

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790007
 研究課題名（和文） 酸化的炭素骨格構築型触媒の創出と新概念化合物合成からの創薬アプローチ
 研究課題名（英文） Development of Catalytic Construction of Carbon Frameworks Oriented to Conceptually Novel Medicinal Chemistry
 研究代表者
 生長 幸之助（Kounosuke Oisaki）
 東京大学・大学院薬学系研究科・助教
 研究者番号：00583999

研究成果の概要（和文）：第一列遷移金属および有機レドックスメディエータの組み合わせにより[1e+1e]酸化を行いうる、新概念触媒系3例の創製に成功した。これを用いて非天然型 α アミノ酸、C(2)-もしくはC(3)-官能基化アミンなど、創薬化学観点から魅力あるビルディングブロックを短工程にて与える手法へと発展させることができた。

研究成果の概要（英文）：Three novel catalytic systems composed of first-row transition metal and organo-redox mediator have been developed. The catalytic systems can oxidize compound via [1e+1e] mechanism to produce attractive medicinal building blocks in short steps, such as non-natural α -amino acid surrogate, C(2)-andC(3)-functionalized amines.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：有機化学、有機合成、医薬化学、触媒、酸素酸化、アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

生命科学と化学領域の叢智を結集して高付加価値製造物を生み出す医薬産業は、天然資源に乏しい日本国の基幹産業として重要な位置づけにある。しかし2010年問題に顕在化しているように、世界的に新薬が出にくくなっている現状にもある。この閉塞的狀況を打破すべく、新規骨格を持つ医薬リード候補の開拓は重要である。

研究代表は【新規概念に基づく触媒創製】を、その課題解決に有効な下部戦略の一つとして提案した。これまで非現実的とされてきた医薬リード候補化合物を探索の土俵に上げてきた背景には、クロスカップリングやオレフィンタセシスに代表されるように、新規な人工触媒創製が鍵としてあった。また申請者自身も、これまでの研究過程にてそれを実

証し、この戦略には高い確実性があるものと確信するに至った。

天然アミノ酸から構成されるペプチド製剤には、細胞膜透過性の低さ・薬物動態の問題など、本質的な問題点が存在する。既存のペプチド製剤の限界を克服していくという意味で、非天然型ペプチドの応用は意義深い。当然ながら天然に存在しない化合物であるため、医薬探索の土俵に上げるには、幅広い種類の化合物を網羅的かつ短工程供給可能な基盤技術＝新規触媒的方法論の確立こそが必須となる。

2. 研究の目的

本研究では、環境調和性の高い直接的化学変換を実現する、酸化的炭素骨格構築型触媒

の開発、およびそれを基盤とした、新規骨格を持つ医薬リード候補化合物を迅速に供給する方法論の確立を旨とした。

具体的には新たに設計した酸化触媒を用いた脱水素型クロスカップリング反応(Cross Dehydrogenative Coupling : CDC)の開発、それを基盤とした非天然型ペプチドなどの新規骨格を持つ医薬ビルディングブロックの短工程合成と網羅的ライブラリー構築を行い、既存医薬開発プロセスが有する問題点の解決に重要な基盤方法論の確立を目的とした。

3. 研究の方法

将来像も含め下記の3段階での実行を計画した。

- (1) 穏和な条件下に脱水素型クロスカップリング (CDC) 反応を進行させる、人工触媒の設計概念を確立する
- (2) (1)の触媒的 CDC 反応を応用し、医薬的に魅力ある合成単位を幅広く供給可能な基盤方法論を確立する
- (3) (2)を応用して非天然型ペプチドライブラリーを構築・応用し、耐性菌対策を始めとする医薬領域の重要課題の解決を目指す。

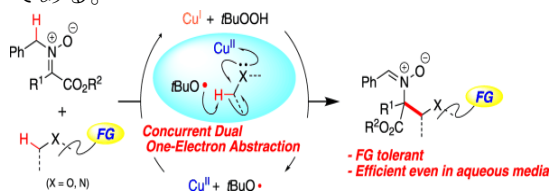
2012 年度には(1)の達成、2013 年度には前年度の結果を基に (2)の達成、また(3)への着手を目標として研究に取り組んだ。

とくに元素戦略的に有利な第一列遷移金属 (銅、鉄、コバルト、マンガンなど) の酸化触媒としての積極的活用、より一層の基質適用範囲の拡大、環境調和型酸化剤である酸素の活用など、実用面での触媒特性向上に重点を置いて取り組んだ。

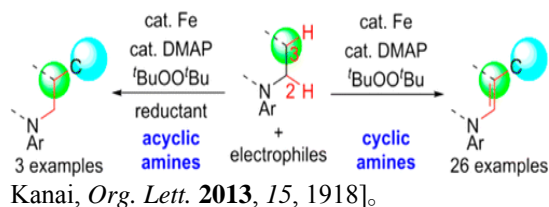
4. 研究成果

(1) 銅(I)—*t*-ブチルヒドロペルオキシド触媒系を用いることで、ヘテロ原子 α 位 $C(sp^3)$ -H 結合を標的としたニトロンとの触媒的 CDC 反応の開発に成功した [Hashizume, Oisaki & Kanai, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288; *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 236]。本触媒系が生成する反応活性種は炭素ラジカルではなく [1e+1e]酸化過程からのカルボカチオン中間体であり、求核剤たるニトロンと反応して炭素-炭素結合を形成するという、前例のない反応形式の実証にも成功した。また、[1e+1e]機構の高い反応活性及び官能基受容性を活かし、様々な極性官能基を保護すること無しに化学選択的 CDC 反応を進行させることにも成功した [Hashizume, Oisaki & Kanai, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2600]。本反応が与える生成物は様々な非天然型 α -アミノ酸構造を有しており、医

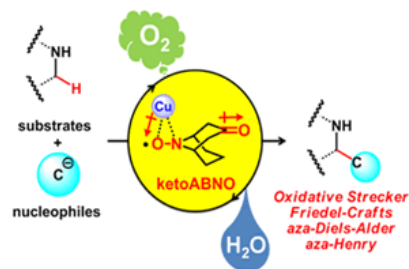
薬化学的に魅力あるビルディングブロックである。



(2) アミンを[1e+1e]機構により酸化して得られるイミニウムカチオンを系中で異性化させれば求核剤としてのエナミンが生成できる。この洞察に基づき、ニトロアルケン類をパートナー求電子剤とすることで、アミン 3 位の鉄-過酸触媒系による直接的酸化的官能基化反応を実現した。本条件は温和な条件下に進行するため、既存の C(3)-H 活性化触媒系では適用外となっていた鎖状アミンの変換を、世界で初めて可能とした[Takasu, Oisaki &



(3) 電子求引性置換基で修飾し酸化活性を向上させた新規有機ラジカル (ketoABNO) と、銅 (I) との組み合わせから実現される [1e+1e]酸化触媒を通じて、1 級・2 級アミンをイミンへと酸素酸化する穏和な触媒法の開発に成功した。不安定中間体であるイミンを炭素求核剤で系中捕捉することで、種々の炭素-炭素結合形成反応へと展開することもできた。触媒条件の温和さを最大限活かし、世界初の酸素関連型触媒的不斉脱水素クロスカップリング反応の実現にも成功した [Sonobe, Oisaki & Kanai, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249]。



以上の成果は、5 報の査読付き原著論文として公表することができた。また国内/海外学

会あわせて計 29 件の発表を行い、成果の周知および情報共有を行うことが出来た。

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 5 件) すべて査読有

(1) Noriaki Takasu, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Iron-catalyzed oxidative C(3)-H functionalization of amines”, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1918-1921. DOI: 10.1021/ol400568u

(2) Toshiaki Sonobe, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic aerobic production of imines en route to mild, green, and concise derivatization of amines”, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249-3255. DOI: 10.1039/C2SC20699D

(3) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Functional group-tolerant catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2600-2606. DOI: 10.1002/asia.201200359

(4) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones through an outer-sphere C(sp³)-H activation process”, *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 236-241. DOI: 10.1002/tcr.201100024

(5) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288-4291. DOI: 10.1021/ol201629n

[学会発表] (計 29 件)

(1) 阿部純平、生長幸之助、金井求、「インドール縮環骨格の迅速合成を目指した触媒的脱水素型環化反応の開発」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(2) 田辺佳奈、松本拓也、生長幸之助、相馬洋平、金井求、「アスパラギン選択的なアミド結合の切断法」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(3) 橋詰祥伍、生長幸之助、金井求、「ニトロ転移型酸化カップリング反応の水系三成分反応への展開」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(4) 小島正寛、生長幸之助、金井求、「触媒的酸素活性化を指向した sp³ C-H 光酸化反応の開発」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月

27 日～03 月 30 日、神奈川

(5) 小澤淳、Ni Jizhi、生長幸之助、金井求、「分子酸素による単純アルコールの位置選択的 C-H 酸素化反応の開発」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(6) 園部敏亮、生長幸之助、金井求、「酸化的炭素骨格構築を指向したアミンの触媒的酸素酸化反応の開発」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(7) 関陽平、園部敏亮、生長幸之助、金井求、「新規病態治療パラダイムの創出を指向した新規触媒的酸素酸化反応およびタンパク質の化学選択的人工修飾法の開発」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(8) 高須典明、生長幸之助、金井求、「鉄触媒を用いたアミン類の酸化的 3 位官能基化反応」、日本薬学会第 133 年会、2013 年 03 月 27 日～03 月 30 日、神奈川

(9) Toshiaki Sonobe, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic aerobic derivatizations of amines oriented to concise synthesis of medicinal building blocks”, the 5th Global COE Retreat in Oiso, 2013 年 01 月 19 日～01 月 20 日、山梨

(10) 高須典明、生長幸之助、金井求、「鉄触媒を用いたアミン類の酸化的 β 位官能基化反応」、第 30 回 メディシナルケミストリーシンポジウム(MCS2012)、2012 年 11 月 28 日～11 月 30 日、東京

(11) Toshiaki Sonobe, Youhei Seki, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic Aerobic Production of Imines en Route to Mild, Green and Concise Derivatizations of Amines, the 7th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-7), 2012 年 11 月 18 日～11 月 19 日、東京

(12) Noriaki Takasu, Masahiro Kojima, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Fe-Catalyzed Oxidative C(3)-Functionalization of Amines”, the 7th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-7), 2012 年 11 月 18 日～11 月 19 日、東京

(13) Kounosuke Oisaki, Toshiaki Sonobe, Motomu Kanai, “Catalytic Aerobic Production of Imines en Route to Mild, Green and Concise Derivatizations of Amines”, International

Conference “Catalysis in Organic Synthesis”(ICCOS-2012) and Post-Conference Symposium “Frontiers of Organometallic Chemistry”(FOC-2012), 2012年09月15日～09月22日、モスクワ/サンクトペテルブルグ (ロシア)

(14) 橋詰祥伍、生長幸之助、金井求、「触媒的ニトロン転移型酸化カップリング反応の開発」、第47回天然物化学談話会、2012年07月04日～07月06日、熊本

(15) 園部敏亮、生長幸之助、金井求、「酸化的炭素骨格構築を指向したアミン類の触媒的酸素酸化反応の開発」、第47回天然物化学談話会、2012年07月04日～07月06日、熊本

(16) 松本拓也、生長幸之助、金井求、「第一級アミドを用いる触媒的酸化型 C-N カップリング反応の開発」、第47回天然物化学談話会、2012年07月04日～07月06日、熊本

(17) 橋詰祥伍、生長幸之助、金井求、「触媒的ニトロン転移型酸化カップリング反応の開発」、東大薬学系研究科主催「組織的若手海外派遣ヨーロッパシンポジウム」、2012年06月06日～06月14日、ボン大学/ケンブリッジ大学/オックスフォード大学 (ドイツ・イギリス)

(18) 園部敏亮、生長幸之助、金井求、「酸化的炭素骨格構築を指向したアミン類の触媒的酸素酸化反応の開発」、第101回有機合成シンポジウム、2012年06月06日～06月07日、東京

(19) 橋詰祥伍、生長幸之助、金井求、「触媒的ニトロン転移型酸化カップリング反応の開発」、日本薬学会第132年会、2012年03月29日～03月31日、北海道

(20) 松本拓也、生長幸之助、金井求、「第一級アミドを用いる触媒的酸化型 C-N カップリング反応の開発」、日本薬学会第132年会、2012年03月29日～03月31日、北海道

(21) 高須典明、生長幸之助、金井求、「鉄触媒を用いたアミン類の酸化的3位官能基化反応」、日本薬学会第132年会、2012年03月29日～03月31日、北海道

(22) 園部敏亮、生長幸之助、金井求、「酸化的炭素骨格構築を指向したアミン類の触媒的酸素酸化反応の開発」、日本薬学会第132年会、2012年03月29日～03月31日、北海道

(23) Kounosuke Oisaki, Shogo Hashizume, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, 13th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC Sponsored Conference (FLOHET13), 2012年03月04日～03月07日、フロリダ (アメリカ)

(24) Kounosuke Oisaki, Shogo Hashizume, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, The 6th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia / The 2nd New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6/ NICCEOCA-2), 2011年12月11日～12月15日、香港 (中国)

(25) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), 2011年11月29日～12月02日、東京

(26) 生長幸之助、橋詰祥伍、金井求、「ニトロン移動型触媒的脱水素クロスカップリング反応の開発」、第37回反応と合成の進歩シンポジウム、2011年11月07日～11月08日、徳島

(27) Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, “Catalytic migratory oxidative coupling of nitrones”, The 2nd International Symposium on Process Chemistry (ISPC2011), 2011年08月10日～08月12日、京都

(28) 橋詰祥伍、生長幸之助、金井求、「新規触媒的ニトロン転移型酸化カップリング反応の開発」、有機金属若手の会 夏の学校、2011年07月11日～07月13日、兵庫

(29) 生長幸之助、Qiaowei Li、古川博康、Alexander U. Czaja、Omar M. Yaghi、「不均一系触媒への応用を志向した金属担持型金属-有機構造体の開発」、第9回次世代を担う有機化学シンポジウム、2011年05月27日～05月28日、東京

[その他]
ホームページ等
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

生長 幸之助 (Kounosuke Oisaki)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号：00583999