ピリミジン型 DATB: 簡便合成が可能なアミド化触媒, 日本薬学会第 138 年会, 2018 年
- (6) **野田秀俊**, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 蛍光性 π 拡張型 C₄N₄ コア, 第 44 回有機典型元素化学討論会, 2017 年
- (7) Zijian Liu, **Hidetoshi Noda**, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai, Catalytic oligopeptide synthesis, 第 54 回ペプチド討論会, 2017 年
- (8) **野田秀俊**, 古館信, Zijian Liu, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 複核ホウ素ヘテロ環 DATB の化学: 直接的アミド化触媒への展開, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2017 年
- (9) 安達琢真, **野田秀俊**, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 山口浩靖, ホウ素含有複素環構造を有する有機分子触媒に対するモノクローナル抗体の作製, 第 66 回高分子討論会, 2017 年
- (10) 雨宮冬樹, **野田秀俊**, Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝, α-アジド-7-アザインドリンアミドを用いたアルキニルトリフルオロメチルケトンへのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発, 第 61 回日本薬学会関東支部大会, 2017 年
- (11) **Hidetoshi Noda**, Makoto Furutachi, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai, A B₃NO₂ Heterocyclic Catalyst for General Direct Amidation, 16th International Meeting on Boron Chemistry (IMEBORON XVI), 2017 年
- (12) **Hidetoshi Noda**, Makoto Furutachi, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai, DATB catalysis: efficient catalytic direct amidation promoted by the B₃NO₂ heterocycle, 18th Tetrahedron Symposium, 2017 年
- (13) **Hidetoshi Noda**, Fuyuki Amemiya, Karin Weidner, Naoya Kumagai, Masakatsu Shibasaki, Direct Catalytic Aldol Reaction of α-N₃ Amide for the Asymmetric Synthesis of CF₃-Substituted Tertiary Propargylic Alcohols, The 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS19), 2017 年
- (14) **野田秀俊**, 古館信, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 新規複核ホウ素ヘテロ環を触媒とする直接的アミド化反応の開発, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- (15) 雨宮冬樹, **野田秀俊**, Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝, α-アジド-7-アザインドリンアミドを用いたアルキニルトリフルオロメチルケトンへのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年
- (16) **野田秀俊**, 古館信, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 新規複核ホウ素ヘテロ環の設計, 合成, 及びアミド化触媒への展開, 第 43 回有機典型元素化学討論会, 2016 年
- (17) **野田秀俊**, 雨宮冬樹, Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝, アミドのダイレクト型アルドール反応を基軸とした含フッ素 3 級プロパルギルアルコールの触媒的不斉合成, 第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016 年
- (18) **Hidetoshi Noda**, Makoto Furutachi, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai, A MULTIBORON CATALYST FOR GENERAL DIRECT AMIDATION, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2016 年
- (19) **野田秀俊**, 古館信, 朝田康子, 柴崎正勝, 熊谷直哉, 新規複核ホウ素触媒を用いた直接的アミド化反応の開発, 第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2016 年
- (20) 雨宮冬樹, **野田秀俊**, Karin Weidner, 熊谷直哉, 柴崎正勝, α-アジド-7-アザインドリンアミドを用いたトリフルオロメチルケトンへのダイレクト型触媒的不斉アルドール反応の開発, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016 年

〔産業財産権〕

○出願状況（計4件）

名称：化合物、及び発光化合物

発明者：熊谷直哉，野田秀俊，朝田康子，柴崎正勝

権利者：微生物化学研究会

種類：特許

番号：2017-194077

出願年月日：2017年10月4日

国内外の別：国内

名称：触媒、アミド結合の形成法、及びアミド化合物の製造法

発明者：熊谷直哉，Christopher Opie，野田秀俊，柴崎正勝

権利者：微生物化学研究会

種類：特許

番号：2017-156990

出願年月日：2017年8月16日

国内外の別：国内

名称：触媒、アミド結合の形成法、及びアミド化合物の製造法

発明者：熊谷直哉，野田秀俊，古舘信，朝田康子，柴崎正勝

権利者：微生物化学研究会

種類：特許

番号：PCT/JP2016/084517

出願年月日：2016年11月21日

国内外の別：外国

名称：触媒、アミド結合の形成法、及びアミド化合物の製造法

発明者：熊谷直哉，野田秀俊，古舘信，朝田康子，柴崎正勝

権利者：微生物化学研究会

種類：特許

番号：105138422

出願年月日：2016年11月23日

国内外の別：外国

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 秀俊 (NODA, Hidetoshi)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：40771738