

機関番号：32661
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590014
 研究課題名 (和文) 無保護アミノ酸とアルデヒドの反応：立体選択的 1,2-アミノアルコールの新合成法
 研究課題名 (英文) Reaction of unprotected amino acids with aldehydes: New synthetic method for stereoselective 1,2-aminoalcohol.
 研究代表者
 横山 祐作 (YOKOYAMA YUUSAKU)
 東邦大学・薬学部・教授
 研究者番号：10095325

研究成果の概要 (和文)：無保護アミノ酸が脱炭酸すると発生するカルバニオンにアルデヒドを反応させることにより、1,2-アミノアルコール誘導体(3)を生成する反応の開発に成功した。

研究成果の概要 (英文)：We succeeded the development of new synthetic method for 1,2-aminoalcohol by the reaction of unprotected amino acids with aldehyde through carbanion, which was formed by the decarboxylation of amino acids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成、無保護アミノ酸、脱炭酸、オキサゾリジン、1, 2-アミノアルコール、赤堀反応、水溶液、炭素-炭素結合形成反応

1. 研究開始当初の背景

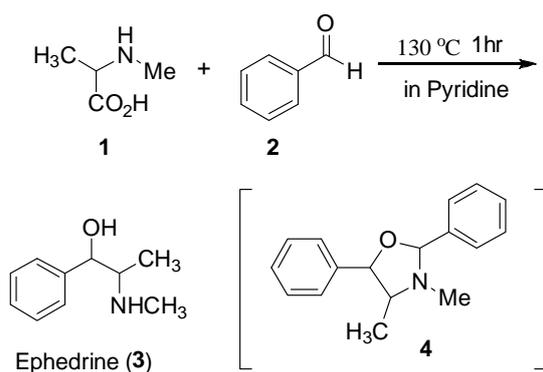
赤堀等は、1942年にN-メチルアラニン (1) とベンズアルデヒド (2) をピリジン中加熱することにより、低収率 (16%) ながらエフェドリン(3) が異性体の混合物として得られることを報告した [日本化学会誌 **64**, 608-611 (1943)] (Scheme 1)。その後高木、江本等によって、この反応は詳細に検討された [高木等、薬学雑誌 **71**, 648-662 (1951), **72**, 712-715 (1952), **73**, 1086-1092 (1953) ; 江本等 日本農藝化学会誌 **35**, 663-671,

957-967, 1027-1033 (1961)]。しかし、収率の向上には成功しておらず、さらにこの研究は、日本語の論文として報告されたため、世界から注目されることなく現在に至るまで埋もれていた。

私は、これまで無保護アミノ酸を用いた合成反応の研究行ってきた。その結果、麦角アルカロイドの短行程合成 (*Euro. J. Org. Chem.*, **2004**, 1244)、アミノ酸の水中での安定性 (*J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1431)、強酸性中での直接ブロム化 (*Chem.*

Pharm. Bull., **2006**, *54*, 1715)等、多くの知見を得ている。無保護アミノ酸の反応という観点から、この赤堀反応に興味を持ち、この反応の再検討に着手したところ、ごく初期の段階ではあるが、中間体として不安定なオキサゾリジン体(4)が生成していることをつきとめ、4を加水分解するとエフェドリン(3)を高収率で与えることを見出した。

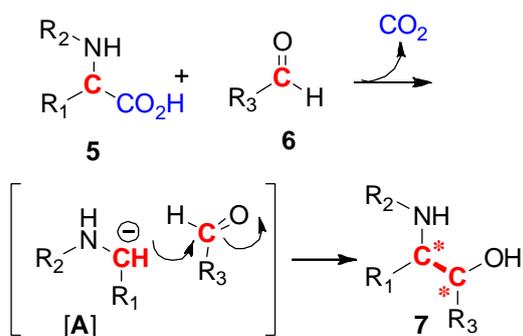
Scheme 1 赤堀反応 (1942)



2. 研究の目的

上記研究は意見をもとに、無保護アミノ酸(5)のアルデヒド(6)存在下での脱炭酸によって発生するカルバニオン(A)にさらにもう一分子のアルデヒド(6)が反応することによる、1,2-アミノアルコール誘導体(7)を生成する反応の開発を目的とする(Scheme 1)。さらに、この反応を不斉合成に発展させ、1,2-アミノアルコール骨格を有する光学活性医薬品の短行程合成への応用も可能にする事も目的とする。

