

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06957

研究課題名(和文) 高反応性活性種の理解と制御に基づく医薬リード骨格の拡張

研究課題名(英文) Understanding and controlling a reactive intermediate allow for the expansion of lead-like chemical space

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・主席研究員

研究者番号：40771738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題ではアルキルナイトレンの分子内環化反応を基盤とした飽和N-ヘテロ環の合成を主題に、活性種の新規発生法および触媒による反応制御法の開発を行った。研究結果として主に、銅触媒による化学選択的アミノ化反応、ロジウム触媒によるジアステレオ選択的環化反応、1級アミンをナイトレン前駆体とする環化反応、の3つの成果を得た。開発した方法論により、既存手法では合成困難な多官能基型ヘテロ環の迅速な供給が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

飽和N-ヘテロ環は医薬化学における最重要骨格であり、既存手法では合成困難であった種々の多官能型ヘテロ環が本研究により容易にアクセス可能となった。構造的にユニークな新規ビルディングブロックにより医薬化学の発展が強く促進されると期待される。また本研究を通じて得られた反応活性種アルキルナイトレンの発生法や反応性に関する実験化学的知見は、昨今注目を集めている未開拓活性種の今後の発展に向けて重要な礎となる。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed for the synthesis of saturated nitrogen-heterocycles by means of alkyl nitrene cyclization. Major achievements of this project include the followings: (1) copper-catalyzed chemoselective aminations, (2) rhodium-catalyzed diastereoselective aminations, and (3) CH insertion of alkyl nitrenes generated from primary amines. The developed methods allow for the expeditious access of complex saturated N-heterocycles otherwise difficult to obtain.

研究分野：医薬化学

キーワード：ナイトレン N-ヘテロ環 化学選択性 医薬リード ジアステレオ選択性 エナンチオ選択性

1. 研究開始当初の背景

クロスカップリング反応とコンビナトリアルケミストリーの台頭によってもたらされた化合物ライブラリー中の sp^2 炭素の割合増加と、続く多数の開発化合物の失敗を経て、創薬化学は近年急速に sp^3 炭素を主骨格とする化合物へと舵を切っている。中でもアニリドの代謝不安定性と毒性に起因する問題が多く見られたことから、ピロリジンやモルフォリンを始めとする多様な飽和 N-ヘテロ環の重要性が益々高まっていた。特に官能基を三次元空間に狙い通りに配置することを目指し、剛直なビシクロ・スピロ環構造を含む化合物が医薬リードとして注目を集めていた。これら環状部位は分子中央に位置した際に最も効果的なため、複数の官能基を有するビルディングブロックが強く求められていると考えられた。事実、「高度に官能基化された二環性アミンの簡便合成」は創薬化学者たちにより「合成化学の未解決問題」の一つとして重要な研究課題に挙げられていた。

2. 研究の目的

既存の飽和 N-ヘテロ環合成法を精査したところ、(1) 窒素上に導入した活性化基の生成物からの除去が困難、(2) 窒素遠隔位への官能基導入が困難、という二つの課題が明らかとなった。そのため、本研究では窒素原子が即座に利用可能な無保護飽和 N-ヘテロ環の形で化合物を供給可能な方法論の開発を目的とした。

3. 研究の方法

研究開始時点において、容易に調製可能なイソキサゾリジン-5-オンをナイトレン前駆体とする無保護環状β-アミノ酸の合成法を見出していた。この反応は還元的な N-O 結合の切断と分子内 C-H 結合の酸化を組み合わせたレドックスニュートラルな化学変換を特徴とし、構造化学の観点から興味深いβ-プロリン誘導体を与えた。一方で、本反応はβ位が官能基化された N-ヘテロ環の新規合成法と見なすことも可能であった。特にカルボン酸を用いた脱炭酸型ラジカル反応の開発が盛んであることから、カルボン酸をアミド基に限定されない汎用的官能基導入への足がかりと位置づけることで多様な N-ヘテロ環合成に繋がると考え、本反応系を研究開発の基盤とした。

4. 研究成果

本研究の成果は大きく三つに大別できる。すなわち、(1) 銅触媒系を用いた化学選択的なアミノ化反応の開発、(2) ロジウム触媒系を用いたジアステレオ選択的なアミノ化反応の開発、(3) 1級アミンをナイトレン前駆体とする新規環化反応の開発、である。

それまでに見出していたロジウム触媒を用いた無保護環状β-アミノ酸合成では、基質構造に応じて芳香環との求電子的アミノ化反応と脂肪族 C-H 結合への挿入反応という二つの反応形式が可能であった。そのため同一基質内に二つの反応点を有する場合には、環化混合物が得られるという問題があった。そこで化学選択的な環化反応の開発を目指し、触媒系の検討を行った。種々の金属および配位子の組み合わせをスクリーニングした結果、一価銅に対して電子供与性窒素と電子吸引性窒素を含む二座型配位子の利用により芳香環選択的なアミノ化反応が促進されることを見出した(図1)。本触媒系はベンジル位や3級など高反応性の C-H 結合存在下においても芳香環選択的にアミノ化反応を促進した。またオレフィンなどナイトレンとの副反応が一般に懸念される官能基共存下においても所望の環化反応が円滑に進行した。

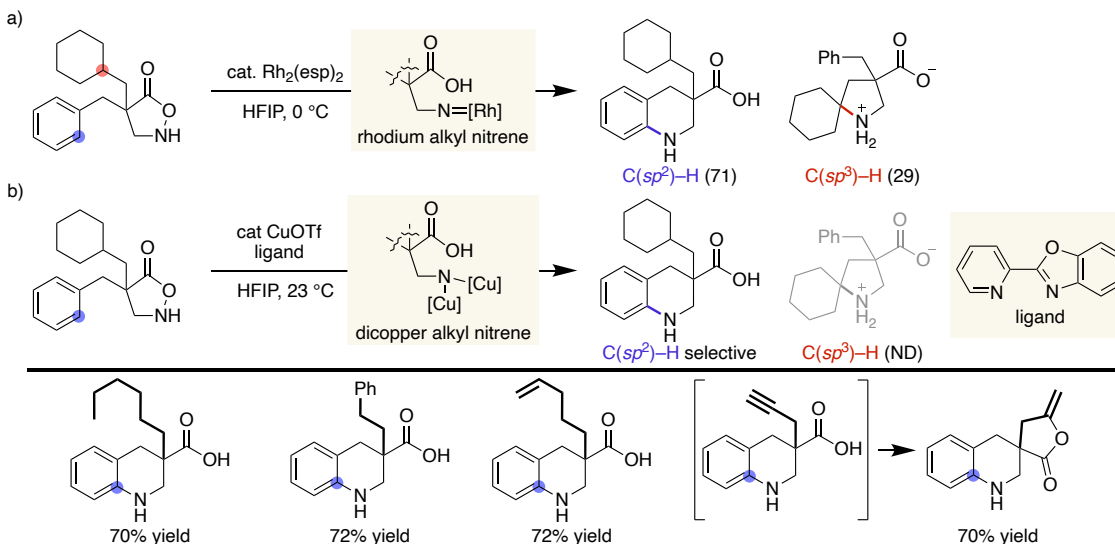


図1 銅触媒による化学選択的なアミノ化反応

二つ目の成果では、ロジウム触媒系により遠隔多置換ピロリジン骨格の高 *anti* 選択的な構築に成功した (図 2)。多置換ピロリジン合成におけるジアステレオ選択性は隣接置換基との相対配置により制御されることが一般的であり、本例のような遠隔位のジアステレオ選択性の制御は困難とされてきた。本反応は種々の置換基を有する基質に対して幅広く有効であり、構造的に多様な多官能基化ピロリジンが効率的に得られた。また本研究の特異な選択性の源泉は量子化学計算により詳細に検討された。

