

平成 26 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890158

研究課題名(和文) アミノ酸誘導体の環境調和型合成法の開発

研究課題名(英文) Development of environmentally friendly synthetic method for amino acid

研究代表者

矢崎 亮 (Yazaki, Ryo)

九州大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：70635812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：カルボニル化合物の事前活性化を行うことなく、直接的かつ触媒的な位のアミノ化反応を達成した。本反応では従来法では必須であった強塩基を必要とせず、反応系中にてカルボニル化合物のエノラート化とアミノ化試薬の酸化的カップリング反応を一段階にて行う反応である。また本触媒反応では、エステルやケトン存在下においても望みの位のみを、化学選択的にアミノ化することが可能である。またアミノ酸誘導体の官能基化反応において、反応性の高いアミノ基を保護することなく、触媒制御による水酸基選択的な反応を開発した。本反応では、アミノ基無保護のセリン含有ペプチドにおいて、水酸基選択的に反応を進行させることに成功した。

研究成果の概要(英文)：We developed direct catalytic amination reaction of carbonyl compounds under mild reaction conditions. It is noteworthy that desired amination product was chemoselectively obtained even in the presence of ketone or ester. In addition, catalyst-controlled chemoselective hydroxyl group functionalization of amino acid derivatives over innately more reactive amino group was developed. The present catalysis enabled hydroxy group-selective functionalization of N-protected serine-containing peptide.

研究分野：14

科研費の分科・細目：6801

キーワード：アミノ酸 触媒 環境調和 化学選択性

### 1. 研究開始当初の背景

タンパク質の最小構造単位である  $\alpha$ -アミノ酸やその誘導体は、医薬品や機能性材料等をはじめとして広く用いられている。これら  $\alpha$ -アミノ酸類の合成法の開発はこれまで盛んに行われている。その多くは Strecker 型反応やグリシンのアルキル化等の炭素-炭素結合形成反応を基軸とした合成手法であった。本合成手法では触媒的不斉合成をはじめとして立体選択的な反応など多くの有用な反応が開発されている。

一方で、炭素-窒素結合形成反応として、入手容易なカルボニル化合物の  $\alpha$ 位の  $\alpha$ -アミノ化反応を用いた合成手法は、化学量論量以上の反応試薬を用いたものが報告されている。本反応ではカルボニル化合物とアミンの双方が求核剤として機能するため必然的に酸化のプロセスとなる。そこでこれまでの報告例の多くがカルボニル化合物の事前活性化と、 $\alpha$ -アミノ化試薬との酸化のカップリング反応の2段階の反応行程を要していた。近年になり、既存の化学量論量以上の反応試薬を用いる合成手法と比較してより環境調和性に優れた手法として、触媒的な反応が報告されている。本合成手法においては、 $\alpha$ -アミノ化試薬とのカップリング反応は触媒的に進行させることが可能となり、より実用的ではあるものの、依然としてカルボニル化合物の事前活性化が必要である点や、反応基質の官能基許容性等において改善の余地が残されている。

また  $\alpha$ -アミノ酸誘導体合成において、反応性の高い  $\alpha$ -アミノ基等の選択的な官能基化反応は多く報告されている。一方で、セリンの側鎖の水酸基等は、 $\alpha$ -アミノ基と比べて反応性が低く、従来法では、一旦  $\alpha$ -アミノ基を保護することで選択的な官能基化が行われている。本合成手法は信頼性が高く、多くの誘導体合成に用いられている。しかしながら本合成プロセスでは、 $\alpha$ -アミノ基の保護基の脱着に伴う、反応行程数や廃棄物の増加など、環境調和性の観点において改善の余地が残されていた。

### 2. 研究の目的

炭素-窒素結合形成反応を用いて  $\alpha$ -アミノ酸誘導体合成法の開発を行う。特に既存の手法では困難であった、温和な条件においても反応が進行する触媒及び反応基質のデザインを行う。また  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成法開発において、既存の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体やペプチドの誘導体化を行う手法として、触媒制御による保護基を用いない環境調和型の化学選択的な反応開発を行うことで、様々な  $\alpha$ -アミノ酸誘導体を合成し、創薬化学分野の発展に寄与することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究課題における炭素-窒素結合形成反応では、炭素源としてカルボニル化合物、窒

素源としてアミンを用いる。そのためカルボニル化合物の活性化(エノラート化)と酸化プロセスを促進させる触媒及び、温和な条件における活性化を可能とするカルボニル化合物のデザインを行う。環境調和性に優れた反応の開発を指向し、酸化剤として酸素(空気)を用いるため触媒としてこれまで酸素酸化反応に用いられている銅やパラジウム触媒を中心に種々検討を行う。

$\alpha$ -アミノ酸誘導体の触媒的な化学選択的活性化反応では、協奏機能触媒を用いることで求電子剤と求核剤の同時活性機構を駆使し、目的の水酸基選択的な反応開発を行う。

### 4. 研究成果

【平成24年度】

初期検討として温和な条件下におけるカルボニル化合物の活性化(エノラート化)が可能な反応試薬の探索を行った。通常はリチウムジイソプロピルアミド(LDA)のような強塩基等を用いることで、不可逆的なエノラート形成が可能であるが、強塩基性条件下では官能基許容性が低く、また触媒的な反応への適用が困難であることが予想された。そこで塩基を用いる脱プロトン化によるエノラート形成にこだわることなく、脱炭酸反応に伴うエノラート形成等の検討を含め、幅広くカルボニル化合物の検討を行った。また反応生成物の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体への展開も考慮し、容易にカルボン酸等へと変換可能な反応基質を中心に検討を行った。

反応系中におけるカルボニル化合物の活性化の評価系として、 $\alpha$ -アミノ化試薬は事前に酸化された試薬を別途調製し、触媒反応用いることとした。触媒としては最終的な酸素酸化反応も指向し、銅やパラジウム等の遷移金属錯体を用いて検討を行った。

種々検討の結果、カルボニル化合物の触媒的な活性化が可能な金属錯体との組み合わせを見出すことに成功し、目的とする  $\alpha$ -アミノ化反応の進行は確認できたものの、目的の化合物は低収率であった。これまでの検討においては金属錯体によって活性化されたカルボニル化合物が、温和な塩基によってエノラートへと変換される反応機構を推定しており、基本的に外部塩基を添加して反応検討を行っていた。しかしながらこの外部塩基により  $\alpha$ -アミノ化試薬や触媒の分解が示唆された。そこで、 $\alpha$ -アミノ化試薬とカルボニル化合物を、外部塩基を用いることなく触媒条件下反応させたとすると目的の  $\alpha$ -アミノ化体は比較的良好な収率で得られてくることがわかった。本反応では  $\alpha$ -アミノ化試薬と触媒によって効果的にカルボニル化合物のエノラート形成が行われるため、外部塩基を用いることなく温和な条件下反応が進行したものと考えられる。その他有機合成反応において多く用いられている  $\alpha$ -アミノ化試薬等の検討も行ったが目的とする  $\alpha$ -アミノ化反応は、特定の試薬のみで進行することがわかった。

## 【平成25年度】

前年においてアミノ化反応の進行を確認することができたため、本反応の条件の最適化を引き続き行った。本反応では金属錯体のLewis酸性度が重要であり、Lewis酸性が弱い錯体や、逆に酸性度が強すぎる錯体では副反応が進行しやすくなることがわかった。またアミノ化試薬の最適化も行うことで良好な収率で目的物を得る条件を見出すことが出来た。

そこで続いてカルボニル化合物に様々な官能基を有するものを用いて基質一般性の検討を行った。予想通り、単純な基質として、炭素鎖が長いものにおいては問題なく反応が進行することが確認された。またベンゼン環を有し、反応性の高いベンジル位のメチレン部位を有する基質においても収率の低下を伴うことなく反応の進行を確認することができた。特筆すべきことに、本触媒反応では、エステルやケトン存在下においても望みの位のみを、化学選択的にアミノ化することが可能であった。実際に単純なケトンのみを用いて最適条件下反応を行ったところ目的のアミノケトンの生成は確認されなかった。なお本反応生成物は温和条件下、酸化度を変えることなくエステル等へ変換可能であった。本反応を用いることで各種非天然型の炭素骨格や官能基を有する $\alpha$ -アミノ酸誘導体を合成することが可能となった。

また本年度では、アミノ酸誘導体の合成法開発において、既存のアミノ酸誘導体やペプチドの誘導体化に関する研究にも着手した。既存のアミノ酸誘導体を用いる利点として、光学的に純粋な誘導体を容易に合成し得る点がある。既存の合成手法では迅速かつ簡便な誘導体合成が困難であると予想される、水酸基選択的な反応開発を目指し検討を行った。モデル基質として天然の $\alpha$ -アミノ酸より容易に合成可能な光学的に純粋なフェニルアラニノールを用いて触媒及び求電子剤の検討を行った。種々検討を行った結果、求電子剤としてアクリロニトリルを、また触媒としてソフトなLewis酸及び塩基として機能する「協奏触媒」を用いることで、アミノ基を保護することなく目的の水酸基のみが反応した生成物が得られることを見出した。本反応では触媒非存在下では、アミノ基のみが反応した生成物が得られるため、触媒によって基質の官能基本来の反応性を逆転することに成功している。なお本反応は触媒制御によるアミノ基存在下水酸基選択的なプロトン移動型の反応における初の報告例である。本反応はグラムスケールでの反応も可能であり、また触媒量の低減化にも成功している。またその他の各種アミノアルコールへの適用も可能であった。さらにより複雑な反応基質としてペプチドへの適用も行った。ペプチドを反応基質として利用する際に、酸性度の高いアミドのNHのプロトンが反応の進行を妨げることが懸念されたが、セリンとフ

ェニルアラニンのペプチドにおいては、セリンのアミノ基を保護することなく反応性の低い水酸基選択的に反応を進行させることに成功した。各種ペプチドを用いた反応では、光学純度を低下させることなく目的物が得られていることを確認しており、広範な基質一般性を示すことが出来た。また生成物のニトリル基は各種エステルやアミン、アミド、さらに生物学的等価体としての利用が期待されるテトラゾール等様々な官能基への変換も可能であり、迅速な誘導体合成が可能であった。今回開発した協奏機能触媒により、従来法では不可避であったアミノ基の保護・脱保護プロセスを行うことなく、水酸基の化学選択的官能基化を1工程で行うことが可能となった。本コンセプトを用いることで、今後様々な環境調和性に優れた合成プロセスへの展開が期待される。

## 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 1 件)

“Chemoselective Catalytic Conjugate Addition of Alcohols over Amines”

Shuhei Uesugi, Zhao Li, Ryo Yazaki,\* Takashi Ohshima\*

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1611-1615

DOI: 10.1002/anie.201309755

(査読あり)

{ 学会発表 }(計 15 件)

上杉修平、矢崎亮、大嶋孝志

アミン存在下におけるアルコールの触媒的  
化学選択的共役付加反応

第60回有機金属化学討論会

2013年9月14日

{ 図書 }(計 0 件)

{ 産業財産権 }

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

{ その他 }

ホームページ等

<http://green.phar.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢崎 亮 (YAZAKI Ryo)  
九州大学大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：70635812

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし