

令和 2 年 5 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14865

研究課題名(和文) 複雑分子の効率的供給を目指した新規酸化的脱炭酸法の開発

研究課題名(英文) The development of oxidative decarboxylation for efficient synthesis of complex molecules

研究代表者

南條 毅 (Nanjo, Takeshi)

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：30817268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：エステルやアミドといったカルボン酸誘導体は有機化学において最も基本的な構造の一つであり、その構築法の開発は依然重要な研究課題である。筆者は  $\alpha$ -ケト酸を用いた求核剤の脱炭酸型アシル化反応を新たに見出し、エステル化やアミド化が様々な官能基存在下、円滑に進行することを見出した。特にアミド化反応はペプチド合成に利用できることも既に分かっており、本法を利用したさらなる応用展開が期待される。また、同様の戦略でチオアミドを合成できることを見出すと同時に、本反応によりペプチド合成を目指す際に必要なキラル  $\alpha$ -ケト酸の新規調製法の検討も行い、低触媒量で進行する高効率な不斉合成法を新たに確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年バイオ医薬品を始めとする中・大分子が注目を集めており、その中で中心的な役割を果たすペプチド類縁体の合成化学的ニーズは益々の高まりを見せている。筆者は新規脱炭酸型アミド化反応を実現し、ペプチド形成反応としても利用し得ることを併せて報告した。本反応は高い官能基共存性を有しているため、ペプチド結合形成としてだけでなく、複雑な構造を有するアミンに対する化学選択的なアシル修飾法としても利用し得る。現在見出した手法の改善と応用展開について検討を進めているところであり、最終的には有用な中・大分子の合成に利用することで、一連の方法論の実用性を実証する予定である。

研究成果の概要(英文)：Carboxylic derivative such as ester and amide is one of the most fundamental functional group in organic chemistry and a new efficient method to construct them is still demanded. Based on this background, we found that  $\alpha$ -ketoacids react with nucleophiles such as alcohol and amine to provide the corresponding ester and amide in good yields. In particular, the decarboxylative amidation could be used to construct peptide bonds and further application of this methodology is expected in future. It was also found that this strategy can be applied to thioamide synthesis by changing oxidant, and moreover, we explored the preparation method for chiral  $\alpha$ -ketoacids which is necessary for peptide synthesis and the efficient, catalytic asymmetric reaction was established.

研究分野：有機化学

キーワード：エステル アミド ペプチド チオアミド  $\alpha$ -ケト酸 脱炭酸 有機触媒 不斉合成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

カルボン酸は生体分子や天然物を含む様々な化合物に見られる最頻出の官能基の一つである。また、多彩なカルボン酸化合物が市販されており、有機合成における入手容易で安価な原料としても非常に有用である。それ故、カルボン酸を利用した分子変換法の開発は常々研究され続けているが、近年脱炭酸を伴うカルボン酸の変換反応が特に注目を集めている。カルボン酸は脱炭酸することで、カルボアニオン等価体とみなすことができ、その際生じる副生成物は  $\text{CO}_2$  のみと非常にクリーンなため、遷移金属触媒反応における有機金属試薬の代替反応剤として多くの反応が報告されている。一方で、極性転換を行える酸化剤存在下でカルボキシ基が脱炭酸すれば、潜在的にカルボカチオン等価体として利用できるはずであるが、そのような反応は非常に報告例が少なく、未確立の研究分野であった。

### 2. 研究の目的

筆者は遷移金属触媒によるカップリング反応等で通常カルボアニオン等価体とみなされるカルボン酸に対して、極性転換を行える酸化剤を作用させることでカルボカチオン等価体として利用できると期待した。本研究課題では、高効率ペプチド合成を目指した  $\alpha$ -ケト酸の脱炭酸型縮合法、糖鎖の合成を指向した脱炭酸型グリコシル化反応、遷移金属触媒を用いない芳香族カルボン酸の脱炭酸型カップリング反応、の 3 つの反応開発に取り組み、上記の仮説を実証するとともに、得られた知見をさらに活かしたペプチド、糖鎖を含む複雑分子の効率的供給までを目指した。

### 3. 研究の方法

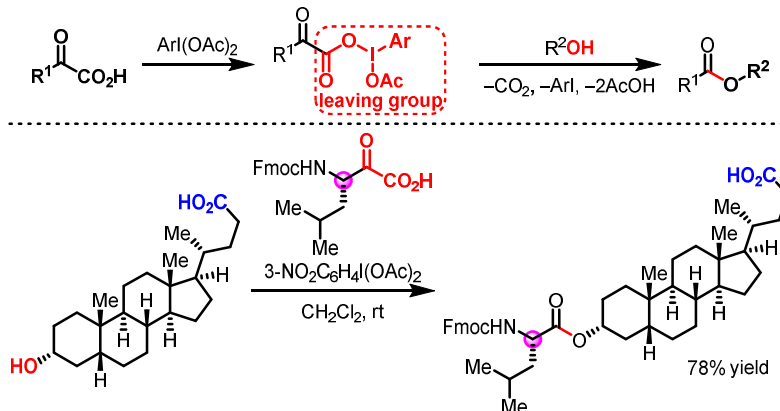
上記の ~ についてそれぞれモデル基質を用いて、種々反応条件の検討を行った。その結果脱炭酸型グリコシル化および芳香族カルボン酸の脱炭酸型カップリングについては良好に反応が進行する条件を見出せなかったのに対して、脱炭酸型縮合反応に関しては後述するように特筆すべき予備的知見が多く得られた。そこで、ペプチド類縁体の効率的合成を目指した検討に特化し、以下の項目についてそれぞれ精査した。

(1)  $\alpha$ -ケト酸を用いた脱炭酸型縮合反応を促進する酸化剤についてスクリーニングを行った。本課題申請時点では、超原子価ヨウ素試薬が円滑に反応を促進することが分かっていたが、本試薬は強い酸化剤であるため、官能共存性に問題を抱えることも予想された。そこでペプチド合成への適用を視野に入れ、様々なアミノ酸残基が存在しても利用できる反応条件の探索も行った。また、アミドのみならず、エステルやチオアミドといった様々な官能基の合成に利用できる酸化剤・反応条件の検討も行った。

(2)  $\alpha$ -ケト酸を用いた脱炭酸型縮合でペプチド構造を構築するには、光学活性な  $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸が必要となるが、本化合物群の実用的合成は Bode らが報告した市販のアミノ酸を用いた 2 工程でのキラルプール法に限られていた。筆者らは、脱炭酸型縮合をペプチド類縁体合成の実用的手法として実現するには、光学活性  $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ケト酸ユニットの新規合成法の創出が不可欠と考え、その触媒的不斉合成法について種々探索を行った。

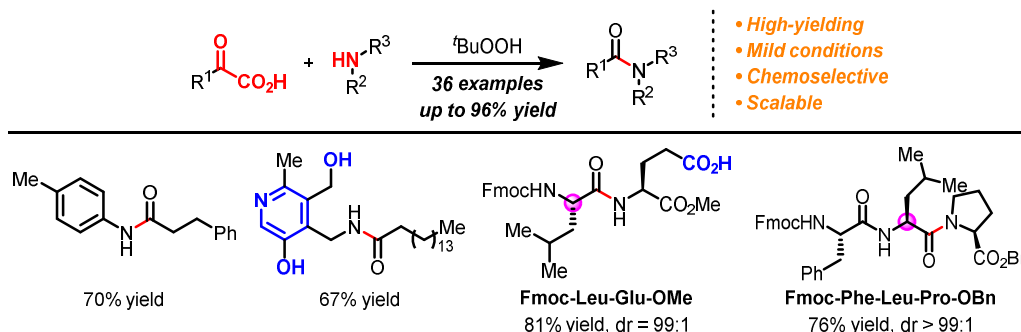
### 4. 研究成果

(1) 酸化剤として超原子価ヨウ素試薬を作用させることで、 $\alpha$ -ケト酸を高活性のアシル化剤として利用できることを見出した。その特徴を利用し、アルコールを基質とした新規エステル化反応を実現した。本反応は  $\alpha$ -ケト酸と超原子価ヨウ素を室温下混合するだけで円滑に進行し、

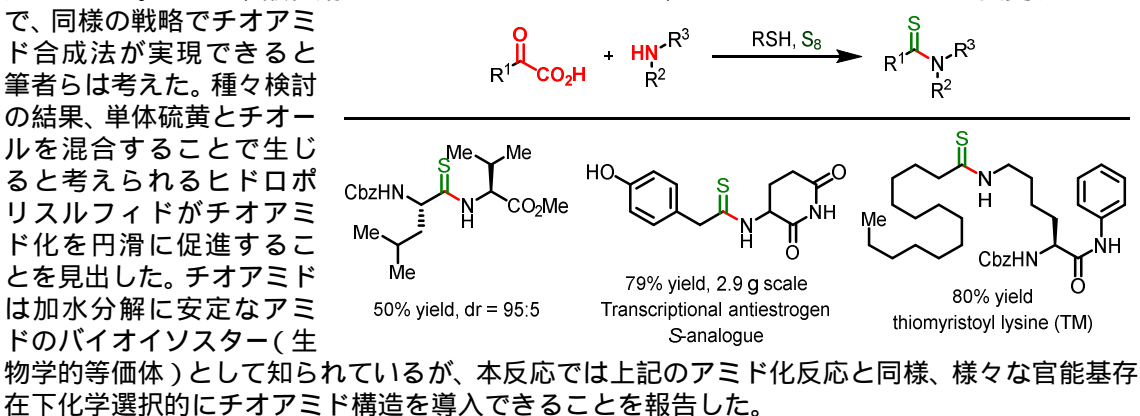


(2) 筆者らは上述のエステル化の知見を活かして、アミド合成の検討にも着手した。種々検討の結果、超原子価ヨウ素試薬を変更することで、脱炭酸型アミド化反応が円滑に進行することを見出した。本反応は基質適用範囲には依然課題が残るものの、低温条件下数分以内に完了する特筆すべき分子変換であり、現在更なる反応条件の改善を進めている。

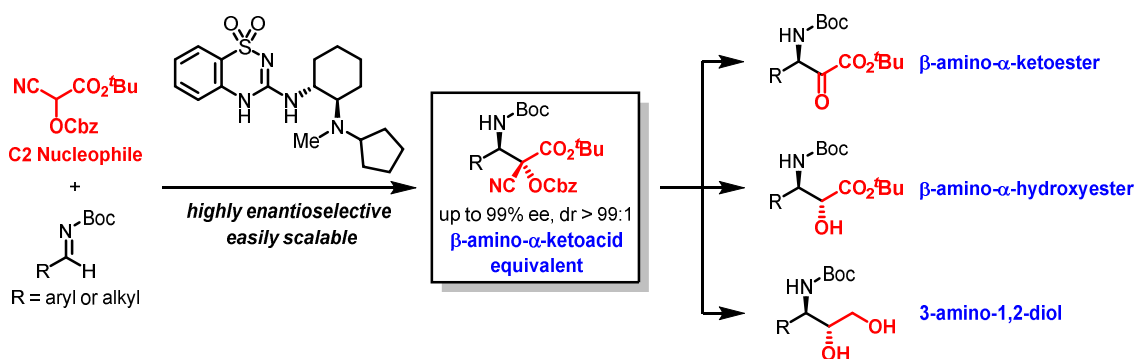
(3)(2)の検討中に、超原子価ヨウ素試薬以外の酸化剤も種々スクリーニングした結果、ヒドロペルオキシドが円滑に脱炭酸型アミド化を促進するという予備的知見を得た。本結果を基に種々検討を進めた結果、安価なTBHPを酸化剤として用いた高化学選択的アミド合成反応を確立した。本反応では幅広い脂肪族・芳香族アミンと $\alpha$ -ケト酸から高収率で対応するアミドを与え、無保護のカルボン酸や水酸基を含む多様な官能基が存在しても高化学選択的に進行することが明らかとなった。また光学活性なアミノケト酸を用いることで、ペプチド合成にも展開可能である。現在本反応を利用したペプチドフラグメント縮合法の実現を目指して検討を進めている。



(4)(3)で記載したアミド化反応において、アミンと $\alpha$ -ケト酸から生成するイミンに求核的な酸化剤であるヒドロペルオキシドが求核攻撃することにより、反応が進行すると筆者らは想定している。そこで、酸化剤をヒドロペルオキシドから、ヒドロポリスルフィドに変更することで、同様の戦略でチオアミド合成法が実現できると筆者らは考えた。種々検討の結果、単体硫黄とチオールを混合することで生じると考えられるヒドロポリスルフィドがチオアミド化を円滑に促進することを見出した。チオアミドは加水分解に安定なアミドのバイオイソスター(生物学的等価体)として知られているが、本反応では上記のアミド化反応と同様、様々な官能基存在下化学選択的にチオアミド構造を導入できることを報告した。



(5) 上述の脱炭酸型分子変換をペプチド合成へと応用するには、原料となる $\beta$ -アミノ $\alpha$ -ケト酸の実用的調製法の実現が必要不可欠である。筆者らは、グリオキシル酸のシアノヒドリン保護体をC2求核剤として用いたイミンへの不斉付加反応により、 $\beta$ -アミノ $\alpha$ -ケト酸の等価体を触媒的に構築できると考え種々検討を行った。その結果、水素結合供与型不斉有機触媒を用いることで、ほぼ単一の立体異性体として目的の等価体を得ることに成功し、その後の官能基変換により $\beta$ -アミノ $\alpha$ -ケト酸を含む様々な $\beta$ -アミノ酸類縁体の合成に利用できることを報告した。なお、本反応では触媒のアルキル置換基の高さを微調整するだけで異なるジアステレオマーを高選択的に与えるという大変珍しい現象も観測しており、学術的にも非常に興味深い。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masato Saito, Sho Murakami, Takeshi Nanjo, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of Elemental Sulfur	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.0c03256	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 Takeshi Nanjo, Natsuki Kato, Xuan Zhang, Yoshiji Takemoto	4. 巻 68
2. 論文標題 A Hydroperoxide Mediated Decarboxylation of Ketoacids Enables the Chemoselective Acylation of Amines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15504-15507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.201904717	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 Takeshi Nanjo, Xuan Zhang, Yusuke Tokuhiko, Yoshiji Takemoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Divergent and Scalable Synthesis of $\alpha$ -Hydroxy/Keto- $\beta$ -amino Acid Analogues by the Catalytic Enantioselective Addition of Glyoxylate Cyanohydrin to Imines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 10087-10092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.9b03394	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 Nanjo Takeshi, Kato Natsuki, Takemoto Yoshiji	4. 巻 20
2. 論文標題 Oxidative Decarboxylation Enables Chemoselective, Racemization-Free Esterification: Coupling of $\alpha$ -Ketoacids and Alcohols Mediated by Hypervalent Iodine(III)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5766 ~ 5769
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.8b02466	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 0件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 齊藤 真人、村上 翔、南條 毅、小林 祐輔、竹本 佳司
2. 発表標題 温和な条件での単体硫黄の活性化を利用した化学選択的チオアミド化反応の開発
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 松ヶ迫 樹、南條 毅、竹本 佳司
2. 発表標題 有機光触媒を用いたC1ユニット導入反応の開発
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 徳弘 佑介、南條 毅、竹本 佳司
2. 発表標題 ペプチド合成を指向した $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケト酸の触媒的不斉合成法の開発
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 Masato Saito, Sho Murakami, Takeshi Nanjo, Yusuke Kobayashi, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Development of Chemoselective Thioamidation by Activation of Elemental Sulfur
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Tokuhira, Xuan Zhang, Takeshi Nanjo, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Diastereodivergent Asymmetric Addition of Glyoxylate Cyanohydrin to Imines for the Synthesis of $\alpha$ -Amino Acid Analogues
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Tatsuki Matsugasako, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Photo-mediated Radical Addition to a Methylenehydrazine for the Introduction of C1 Unit
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條 毅、加藤 夏己、張 旋、竹本 佳司
2. 発表標題 -ケト酸を利用したアミンの化学選択的アシル化法の開発
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 南條 毅、加藤 夏己、張 旋、竹本 佳司
2. 発表標題 脱炭酸を基盤とする化学選択的アシル化法の開発
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 斉藤 真人、村上翔、南條 毅、小林 祐輔、竹本 佳司
2. 発表標題 チオペプチド合成を指向した化学選択的チオアミド化反応の開発
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 徳弘 佑介、張 旋、南條 毅、竹本 佳司
2. 発表標題 -アミノ酸類縁体の分岐的合成を指向した高立体選択的Mannich反応の開発
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條 毅、松ヶ迫 樹、竹本 佳司
2. 発表標題 効率的な1炭素増炭のための新規ヒドラゾン試薬の開発
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斉藤 真人、村上 翔、南條 毅、小林 祐輔、竹本 佳司
2. 発表標題 単体硫黄の活性化を基盤とした化学選択的チオアミド化反応の開発
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xuan Zhang, Yusuke Tokuhira, Takeshi Nanjo, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Catalytic asymmetric addition of glyoxylate cyanohydrin to imines for the divergent synthesis of $\alpha$ -keto/hydroxy $\beta$ -amino acid analogues
3. 学会等名 The 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條 毅、加藤 夏己、張旋、竹本 佳司
2. 発表標題 $\alpha$ -ケト酸を用いたアミンの化学選択的アシル化法の開発
3. 学会等名 第36回 有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Natsuki Kato, Xuan Zhang, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Chemoselective, Decarboxylative Acylation of Amines
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Kurose, Takeshi Nanjo, Chihiro Tsukano, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Synthetic Studies of Lyconesidines Based on Domino Ring-Transformation Strategy
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Xuan Zhang, Yusuke Tokuhira, Takeshi Nanjo, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Organocatalyzed Enantioselective Addition of Glyoxylate Cyanohydrin to Imines for Divergent and Scalable Synthesis of $\alpha$ -Keto- $\beta$ -Amino Acid Analogues
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Nanjo, Natsuki Kato, Xuan Zhang, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Hydroperoxide-Mediated Chemoselective, Decarboxylative Acylation of Amine
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xuan Zhang, Yusuke Tokuhira, Takeshi Nanjo, Yoshiji Takemoto
2. 発表標題 Divergent and scalable synthesis of $\alpha$ -amino acid analogues by catalytic enantioselective addition of glyoxylate cyanohydrin to imines
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條 毅、加藤 夏己、張 旋、竹本 佳司
2. 発表標題 $\alpha$ -ケト酸を用いた化学選択的アミド縮合法の開発
3. 学会等名 第86回 日本分析化学会有機微量分析研究懇談会 第110回 計測自動制御学会力学量計測部会 第36回 合同シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條毅、張旋、竹本佳司
2. 発表標題 -ケト酸の酸化的脱炭酸を利用したアミド化法の開発
3. 学会等名 第38回 有機合成若手セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條毅、加藤夏己、竹本佳司
2. 発表標題 超原子価ヨウ素による -ケト酸の脱炭酸型エステル化法の開発
3. 学会等名 第21回 ヨウ素学会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條毅、加藤夏己、竹本佳司
2. 発表標題 超原子価ヨウ素による -ケト酸の脱炭酸型エステル化法の開発
3. 学会等名 第35回 有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條毅、張旋、加藤夏己、竹本佳司
2. 発表標題 -ケト酸の脱炭酸型アミド縮合法の開発とペプチド合成への応用
3. 学会等名 第68回 近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條毅、加藤夏己、竹本佳司
2. 発表標題 超原子価ヨウ素による $\alpha$ -ケト酸の脱炭酸型エステル化法の開発
3. 学会等名 第68回 近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南條毅、加藤夏己、張旋、竹本佳司
2. 発表標題 新規脱炭酸型アミド縮合法の開発とペプチド合成への適用
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南條毅、張旋、徳弘佑介、竹本佳司
2. 発表標題 グリオキシル酸シアノヒドリンの不斉Mannich反応による $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成
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〕

論文 <a href="http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/paper/">http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/paper/</a> 学会発表 <a href="http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/presentation/">http://orgchem.pharm.kyoto-u.ac.jp/presentation/</a>
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----