

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14930

研究課題名(和文) -アミノ酸の自在合成を指向した触媒的化学選択的無保護アミノ基導入反応の開発

研究課題名(英文) Catalytic Chemoselective introduction of Unprotected-Amino group for the Synthesis of alpha-Amino Acids

研究代表者

大嶋 孝志 (Ohshima, Takashi)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：10313123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：カルボン酸等価体の α -アミノ化反応によるN-無保護 α -アミノ酸の合成法の効率的な合成法の開発を行なった。本反応の特徴 1. デザイン型カルボン酸誘導体を用いることで、事前活性化が不要で変換反応も容易となり、従来法と比較して全合成プロセスの反応工程数の削減が可能 2. 従来法では適用困難であった、反応性の高いケトンやアルデヒド等の官能基存在下、目的の反応を化学選択的に進行させることが可能(化学選択性の逆転)であることである。
触媒的、直接無保護アミノ基導入反応は、報告例の無い新規反応であり、他の多くの反応開発へと適用可能で、有機合成化学分野におけるイノベーションを促進させるものである。

研究成果の概要(英文)：In order to synthesize α -amino acid derivatives directly from carboxylic acid equivalents, we developed a first general catalytic α -amination of carboxylic acid oxidation state pronucleophile.

We focused on the bidentate coordinative acylpyrazole and iminoiodinane for the simultaneous activation of both the nucleophile and the electrophile. The bidentate coordination mode enabled chemoselective enolization over readily enolizable ketones and much more acidic nitroalkyl functionality. This is the first catalytic chemoselective deprotonative activation method of a carboxylic acid oxidation state pronucleophile over a highly acidic nitroalkyl functionality. In addition, the present catalysis could be applicable to late-stage α -amination of complex molecules. Mechanistic studies revealed that highly reactive copper nitrenoid species with a radical character was crucial for obtaining the product in high yield.

研究分野：有機化学

キーワード：有機化学 非天然アミノ酸 化学選択性 アミノ化 ナイトレノイド 銅触媒

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「 α -アミノ酸」は、医薬品をはじめとし機能性材料等の原料として有用であり、非天然型のアミノ酸の効率的な合成法の確立は、最も重要な研究課題の一つである。これまでの合成手法の多くは、Strecker 反応等の、「炭素-炭素結合形成反応」を用いた古典的反応である。これらの反応は、反応自体やアミノ酸への変換に強酸、強塩基性条件が必要である点、また反応基質の合成が困難である点等の問題があり、多様な α -アミノ酸を合成することは困難である。一方で、カルボン酸誘導体とアミンとの「炭素-窒素結合形成反応(アミノ化反応)」は、カルボン酸誘導体が安価で、様々な基質を合成出来るため、多種多様な炭素骨格や官能基を側鎖に有する α -アミノ酸合成法として理想的である。しかし、アミノ化反応による α -アミノ酸合成法は報告例が少なく、いずれの報告例も強塩基によるカルボン酸誘導体の事前活性化や、生成物のカルボン酸への酸化が不可避である点、また一級アミノ基へと変換することが困難であり、基質一般性の広い実用的な反応の開発が強く望まれている。一方、申請者らはこれまでに、触媒制御による先駆的な化学選択的反応や、デザイン型カルボン酸誘導体を用いた触媒的不斉反応の開発に成功している。そこで、化学選択的反応開発の知見と、カルボン酸のデザイン力を活かし、新たにデザイン型カルボン酸誘導体として「アシルピラゾール」を用い、反応系中における Lewis 酸触媒による化学選択的なエノラート化と、続くヒドロキシルアミン由来の「金属ナイトレノイド」とのアミノ化反応により *N*-無保護 α -アミノ酸合成法を確立出来るとの着想に至った。