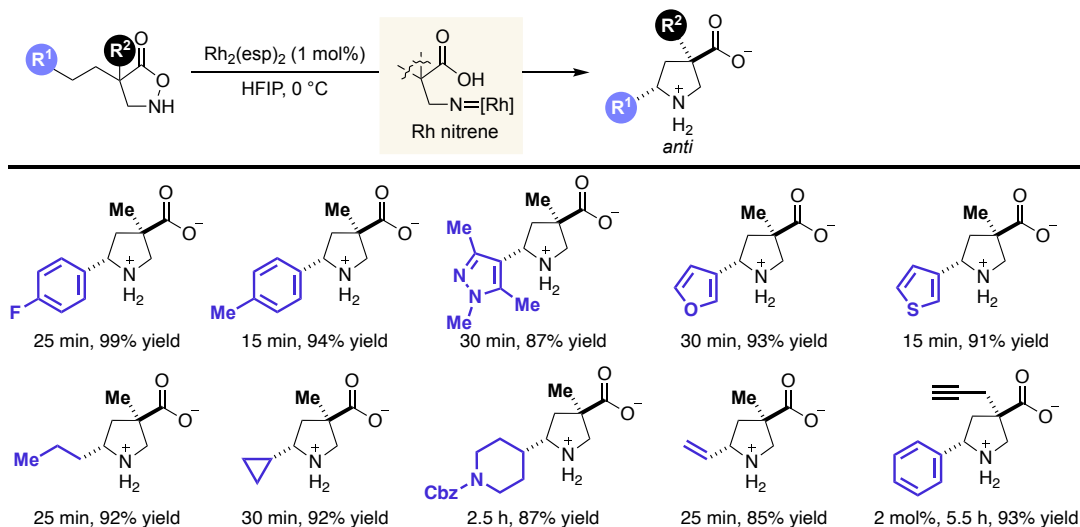


図 2 高ジアステレオ選択的遠隔三置換ピロリジン合成

三つ目の成果である 1 級アミンを基質としたナイトレン生成法の開発では、これまでの知見から窒素上に何らかの脱離基を有するアミン誘導体がナイトレン前駆体になると想起し、種々の 1 級アミン酸化体を検討した。塩素原子を有する *N*-Cl アミンなどは反応性が高すぎるため奏功しなかったが、*O*-Bz 基を有するアミンに対しロジウム触媒を用いることで所望の環化反応が円滑に進行することを見出した。生じたナイトレンはベンジル位のみならず活性化されていない C-H 結合へも容易に挿入することが判明し、種々のピロリジン誘導体が効率的に得られた。この手法により天然物を基質とした骨格改変も可能であった (図 3)。