Scheme 2



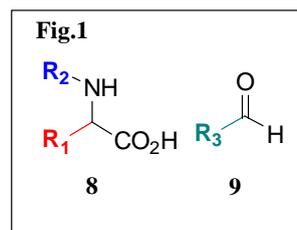
3. 研究の方法

(1) 反応条件の最適化。

現在得られている予備的な実験結果をもとに、反応溶媒、反応温度、試薬の当量数などを検討し、出来るだけ緩和な条件で収率良く反応が進行する条件を見出すと同時に、反応機構に対する情報も得る。緩和な条件、反応機構に対する知見は、立体選択的合成(不斉合成)へ発展させるためには必須である。

(2) 反応の適用限界を明らかにする。

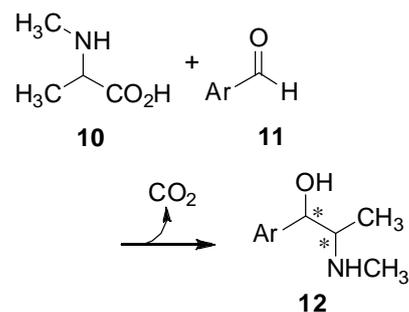
アミノ酸の種類 (R_1)、アミノ基の置換基 (R_2)、アルデヒドの種類 (R_3) を種々変化させてこの反応が進行するかどうかを検討する (Fig. 1)。これらの検討は、医薬品や天然物の短行程合成を完成させるためには必須である。



(3) 立体選択的合成を可能にする。

この反応においては、アミノ酸の不斉炭素に直接反応が起こるため、高い光学純度を有する光学活性体を得るためには、不斉反応の開発が必要である。さらに、不斉点を2ヶ所以上有する化合物も得られるので、ジアステレオ選択的の反応に関する検討も必要である(Scheme 3)。これらの問題点を解決する。

Scheme 3

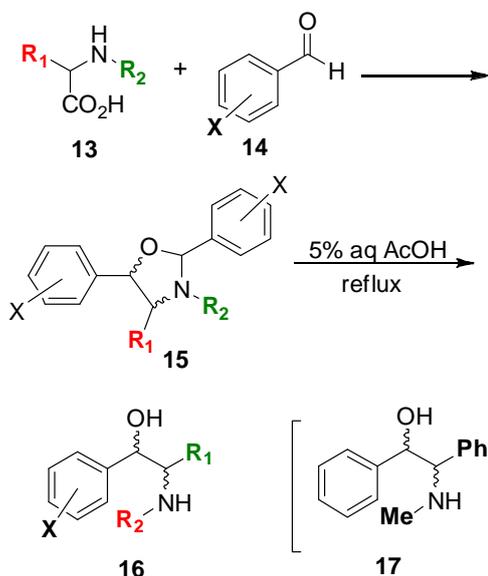


4. 研究成果

- (1) 中間体として生成するオキサゾリジン体(**15**)を加水分解することによって、収率良く目的のアミノアルコール体(**16**)が異性体の混合物として収率良く得られることを見出しているが、この反応の適用範囲を広げる目的で、無保護アミノ酸としてN-メチルフェニルアラニン (**13**, $R_1=-CH_2Ph$, $R_2=Me$) を用いた際に、副生成物として構造未知の化合物がえられた。この構造が1,2-ジフェニルアミノアルコール誘導体 (**17**) だということを見出した。

この副生成物の構造が明らかになったことにより、反応経路が明らかとなり、反応条件の再検討をしたところ、低温(130度→80度)、ベンズアルデヒドのモル比(6当量→2当量)、また無溶媒から無極性の溶媒(THF)でも反応することが明らかとなった。

Scheme 4

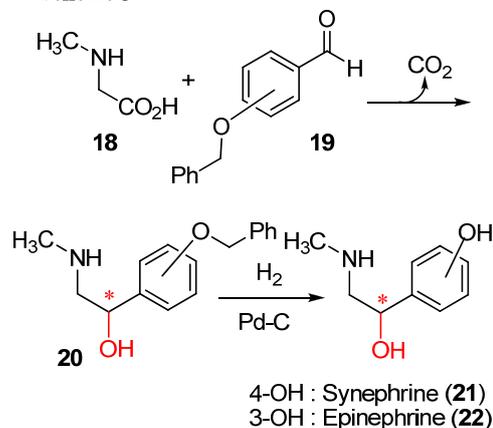


- (2) N-メチルアミノ酸以外のアミノ酸 (**13**, $R_2=H$) , でもこの反応が進行

し、**16** ($R_2=H$)を低収率ながら与えることを明にした。

- (3) N-Methylalanine (**13** , $R_1=-CH_3$, $R_2=Me$) と 4-Methoxybenzaldehyde (**14**, $X=4-OMe$)との反応によって、アミノアルコール体(**16**, $R_1=Me$, $R_2=Me$, $X=4-OMe$)が、立体異性体の混合物として、70%以上の収率で得られ、大幅な収率の改善が見られた。
- (4) 最も単純なアミノ酸として N-Methylglycine (**18**, $R_1=H$, $R_2=Me$) と *o*-または *m*-Benzyloxybenzaldehyde (**19**, $X=3-$ or $4-OCH_2Ph$)を用いて反応を行ったところ、これまでの反応と異なり、60%以上の収率で、副生成物を生じることなく目的のアミノアルコール誘導体 (**20**) を得ることに成功した (Scheme 5)。さらに、反応温度も従来の120度から80度にまで下げても反応が進行することを見出した。これらの生成物を脱ベンジル化することにより、脂質代謝促進作用を有するサプリメントとして用いられているシネフリン (**21**)、血管収縮作用を有する医薬品として使用されているエピネフリン (**22**) に導くことに成功した。

Scheme 5



- (5) これら医薬品の合成法は、今までと比較して短行程で効率的であること、また反応自体がユニークであることから注目をあび、平成22年3月に開催された日本薬学会第130年会における発表が、優れた研究発表の一つとしてハイライトに選定された。
- (6) この反応は、不斉炭素が一つしかない生成物が得られるため、不斉合成の検討には大変良いモデル反応と考えられる。極性の低い溶媒 (THFなど) 中で、またより低温で反応を検討し、反応を促進するための添加剤(酸触媒、金属触媒等)を加えてより緩和な反応条件を見出す検討をする予定である。

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 7 件)

1. Development of an ELISA system to determine the presence of antibodies specific for taxane structures
Satoshi Muto, Yuichi Kouyama, Yuusaku Yokoyama, Hiroaki Okuno, Toshihiro Ishii, Toru Masak, Yasuo Matsuzawa, Tatsuo Kawashima, Koji Shiraie
Biol. Pharm. Bull., **2011**, *in press* (査読有)
2. Palladium-Catalyzed mono-N-Allylation of Unprotected Amino Acids with 1,1-Dimethylallyl Alcohol in Water
Hidemasa Hikawa, Yuusaku Yokoyama
Org. Biomol. Chem., **2011**, *in press* (査

読有)

3. Cross-coupling reaction on N-(3,5-dibromo-2-pyridyl)piperazines: regioselective synthesis of 3,5-disubstituted pyridylpiperazines
Hikawa Hidemasa; Yokoyama, Yuusaku,
Tetrahedron **2010**, *66*(49), 9552-9559. (査読有)
4. Mechanism for the direct synthesis of tryptophan from indole and serine: a useful NMR technique for the detection of a reactive intermediate in the reaction mixture
Yokoyama Yuusaku; Nakakoshi Masamichi; Okuno Hiroaki; Sakamoto Yohko; Sakurai Satoshi
Magnetic Resonance in Chemistry **2010**, *48*(10), 811-817. (査読有)
5. Synthesis and evaluation of a novel liposome containing BPA-peptide conjugate for BNCT (査読有)
Shirakawa Makoto; Yamamoto Tetsuya; Nakai Kei; Aburai Kenichi; Kawatobi Sho; Tsurubuchi Takao; Yamamoto Yohei; Yokoyama Yuusaku; Okuno Hiroaki; Matsumura Akira
Applied Radiation and Isotopes **2009**, *67*(7-8S), S88-S90. (査読有)

[学会発表] (計 32 件)

1. 無保護アミノ酸の反応：赤堀反応の展開
横山祐作、氷川英正、松田直也、熊谷修一
第36回反応と合成のシンポジウム
ーライフサイエンスを試行した理論、反応および合成ー 2010. 11. (名古屋)
2. 3,5-ジ置換ピリジルピペラジン誘導体の位置選択的な合成

