

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：72801

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14878

研究課題名(和文)次世代型創薬化学研究を加速する未開拓分子群の触媒的不斉合成

研究課題名(英文)Catalytic Asymmetric Synthesis for the Next Generation Drug Discovery

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・主任研究員

研究者番号：40771738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000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-アミノ酸をターゲットとして本研究を展開した。具体的には容易に合成可能なイソキサゾリジン-5-オンを基質とした触媒反応の開発を行った。本研究課題を通じて、1) イサチン由来ケチミン及びベンズアルデヒド由来イミンに対する直接的触媒的不斉Mannich型反応の開発、2) ロジウム触媒を用いたアルキルナイトレン種の生成を基盤とする環状 2-アミノ酸合成法の開発、という二つの成果を達成した。本研究で得られた 2-アミノ酸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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品開発効率の向上が強く叫ばれる近年の創薬化学研究では、「新規」かつ「ドラッグライク」な化合物をこれまで以上に迅速に供給、試験する必要がある。本研究で得られた構造的に多様な新規アミノ酸類はこのような要請に応えるビルディングブロックとして、有機合成化学の観点から創薬化学研究を大きく変革するに資する化合物である。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed at the development of new catalytic reactions for the synthesis of b2-amino acids. Readily available, substituted isoxazolidin-5-ones were selected as substrates. The efforts in this project has led to two classes of transformations: direct catalytic asymmetric Mannich-type reactions and traceless CH functionalizations. The former reaction was well suited for the synthesis of complex, linear b2,2-amino acids, whereas the latter was for cyclic b2-amino acids otherwise difficult to obtain. The cyclization process was triggered upon the generation of alkyl nitrene species that has not been documented well in the literature, opening up a new avenue to the chemistry of the reactive intermediate.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉触媒 2-アミノ酸 ペプチド 含窒素複素環

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 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  $\beta$ -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。近年ではオリゴ  $\beta$ -ペプチドの凝集性・溶解性などに関する懸念もあり、 $\alpha$ -ペプチドに  $\beta$ -アミノ酸を取り入れた  $\alpha/\beta$ -ハイブリッド型ペプチドの研究が特に盛んである。

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 固相ペプチド合成法に容易に展開可能な形で、2) 光学的に純粋なアミノ酸を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った。

### 2. 研究の目的

前項背景の下、本研究では  $\beta$ -アミノ酸の中でも特に合成法の確立されていない  $\beta^2$ -、及び  $\beta^{2,2}$ -アミノ酸類の新規触媒的合成法の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究では 4 位に置換基を有するイソキサゾリジン-5-オンを  $\beta$ -アミノ酸単量体として設定し、触媒反応によるカルボニル  $\alpha$  位の官能基化を行うこととした。具体的にはイソキサゾリジン-5-オンをエノラート前駆体とし、ダイレクト型アルドール反応や Mannich 型反応を標的とした。またイソキサゾリジン-5-オンは還元条件に伏すことで N-O 結合の開裂を伴って対応する鎖状の  $\beta$ -アミノ酸へと容易に変換可能であることが文献上知られていたことから、触媒反応成績体の変換については問題ないと想定した。一方で、還元条件による開裂以外の N-O 結合の新しい反応性を探索することで、触媒反応から得られる  $\beta$ -アミノ酸の構造多様性拡充に繋がると期待した。

### 4. 研究成果

本研究の成果は大きく二つに大別される。最初の成果はイソキサゾリジン-5-オンを求核種前駆体とする直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発、二つめの成果はロジウム触媒による N-O 結合の開裂を伴うアルキルナイトレンの生成と環状  $\beta$ -アミノ酸合成への展開である。