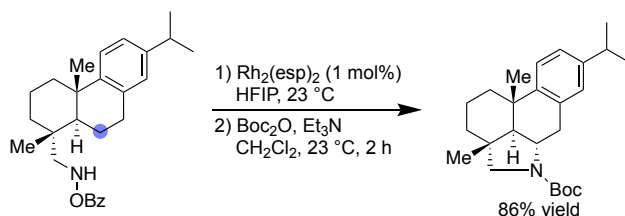


図 3 1 級アミンの環化を基盤とする天然物の骨格改変

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Opie Christopher R., Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu, Kumagai Naoya	4. 巻 25
2. 論文標題 Less Is More: N(BOH) ₂ Configuration Exhibits Higher Reactivity than the B ₃ N ₂ Heterocycle in Catalytic Dehydrative Amide Formation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 694 ~ 697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c04382	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 Samanta Sadhanendu, Cui Jin, Noda Hidetoshi, Watanabe Takumi, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 88
2. 論文標題 Asymmetric Syn-Selective Vinylogous Addition of Butenolides to Chromones via Al-Li-BINOL Catalysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1177 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02731	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 Tang Xinxin, Tak Raj K., Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 61
2. 論文標題 A Missing Link in Multisubstituted Pyrrolidines: Remote Stereocontrol Forged by Rhodium Alkyl Nitrene	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202212421	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 Tak Raj K., Amemiya Fuyuki, Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation and application of Cu-bound alkyl nitrenes for the catalyst-controlled synthesis of cyclic α -amino acids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 7809 ~ 7817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC01419F	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 Noda Hidetoshi, Tang Xinxin, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 104
2. 論文標題 Catalyst Controlled Chemoselective Nitrene Transfers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Helvetica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 e2100140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hlca.202100140	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 Tak Raj K., Noda Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 23
2. 論文標題 Ligand-Enabled, Copper-Catalyzed Electrophilic Amination for the Asymmetric Synthesis of Amino Acids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8617 ~ 8621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03328	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 Hidetoshi	4. 巻 69
2. 論文標題 Imbuing an Old Heterocycle with the Power of Modern Catalysis: An Isoxazolidin-5-one Story	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1160 ~ 1169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00750	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 Lennart, Noda Hidetoshi, Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	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 European Journal of Organic Chemistry	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 Hidetoshi, Asada Yasuko, Shibasaki Masakatsu	4. 巻 22
2. 論文標題 O-Benzoylhydroxylamines as Alkyl Nitrene Precursors: Synthesis of Saturated N-Heterocycles from Primary Amines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8769 ~ 8773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02842	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 Hidetoshi, Shibasaki Masakatsu, Kumagai Naoya	4. 巻 78
2. 論文標題 Design, Synthesis, and Application of Multiboron Heterocycle to Direct Amidation Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 971 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.971	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12件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 崔 進, Oriez Raphael, 野田 秀俊, 渡辺 匠, 柴崎 正勝
2. 発表標題 Concise and Stereodivergent Approach to Chromanone Lactones through Copper-Catalyzed Asymmetric Vinylogous Addition of Siloxyfurans to 2-Ester-Substituted Chromones
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sadhanendu Samanta, Jin Cui, Hidetoshi Noda, Takumi Watanabe, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Asymmetric syn-selective vinylogous addition of butenolides to chromones catalyzed by ALB
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xinxin Tang, Raj K. Tak, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Stereoselective synthesis of remotely functionalized pyrrolidines by Rh-catalyzed C-H insertion
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野田 秀俊, Raj Tak, 雨宮 冬樹, 柴崎 正勝
2. 発表標題 アルキルナイトレンの触媒制御を基盤とする環状 β -アミノ酸合成法の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xinxin Tang, Hidetoshi Noda, Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Remotely Functionalized Pyrrolidines by Rh-catalyzed C-H Insertion
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidetoshi Noda
2. 発表標題 Catalytic Synthesis of Saturated N-Heterocycles: Taking NO for an Answer
3. 学会等名 Kanazawa University Sakigake Project 2020 Seminar: 4th Ohmiya Lab and Takeda Virtual Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田秀俊
2. 発表標題 高反応性活性種の制御に基づく飽和N - ヘテロ環合成法の開発
3. 学会等名 お茶の水女子大学化学科講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Christopher Roderick Opie, Nobuaki Kashiwagi, Hidetoshi Noda, Ryosuke Tsutsumi, Masakatsu Shibasaki, Naoya Kumagai
2. 発表標題 The Synthesis and Isolation of Novel Bis-Hydroxyboranes and DATB-containing molecules
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tang Xinxin、野田 秀俊、柴崎 正勝
2. 発表標題 Development of Configurationally Locked Paddle Wheel Rhodium Complexes for the Catalyst-Controlled C-H Amination
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野田 秀俊、Raj Tak、柴崎 正勝
2. 発表標題 銅触媒を用いた求電子的アミノ化反応による環状 - アミノ酸の触媒的不斉合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Raj Kumar Tak, Fuyuki Amemiya, Hidetoshi Noda, and Masakatsu Shibasaki
2. 発表標題 Catalytic Chemoselective Synthesis of Cyclic α -Amino Acids
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田秀俊
2. 発表標題 未開拓ケミカルスペースを志向した触媒反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Noda Hidetoshi, Kumagai Naoya, Shibasaki Masakatsu	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 506
3. 書名 Copper Catalysis in Organic Synthesis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>微生物化学研究所 https://www.bikaken.or.jp/ The Shibasaki Lab https://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html</p>
--

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