2. 研究の目的

申請者らのこれまでの「触媒制御型の化学選択的反応開発」と「デザイン型カルボン酸誘導体を用いた触媒的不斉反応」の知見を基盤とした、炭素-窒素結合形成反応(アミノ化反応)による *N*-無保護 α -アミノ酸の合成法の確立を目的とする。本反応の特徴は以下のとおりである。

- ・アシルピラゾールを用いることで、事前活性化が不要で変換反応も容易となり、従来法と比較して全合成プロセスの反応工程数の削減が可能

- ・従来法では適用困難であった、反応性の高いケトンやアルデヒド等の官能基共存下、目的の反応を化学選択的に進行させることが可能(化学選択性の逆転)

- ・アミノ基無保護(一級アミン)の α -アミノ酸誘導体を直接得ることが可能

3. 研究の方法

アシルピラゾールと DPH を反応基質とし、Synergistic Catalysis として Lewis 酸(エノラート化)/遷移金属(ナイトレノイド生

成)協働触媒系の探索を行う。続いて、二座配位型のアシルピラゾールの特徴を活かし、他の高反応性のカルボニル化合物共存下において、アシルピラゾールの位選択的にアミノ化反応を進行させる条件を見出す。課題終盤では触媒的エナンチオ選択的反応の開発を計画している。さらに開発した合成法を用いて、多種多様な非天然型 α -アミノ酸含有ペプチドライブラリーの迅速構築を行う。本申請課題では、さらに実用的、かつ学術的に未踏である無保護アミノ基導入反応の確立へ挑戦する。

4. 研究成果

炭素-窒素結合形成反応(アミノ化反応)による *N*-無保護 α -アミノ酸の合成法の確立を目的として検討を行なった。本反応の特徴は以下の通りである。

- ・デザイン型カルボン酸誘導体を用いることで、事前活性化が不要で変換反応も容易となり、従来法と比較して全合成プロセスの反応工程数の削減が可能

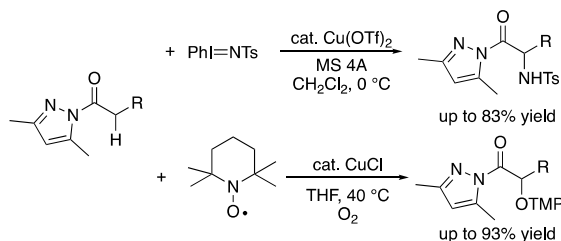
- ・従来法では適用困難であった、反応性の高いケトンやアルデヒド等の官能基存在下、目的の反応を化学選択的に進行させることが可能(化学選択性の逆転)

- ・アミノ基保護(一級アミン)の α -アミノ酸誘導体を直接得ることが可能

触媒的、直接無保護アミノ基導入反応は、報告例の無い新規反応である。また本コンセプトは他の多くの反応開発へと適用可能で、有機合成化学分野におけるイノベーションを促進させるものである。

そこで、目的に適したデザイン型カルボン酸誘導体の探索、Synergistic Catalysis として Lewis 酸(エノラート化)/遷移金属(ナイトレノイド生成)協働触媒系の探索を行い、二座配位型のデザイン型カルボン酸誘導体の特徴を生かし、他の高反応性のカルボニル化合物共存下において、デザイン型カルボン酸誘導体の位選択的にアミノ化反応を進行させる条件の探索を行った結果、カルボン酸等価体として二座配位可能な活性アミドである 3,5-位に Me 基を有するアシルピラゾールが最適であることを見出し、触媒として $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を、窒素化試薬として金属カルベノイド種を生成可能な $\text{PhI}=\text{NTs}$ を用いる触媒系を開発することに成功した。本触媒系の最も特徴的な性質は、分子内にケトンや、さらに酸性度の高い位水素を有するニトロ基などの官能基が存在しても、アシルピラゾールの位選択的にアミノ化反応が進行する点であり、基質の酸性度を触媒によって逆転可能であることを示した重要な研究であると自負している。さらに、本触媒反応の機構解明の検討を行っている際に、TEMPO 存在下に反応を行うと、位に TEMPO が結合した化合物が得られることを見出し、種々の反応条件の最適化を行うことで、銅触媒存在下、酸素化試薬として TEMPO を用い、酸素雰囲気下に

て反応を行ことで、良好な収率で α -ヒドロキシカルボン酸誘導体を得ることに成功した。また本反応は複雑な天然物由来の化合物のアミノ化および酸化も達成しており、合成終盤で極性官能基を導入可能である。



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2件)

S. Taninokuchi, R. Yazaki, T. Ohshima, "Catalytic Aerobic Chemoselective α -Oxidation of Acylpyrazoles En Route to α -Hydroxy Acid Derivatives." *Org. Lett.* ASAP (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01293).

K. Tokumasu, R. Yazaki, T. Ohshima, "Direct Catalytic Chemoselective α -Amination of Acylpyrazoles: A Concise Route to Unnatural α -Amino Acid Derivatives." *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 2664-2669 (2016) (DOI: 10.1021/jacs.5b11773).

[学会発表](計27件)

矢崎亮、「化学選択性の精密制御のための触媒反応の開発」日本薬学会第137年会、2017年3月27日、東北大学川内キャンパス(宮城)(招待講演)

T. Ohshima, R. Yazaki, K. Tokumasu, "Direct Catalytic Chemoselective α -Amination of Acylpyrazoles: A Concise Route to Unnatural α -Amino Acid Derivatives" International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals, Nov. 11, 2016, Taipei, Taiwan (Invited Lecture)

矢崎亮、谷之口誠也、徳益圭祐、大嶋孝志、「触媒的化学選択的 α -アミノ酸及びヒドロキシ酸誘導体合成」第63回有機金属化学討論会、2016年9月14日、早稲田大学西早稲田キャンパス(東京)

Takashi Ohshima, "Direct Catalytic Chemoselective α -Amination of Acylpyrazoles: A Concise Route to Unnatural α -Amino Acid Derivatives" International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC2016), Aug. 16, 2016, Kuching, Sarawak, Malaysia (Invited

Lecture)

Takashi Ohshima, Ryo Yazaki, Keisuke Tokumasu, "Direct Catalytic Chemoselective α -Amination of Acylpyrazoles", The 27th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2016), Melbourne Convention and Exhibition Centre (Australia)

Keisuke Tokumasu, Ryo Yazaki, Takashi Ohshima, "Synthesis of α -Amino Acid by Catalytic and Chemoselective α -Amination", The International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC) 2016, Jul. 14, 2016, Kyoto Terra, Kyoto.

Takashi Ohshima, Ryo Yazaki, Keisuke Tokumasu, "Direct Catalytic Chemoselective α -Amination of Acylpyrazoles: A Concise Route to Unnatural α -Amino Acid Derivatives", The 12th International Symposium on Organic Reactions and The 6th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis (ISOR-12 and GJSE-6), Apr. 23, 2016, Kyoto Terra, Kyoto (Invited Lecture)

徳益圭祐、矢崎亮、大嶋孝志、「銅触媒を用いたカルボン酸等価体の直接的化学選択的 α -アミノ化による α -アミノ酸合成」日本薬学会第136年会、2016年3月28日、パシフィコ横浜(神奈川)(年会優秀発表賞)

徳益圭祐、矢崎亮、大嶋孝志、「触媒的化学選択的 α -アミノ化反応による α -アミノ酸合成」第32回日本薬学会九州支部大会、2015年11月28日、九州保健福祉大学(宮崎)

Takashi Ohshima, "Direct Catalytic Chemoselective Amination: A Concise Route to α -Amino Acid Derivatives", The 10th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-10), Nov. 3, 2015, Kaohsiung, Taiwan (Lectureship Award).

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大嶋 孝志 (OHSIMA, Takashi)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：10313123

(2) 研究分担者

矢崎 亮 (YAZAKI Rho)

九州大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：70635812

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()