最初の成果である直接的触媒的不斉 Mannich 型反応に関しては、まずイサチン由来ケチミンに対する反応が有機分子触媒を用いることで高収率・高立体選択的に進行することを見出した。様々な触媒系を精査したところ、本反応に対しては特定の有機分子触媒のみが有効であった。本触媒系は広い範囲のイミンについて高い不斉収率にて目的物を与えるのみならず、特段の最適化を必要とせずニトロオレフィンに対する共役付加についても高収率かつ高立体選択的に進行した。また同様の条件を用いることで、アルドール反応についても中程度の不斉収率にて目的物が得られることを現在までに見出しており、さらなる最適化によって選択性向上が十分に可能と考える。このことから本法の成果を外挿することで、今後  $\beta$ -アミノ酸ライブラリの構造多様性拡充が容易に達成可能と期待できる。得られた成績体は文献条件に従って鎖状の  $\beta$ -アミノ酸へと誘導可能であった。また  $\alpha$ -アミノ酸由来の  $\alpha$ -ケト酸と混合することで KAHA ライゲーション反応が進行し、Fmoc 基で保護されたジペプチドを定量的に得た。このジペプチドは Fmoc 固相合成法へと容易に展開可能であり、標準的なプロトコールに従うことで問題なく  $\alpha/\beta$ -ハイブリッド型ペプチドへと組み込むことができた。

前述の触媒系はイサチン由来ケチミンに対する活性は十分であったものの、より反応性の低いベンズアルデヒド由来イミンに対しては十分な活性を有していなかった。そこでこれらイミンに対する付加反応に関して触媒系のさらなる検討を行い、銀塩とキラルリン配位子からなる錯体を Lewis 酸とし、リチウムフェノキシドを Brønsted 塩基とする複合触媒系が有効であることを見出した。本複合触媒系を用いることで、様々なイミンに対する付加反応が高い不斉収率にて進行し、複雑な  $\beta$ -アミノ酸類が収率よく得られた。取得した成績体は二つの窒素上にそれぞれ Boc 基を有していたが、ヒドロキシルアミンの特異的な反応性を利用することで二つのアミンを選択的に修飾することが可能であった。

これまで触媒反応によって得られたイソキサゾリジン-5-オンに対し、外部からの還元剤添加をトリガーとする N-O 結合切断を用いて鎖状  $\beta$ -アミノ酸への変換を行ってきた。これら反応自体は、対応する  $\beta$ -アミノ酸を得る効率的な方法と言えるが、ヒドロキシルアミンの酸化状態を活用しているとは言いがたかった。N-O 結合の還元的開裂と分子内 C-H 結合の酸化を組み合わせることで、外部からの試薬投入を必要としないレドックスニュートラルな分子変換が実現し環状  $\beta$ -アミノ酸が得られるのではないかと想起した。検討により、二核ロジウム触媒を用いた際に所望の環化反応が進行することを見出した。環化反応様式は基質により異なり、ベンジル基を有する基質では求電子的アミノ化反応が、鎖状 C-H 結合を適切な位置に有する基質では C-H 結合挿入反応が進行し、何れの場合も無保護環状  $\beta$ -アミノ酸類が高収率にて得られた(次頁図 1, 2)。何れの反応様式においても得られる化合物は他の方法では短工程合成が困難なアミノ酸であり、このことは本手法の合成化学的有用性を示している。反応活性種については明確な知見は得ていないものの、C-H 結合挿入反応が進行したことから現段階ではロジウムナイトレン種であると推定している。本反応は一般的に不安定とされるアルキルナイトレンを合成化学的に利用した珍しい例であると言え、今後アルキルナイトレンに関する基礎化学的知見を深め

ることさらなる発展が期待できると考えている。

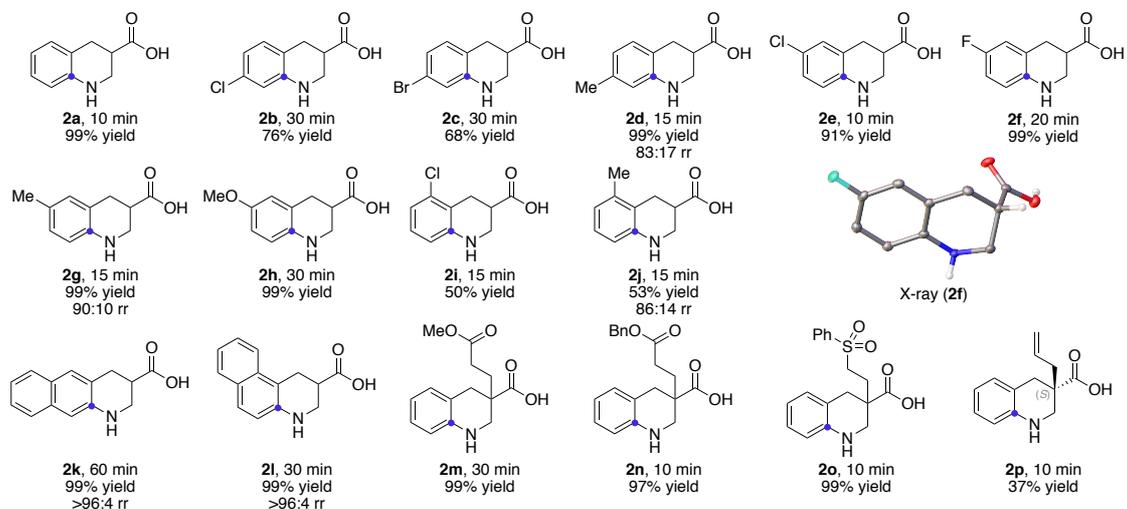
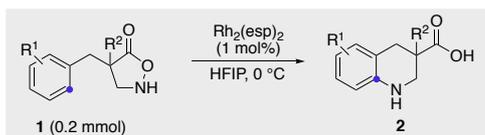


図1 テトラヒドロキノリン型  $\beta$ -アミノ酸誘導体の合成

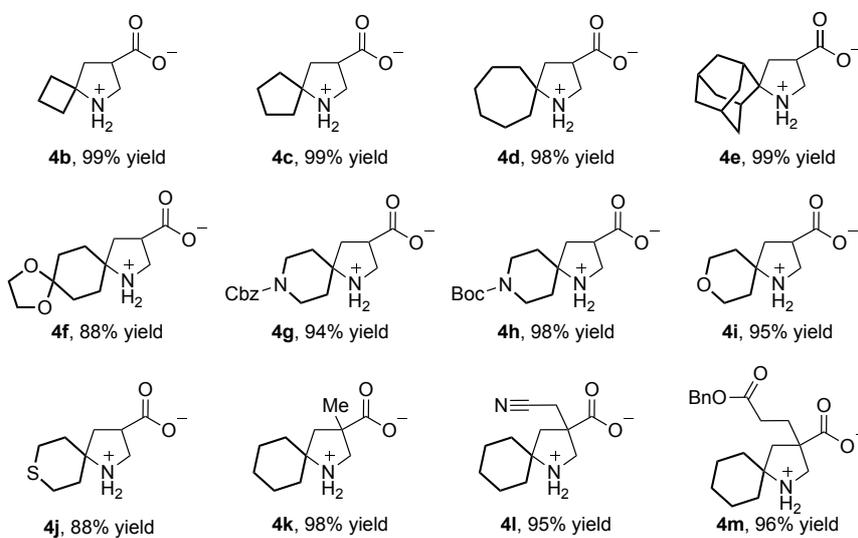
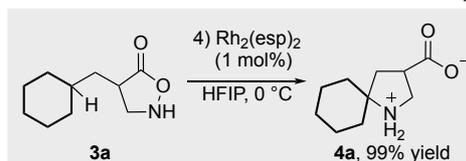