- 氷川英正、横山祐作
第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2010. 11 (京都)
3. 水溶液中でのアシル化反応(Part II)
藤岡 秀輔, 氷川 英正, 横山祐作
日本薬学会関東支部大会 2010. 10 (八王子)
4. インドールとセリンの反応によるトリプトファン不斉合成への試み
瀬下 麻衣子, 横山祐作, 中越 雅道
日本薬学会関東支部大会 2010. 10 (八王子)
5. バイオ医薬品開発に有用な親水性リンカーの合成研究
松田卓也, 氷川英正, 八木信宏, 横山祐作
日本薬学会関東支部大会 2010. 10 (八王子)
6. アミノ酸の脱炭酸-アルドール反応を用いたシネフリン及びフェニレフリン塩酸塩の合成法の開発
熊谷修一, 松田直也, 氷川 英正, 横山祐作
日本薬学会第 129 年会、2010. 3 (岡山市)
7. バイオ医薬品開発に有用な親水性ポリマーの合成研究
松田卓也, 氷川英正, 八木信宏, 横山祐作
日本薬学会第 129 年会、2010. 3 (岡山市)
8. 水溶液中でのアシル化反応：反応条件の検討
藤岡秀輔, 前田梨紗, 氷川英正, 横山祐作
日本薬学会第 129 年会、2010. 3 (岡山市)
9. 無保護アミノ酸、糖を用いた新しい合成反応の開発
横山祐作 (招待講演)
文部科学省戦略的基盤形成支援
- 有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発 第 3 回研究発表会
2009. 12 (徳島市)
10. 水中でのポリオールのエステル化反応
氷川英正、藤岡秀輔、前田梨紗、奥野洋明、横山祐作
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、
2009. 11 (金沢市).
11. Mechanistic Consideration for the Synthesis of Tryptophan from Indole and Serine Based on NMR Spectra.
Yuusaku Yokoyama, Masamichi Nakakoshi, Hiroaki Okuno, Yoko Sakamoto, Satoshi Sakurai.
The Paul A. Grieco Symposium 2009. 11 (Montana, USA)
12. Esterification of Water Soluble Alcohols in Homogeneous Aqueous Solution
Yuusaku Yokoyama, Risa Maeda, Hiroaki Okuno
The Paul A. Grieco Symposium 2009. 11 (Montana, USA)
13. Synthesis and biological evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor
Takafumi Suzuki, Osamu Takikawa, Hiroaki Okuno, Yuusaku Yokoyama
The 6th Joint Seminar on Biomedical Science among Prince of Songla University (PSU), Chiang Mai University (CMU), Kunming Medical University (KMU), and Toho University.
2009. 10 (Tokyo, Japan)
14. Esterification of Water Soluble Alcohols in Homogeneous Aqueous Solution

- Yuusaku Yokoyama, Risa Maeda,
Hiroaki Okuno
7th AFMC International Medicinal
Chemistry Congress (AIMECS09)
2009. 8 (Cairns, Australia)
15. Yuusaku Yokoyama, Masamichi
Nakakoshi, Hiroaki Okuno, Yohko
Sakamoto, Satoshi Sakurai.
Mechanistic consideration for the
synthesis of tryptophan from indole
and serine based on nmr spectra
12th Meeting of the International
Society for Tryptophan Research
(ISTRY) 2009. 7 (Florence, Italy)
16. Esterification of Polyols in Water (Part
II)
Yuusaku Yokoyama, Risa Maeda,
Hidemasa Hikawa, Hiroaki Okuno,
Shusuke Fujioka
日本プロセス学会 2009 サマーシン
ポジウム 2009. 7 (東京)
17. Synthesis and Inhibitory Activity of
Indoleamine 2, 3-Dioxygenase
Yuusaku Yokoyama, Katsuhiko
Tsutsumi, Hidetoshi Akimoto,
Osamu Takikawa, Hiroaki Okuno
The Eighth China-Japan Joint
Symposium on Drug Design and
Development 2008.11 (Kobe Japan)
18. Esterification of polyalcohol in water
Risa Maeda, Yuusaku Yokoyama,
Hiroaki Okuno
The First International Symposium on
Process Chemistry (ISPC08) 2008. 9
(Kyoto, Japan)
19. Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO)
阻害剤の合成
鈴木貴文、堤勝彦、山口智之、横山祐作

、滝川修、奥野洋明

第 12 回生体触媒化学シンポジウム –
生体触媒による物質変換–
2008. 12. (千葉、船橋)

20. 多価アルコールの水溶液中のエステル
化 ; Part3
前田 梨紗, 横山祐作, 奥野 洋明
日本薬学会第 129 年会、2008. 3 (京都)
21. Indoleamine 2,3-Dioxygenase(IDO) 阻
害剤の開発 Part 2
鈴木 貴文, 横山祐作, 滝川 修, 奥野
洋明
日本薬学会第 129 年会、2008. 3 (京都)

[その他]

ホームページ等

有機化学は面白い :
<http://www.mnc.toho-u.ac.jp/v-lab/youki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 祐作 (Yokoyama Yuusaku)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号 : 10095325

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし