

令和 3 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06581

研究課題名（和文）無保護非天然アミノ酸類の直接合成を指向した新規環境調和型触媒反応の開発

研究課題名（英文）Development of New Environmentally Friendly Catalytic Reactions for the Direct Synthesis of Unprotected Unnatural Amino Acids

研究代表者

森本 浩之（Morimoto, Hiroyuki）

九州大学・薬学研究院・講師

研究者番号：20593867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、無保護の基質を用いる新たな戦略に基づき、幅広い無保護非天然アミノ酸類を直接合成可能とする新規環境調和型触媒反応の開発を行うことを目的とし、研究を行った。その結果、無保護ケチミンに対する種々の触媒的求核付加反応の開発に成功し、様々な無保護非天然アミノ酸類を直接合成可能な手法を確立した。また、原料である無保護ケチミンの新たな触媒的 direct 合成法を開発し、様々な官能基が共存可能で大量合成にも適用可能な手法を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、無保護のケチミンを用いることで、これまで常識であった保護基を使用せずに無保護のアミノ酸類が直接合成可能であることがわかった。これにより、廃棄物の副生が避けられない保護基の使用を回避して、より環境調和性の高い非天然アミノ酸類の合成法が実現可能であることを実証できた。また、無保護ケチミンの新たな触媒的 direct 合成法を開発することで、上記の無保護ケチミンを利用した無保護非天然アミノ酸類の合成手法の応用可能性を格段に向上できた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to develop novel environmentally benign catalytic reactions for the direct synthesis of a wide range of N-unprotected unnatural amino acids based on a new strategy using N-unprotected substrates. As a result, we succeeded in developing various catalytic nucleophilic addition reactions to N-unprotected ketimines and established a method for the direct synthesis of a wide range of N-unprotected unnatural amino acids. In addition, we have developed a new direct catalytic synthesis method for N-unprotected ketimines, which can be applied to large-scale synthesis and compatible with various functional groups.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 無保護イミン 四置換炭素 アミノ酸 不斉合成 触媒 グリーンケミストリー

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人類の健康を増進・維持する上で、医薬品は欠かすことのできない重要な機能性物質の1つである。この医薬品の開発において、環状ペプチドなどの中分子が新たな医薬品シーズとして注目されている。しかし、天然アミノ酸からなるペプチド類は酵素による加水分解を受けやすく、その機能を維持することが困難であった。よって、酵素による加水分解を受けにくく強固な三次元構造を構築可能な新規非天然アミノ酸類の化学合成法の開拓は、医薬化学上重要な研究課題である。

一方、研究代表者はこれまで、高い原子効率で炭素骨格を構築可能なプロトン移動型新規環境調和有機合成反応の開発に従事し、医薬品合成素子として有用なアミノ酸誘導体などの効率的合成を実現してきた。しかし、研究代表者の研究を含めほぼすべての合成例において、目的の結合形成反応を効率的に進行させるためには適切な保護基の利用が必須であり、さらなる修飾や誘導化などに用いられる窒素上無保護のアミノ酸類を得るためには脱保護工程によって保護基を取り除く必要があった。しかし、この過程において不要な反応工程や廃棄物を生じることから、環境調和性や合成効率の面で改善の余地を残していた。

上記の問題を解決し、真に力量のある手法を提供するためには、窒素上無保護のイミンを用いて、生成物中のアミノ基が無保護の状態直接供給されることが望ましい。しかし、保護基による反応性・選択性の制御ができず、原料や生成物の副反応や触媒の失活などが生じうるため、既存の保護基を用いた合成手法と比べて合成難度は格段に上昇する。実際、窒素上無保護のイミンを用いた反応は、保護基を用いた反応(約3万反応)の1.5%(約400反応)しか報告がなく、環境調和型反応への応用はほぼ未開拓であった。

このような背景のもと、研究代表者は窒素上無保護のイミンを用いた新規反応の開拓に取り組み、窒素上無保護の非天然アミノ酸類が直接合成可能であることを以前に報告していた。しかし、その適用範囲は非常に反応性の高い無保護イミンに限定されており、幅広い非天然アミノ酸類の合成は困難であった。また、既存の触媒では必ずしも高い反応性や選択性が得られない場合があり、さらなる改善が必要であった。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、研究代表者が見出した無保護の基質を用いる新たな戦略に基づき、幅広い無保護非天然アミノ酸類を直接合成可能とする新規環境調和型触媒反応の開発を行うことを目的とした。本研究により、従来必要であった保護・脱保護工程を省いて短工程化と廃棄物の低減化を実現するとともに、得られた無保護の非天然アミノ酸類を活用した化合物ライブラリ構築および生物活性物質の短工程合成を実施することで、創薬化学における本手法の有用性を実証することを目標とした。

3. 研究の方法

本研究では以下の研究を行い、医薬化学上有用な無保護非天然アミノ酸類を効率的に合成可能とすることとした。①幅広い無保護アミノ酸類の環境調和型新規合成法の開発、②基質の活性化に適した新規触媒の開発、③化合物ライブラリ構築と生物活性物質の短工程合成への応用。各実験計画の詳細は下記の通りである。

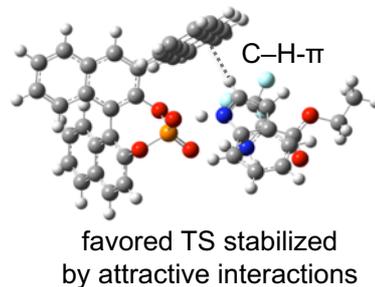
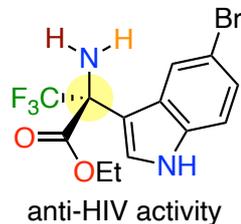
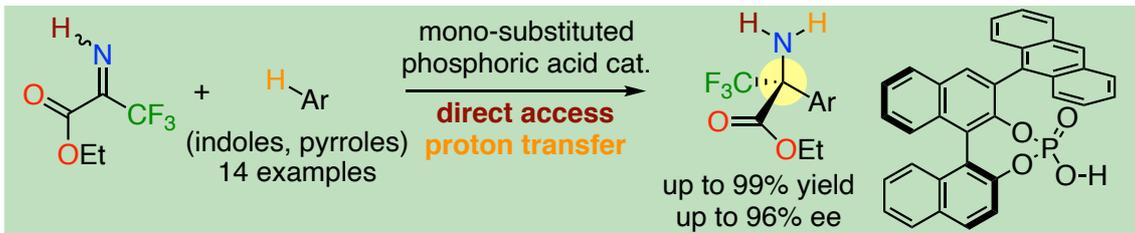
①幅広い無保護アミノ酸類の新規合成法の開発：非天然無保護アミノ酸類合成法の拡大を目指す。特に、医薬品シーズとして重要な光学活性非天然 α 、 β 、 γ -アミノ酸類の合成を指向し、様々な環境調和型触媒合成法を駆使して幅広い無保護非天然アミノ酸類の合成を目指す。

②基質の活性化に適した新規触媒の開発：①と並行して、基質の活性化に適した新規触媒の開発を行う。特に、現在までの知見を活用し、酸触媒による活性化部位と求核剤の認識部位を合わせもつ新規触媒を開発し、反応性の低い基質への反応が円滑かつ高立体選択的に進行する条件を見出す。

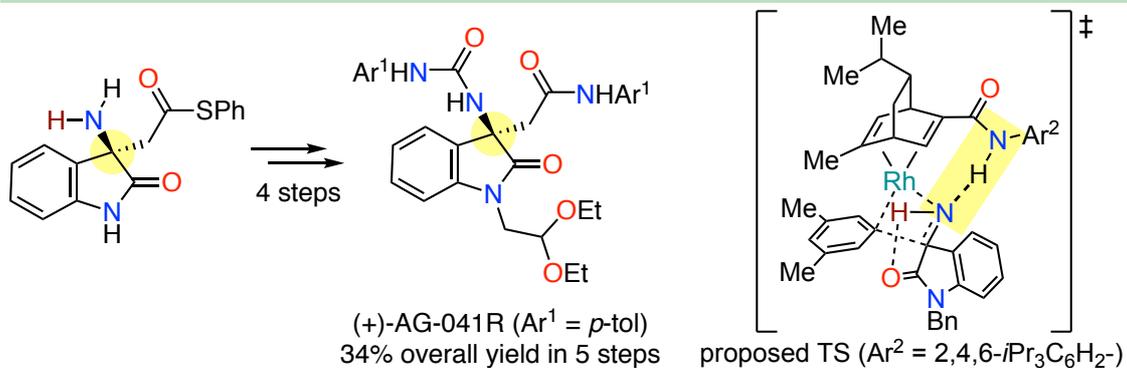
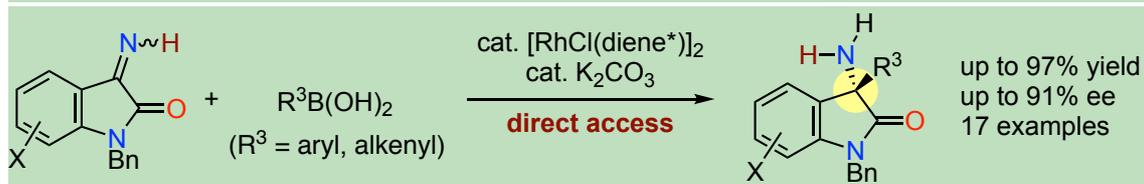
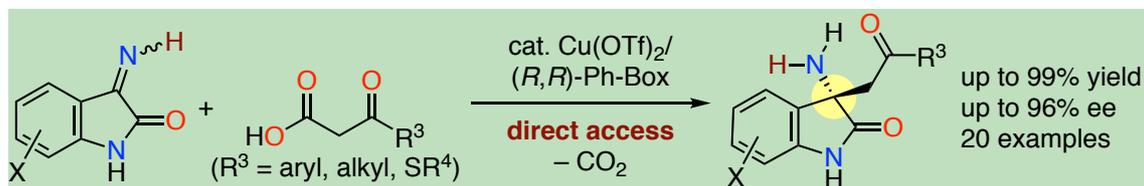
③化合物ライブラリ構築と生物活性物質の短工程合成への応用：①、②で開発した手法を活用し、化合物ライブラリ構築および生物活性物質の短工程合成を行う。また、従来の触媒的手法では多段階が必要だった化合物を短工程にて合成可能とする。

4. 研究成果

上記の方針に基づき研究を遂行した結果、以下の成果が得られた。まず、無保護 α -ケチミノエステルに対する直接的触媒的不斉Friedel-Crafts型反応の開発に成功し、抗HIV活性を有する四置換炭素含有アミノ酸誘導体の直接合成を実現した(次頁図)。本反応では、従来用いられてきた対称型の触媒とは異なり、非対称型の新規触媒を用いることが高い選択性を実現する上で重要であり、その選択性の起源を反応機構解析およびDFT計算により明らかにした。

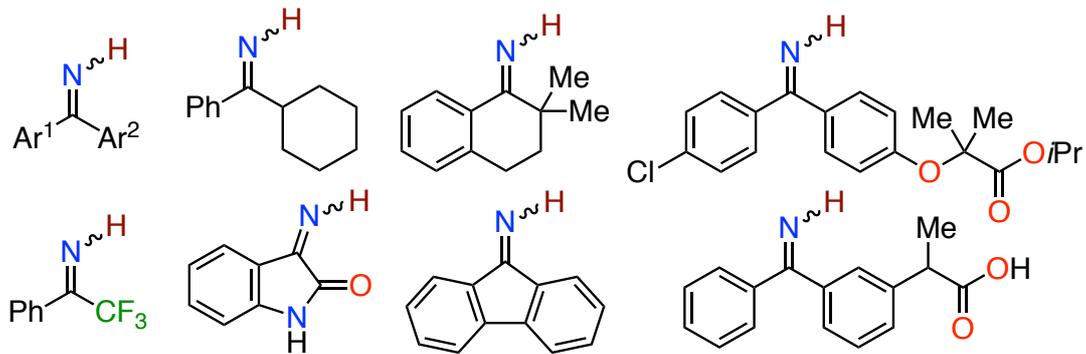
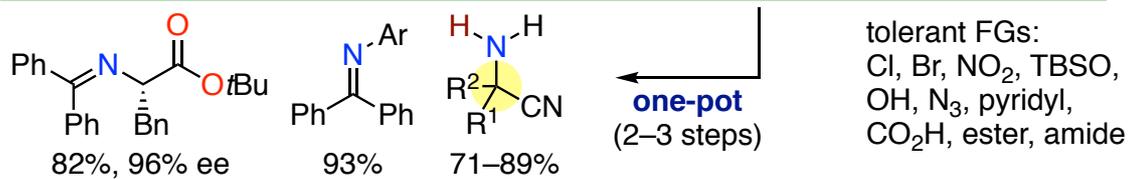
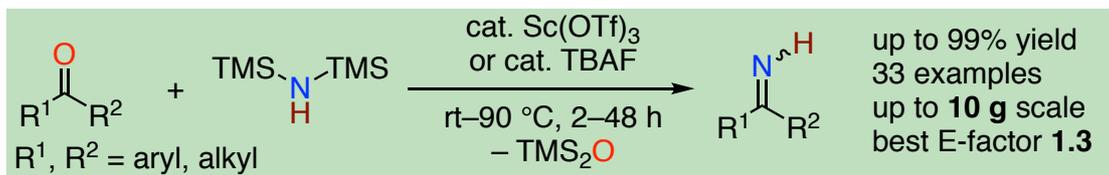


また、イサチン由来の無保護ケチミンに対する脱炭酸型触媒的不斉 Mannich 型反応の開発にも成功し、生物活性物質の(+)-AG041R の短工程合成を実現した。さらに、イサチン由来の無保護ケチミンに対する触媒的不斉アリール化反応の開発にも成功し、実験及び DFT 計算によって無保護ケチミンの活性化機構および立体選択性の起源を明らかにした (下図)。



以上の研究により、従来必要であった保護・脱保護工程を省いて短工程化と廃棄物の低減化を実現するとともに、得られた無保護の非天然アミノ酸類を活用した化合物ライブラリ構築および生物活性物質の短工程合成を実施することで、創薬化学における本手法の有用性を実証できた。

上記の研究成果に加えて、無保護ケチミンの新たな触媒的直接合成法を開発し、様々な官能基が共存可能で大量合成にも適用可能な手法を実現した (次頁図)。本反応は、従来法と異なり共生成物が低反応性であることから、生成した無保護ケチミンを単離することなく様々なワンポット反応へと適用可能であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kondo Yuta, Morisaki Kazuhiro, Hirazawa Yoshinobu, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 A Convenient Preparation Method for Benzophenone Imine Catalyzed by Tetrabutylammonium Fluoride	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 1718 ~ 1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.9b00226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kondo Yuta, Kadota Tetsuya, Hirazawa Yoshinobu, Morisaki Kazuhiro, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Scandium(III) Triflate Catalyzed Direct Synthesis of N-Unprotected Ketimines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 120 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b04038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yonesaki Ryohei, Kusagawa Ibuki, Morimoto Hiroyuki, Hayashi Tamio, Ohshima Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Rhodium(I)/Chiral Diene Catalyzed Enantioselective Addition of Boronic Acids to Unsubstituted Isatin Derived Ketimines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 499 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 森本 浩之	4. 巻 72
2. 論文標題 窒素上無保護ケチミンに対する触媒的不斉求核付加反応の開発 四置換炭素含有アミノ酸の環境調和型新規合成手法への展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 780-781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大嶋 孝志、森本 浩之	4. 巻 70
2. 論文標題 有機触媒による窒素上無保護 -ケチミノエステルに対する直接的不斉求核付加反応の開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業 (化学工業社)	6. 最初と最後の頁 668-672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yonesaki Ryohei, Kondo Yuta, Akkad Walaa, Sawa Masanao, Morisaki Kazuhiro, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 24
2. 論文標題 3-Mono-Substituted BINOL Phosphoric Acids as Effective Organocatalysts in Direct Enantioselective Friedel-Crafts-Type Alkylation of N-Unprotected -Ketimoester	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15211 ~ 15214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawa Masanao, Miyazaki Shotaro, Yonesaki Ryohei, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of N-Unprotected Isatin-Derived Ketimines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5393 ~ 5397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morisaki Kazuhiro, Morimoto Hiroyuki, Mashima Kazushi, Ohshima Takashi	4. 巻 76
2. 論文標題 Development of Direct Enantioselective Alkynylation of -Ketoester and -Ketimoesters Catalyzed by Phenylbis(oxazoline)Rh(III) Complexes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 226 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 近藤優太、門田哲弥、平澤禎将、森崎一宏、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発
3. 学会等名 第29回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本浩之、森崎一宏、澤真尚、宮崎翔太郎、米寄凌平、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンに対する触媒的求核付加反応の開発
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム2019年【春】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米寄 凌平、近藤 優太、Akkad Walaa、澤 真尚、森崎 一宏、森本 浩之、大嶋 孝志
2. 発表標題 新規BINOLリン酸触媒による窒素上無保護 -ケチミノエステルに対する不斉Friedel-Craftsアルキル化反応の開発
3. 学会等名 第8回 JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤優太、門田哲弥、平澤禎将、森崎一宏、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Morimoto, Yuta Kondo, Kazuhiro Morisaki, Tetsuya Kadota, Yoshinobu Hirazawa, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Development of New Catalytic Synthetic Methods of N-Unprotected Ketimines
3. 学会等名 The 4rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤優太、門田哲弥、平澤禎将、森崎一宏、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンの新規触媒的直接合成法の開発
3. 学会等名 第31回若手研究者のためのセミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本浩之, 米寄凌平, 澤真尚, 近藤優太, Walaa Akkad, 森崎一宏, 大嶋孝志, 大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護 - ケチミノエステルに対する直接的触媒的不斉求核付加反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Ohshima,* Yuta Kondo, Kazuhiro Morisaki, Tetsuya Kadota, Yoshinobu Hirazawa, Hiroyuki Morimoto
2. 発表標題 New Catalytic Synthetic Methods of N-Unprotected Ketimines
3. 学会等名 Tateshina Conference 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門田哲弥、澤真尚、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンに対する触媒的不斉Strecker反応の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎翔太郎、澤真尚、米寄凌平、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 無保護ケチミンへの触媒的脱炭酸的不斉Mannich型反応を活用した、光学活性無保護アミン類の直接合成法の開発
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Morimoto, Yuta Kondo, Tetsuya Kadota, Kazuhiro Morisaki, Yoshinobu Hirazawa, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Development of novel catalytic synthetic methods of N-protected ketimines and its application to one-pot reactions
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米寄 凌平、草川 伊吹、森本 浩之、林 民生、大嶋 孝志
2. 発表標題 遷移金属触媒を用いた窒素上無保護ケチミンに対する新規触媒反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平澤 禎将、近藤 優太、森崎 一宏、森本 浩之、大嶋 孝志
2. 発表標題 TBAF触媒による窒素上無保護ケチミン合成法の開発とワンポット反応への応用
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米寄 凌平、近藤 優太、Akkad Walaa、澤 真尚、森崎 一宏、森本 浩之、大嶋 孝志
2. 発表標題 新規BINOLリン酸触媒による窒素上無保護 β -ケチミノエステルへの 直接的不斉Friedel-Crafts反応の開発と反応機構解析
3. 学会等名 第113回有機合成シンポジウム2018年【春】
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryohei Yonesaki, Yuta Kondo, Walaa Akkad, Masanao Sawa, Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto, Takashi Ohshima
2. 発表標題 Mechanistic studies of BINOL-derived phosphoric acid as effective catalysts in direct enantioselective Friedel-Crafts-type alkylation of N-unprotected β -ketiminoester
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤真尚、宮崎翔太郎、米寄凌平、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護のケチミンに対する触媒的脱炭酸的不斉マンニッヒ型反応の開発
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Morimoto, Kazuhiro Morisaki, Masanao Sawa, Ryohei Yonesaki, Kazushi Mashima and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Development and Mechanistic Studies of (Phebox)Rh(III)-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of α -Ketimoesters
3. 学会等名 The 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本 浩之
2. 発表標題 無保護ケチミンを活用した四置換炭素含有無保護アミノ酸誘導体の触媒的直接合成法の開発
3. 学会等名 第5回新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略:高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Walaa Akkad, Ryohei Yonesaki, Yuta Kondo, Masanao Sawa, Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Mechanistic studies of BINOL-derived phosphoric acid as effective catalysts in direct enantioselective Friedel-Crafts-type alkylation of N-unprotected α -ketimoester
3. 学会等名 第30回若手研究者のためのセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤真尚、宮崎翔太郎、米寄凌平、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 イサチン由来の窒素上無保護のケチミンに対する触媒的脱炭酸的不斉マンニッヒ型反応の開発
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Walaa Akkad, Ryohei Yonesaki, Yuta Kondo, Masanao Sawa, Kazuhiro Morisaki, Hiroyuki Morimoto and Takashi Ohshima
2. 発表標題 Mechanistic studies of BINOL-derived phosphoric acid as effective catalysts in direct enantioselective Friedel-Crafts-type alkylation of N-unprotected alpha-ketimoester
3. 学会等名 第19回薬学研究院若手セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本浩之、森崎一宏、澤真尚、宮崎翔太郎、米寄凌平、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護ケチミンへの触媒的求核付加を活用した四置換炭素構築反応の開発
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤真尚、宮崎翔太郎、米寄凌平、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護のケチミンに対する直接的脱炭酸的不斉マンニッヒ型反応の開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮崎翔太郎、澤真尚、米寄凌平、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護のケチミンに対する触媒的脱炭酸的不斉Mannich型反応の開発
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本浩之・米寄凌平・澤真尚・近藤優太、Walia Akkad・森崎一宏・大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護 -ケチミノエステルに対する有機触媒を用いた直接的不斉求核付加反応の開発
3. 学会等名 第11回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森本浩之
2. 発表標題 Development of Greener Synthetic Methods of Amines Having Tetrasubstituted Carbon Stereocenters
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮崎翔太郎、澤真尚、森本浩之、大嶋孝志
2. 発表標題 窒素上無保護のケチミンに対する触媒的脱炭酸的不斉マンニッヒ型反応の進展
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学-研究者情報 [森本 浩之 (講師) 薬学研究院 創薬科学部門]
<https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003794/>
 Hiroyuki Morimoto
<https://green.phar.kyushu-u.ac.jp/member/morimoto.html>
 ORCID
<https://orcid.org/0000-0003-4172-2598>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
シンガポール	南洋工科大学			