図2 スピロ環状  $\beta$ -プロリン誘導体の合成

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yu, J.-S.; Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Exploiting $\alpha$ -Amino Acid Enolates in Direct Catalytic Diastereo- and Enantioselective C-C Bond Forming Reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 15796-15800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201804346	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 Noda, H.; Asada, Y.; Maruyama, T.; Takizawa, N.; Noda, N. N.; Shibasaki, M.; Kumagai, N.	4. 巻 25
2. 論文標題 A C4N4 Diaminopyrimidine Fluorophore	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 4299-4304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900467	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 Noda, H.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N.	4. 巻 141
2. 論文標題 Neighboring Protonation Unveils Lewis Acidity in the B3N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Heterocycle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 1546-1554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b10336	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 Noda, H.; Asada, Y.; Shibasaki, M.; Kumagai, N.	4. 巻 17
2. 論文標題 A fluoregenic C <sub>4</sub> N <sub>4</sub> probe for azide-based labelling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 1813-1816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob02695e	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 Opie, C. R.; Noda, H.; Shibasaki, M.; Kumagai, N.	4. 巻 25
2. 論文標題 All Non-Carbon B3N02 Exotic Heterocycle: Synthesis, Dynamics, and Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 4648-4653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900715	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 Yu, J.-S.; Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Direct Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reaction of an -CF3 Amide to Isatin Imines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 488-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yu, J.-S.; Espinosa, M.; Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 141
2. 論文標題 Traceless Electrophilic Amination for the Synthesis of Unprotected, Cyclic -Amino Acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 10530-10537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b05476	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 Amemiya, F.; Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 67
2. 論文標題 Lewis Base Assisted Lithium Bronsted Base Catalysis: A New Entry for Catalytic Asymmetric Synthesis of 2,2-Amino Acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1046-1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00569	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 Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 67
2. 論文標題 On the Nitrogen Inversion of Isoxazolidin-5-ones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1248-1249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00563	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 Espinosa, M.; Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Synthesis of Unprotected Spirocyclic $\alpha$ -Prolines and $\alpha$ -Homoprolines by Rh-Catalyzed C-H Insertion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 9296-9299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b03198	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 Kumar, R. T.; Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Cyanomethylation of $\alpha$ -Alkoxyaldehydes: Toward a Short Synthesis of Atorvastatin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 57-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900595	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 Brewitz, L.; Noda, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M.	4. 巻 2020
2. 論文標題 "(2R,3S)-3,4,4,4-Tetrafluorovaline: A Fluorinated Bioisostere of Isoleucine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1745-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000109	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 Noda, H.; Shibasaki, M.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Recent Advances in the Catalytic Asymmetric Synthesis of 2- and 2,2-Amino Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 2350-2361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901596	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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 野田秀俊、朝田康子、柴崎正勝、熊谷直哉
2. 発表標題 複核ホウ素ヘテロ環を触媒とする直接的アミド化の反応機構解析
3. 学会等名 第16回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Noda, Yasuko Asada, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2. 発表標題 On the Mechanism of Direct Amidation Catalyzed by the B3N02 Heterocycle
3. 学会等名 24th IUPAC Physical Organic Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 雨宮冬樹, Jin-Sheng Yu, 野田秀俊, 柴崎正勝
2. 発表標題 直接的Mannich型反応による 2,2-アミノ酸の触媒的不斉合成
3. 学会等名 第62回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jin-Sheng Yu, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Quaternary 2,2-Amino Acids: Catalytic Asymmetric Synthesis and Incorporation into Peptides
3. 学会等名 The 9th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidetoshi Noda, Jin-Sheng Yu, Fuyuki Amemiya, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Bringing 2,2-Amino Acids to Peptides by the Power of Asymmetric Catalysis
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Christopher Opie, 野田秀俊, 柴崎正勝, 熊谷直哉
2. 発表標題 B3N02型ヘテロ環化合物Pym-DATBによる触媒的アミド化反応
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 野田秀俊, 朝田康子, 丸山達朗, 滝沢直己, 野田展生, 柴崎正勝, 熊谷直哉
2. 発表標題 新規C4N4フルオロフォア
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 雨宮冬樹, Jin-Sheng Yu, 野田秀俊, 柴崎正勝
2. 発表標題 直接的Mannich型反応による 2,2-アミノ酸の触媒的不斉合成
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 余金生, 李釗, 野田秀俊, 熊谷直哉, 柴崎正勝
2. 発表標題 Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of an $\alpha$ -CF <sub>3</sub> amide to isatin imines supported by mechanistic study on bis(tetrahydrophosphole)-type ligands
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 野田秀俊, Jin-Sheng Yu, Miguel Espinosa, 雨宮冬樹, 柴崎正勝
2. 発表標題 環状ヒドロキシルアミンを $\alpha$ -アミノ酸等価体とする触媒反応の開発
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidetoshi Noda, Jin-Sheng Yu, Miguel Espinosa, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 SYNTHESIS OF UNPROTECTED, BICYCLIC AND SPIROCYCLIC $\alpha$ -AMINO ACIDS
3. 学会等名 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Christopher R. Opie, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2. 発表標題 Systematic Examination of Catalytic Amide Bond Formation by the Readily Accessible B3N02 Heterocycle-Containing Molecule Pym-DATB
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tak RAJ KUMAR、野田 秀俊、柴崎 正勝
2. 発表標題 アトルバスタチンの短工程合成を目指した $\alpha$ -アルコキシアルデヒドのシアノメチル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究会 <a href="https://www.bikaken.or.jp">https://www.bikaken.or.jp</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