

令和元年5月24日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08167

研究課題名(和文)水酸基活性化に基づく非天然アミノ酸の高効率合成

研究課題名(英文)Efficient Synthesis of Unnatural Amino Acids Based on Activation of Hydroxyl Groups

研究代表者

尾野村 治 (ONOMURA, Osamu)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：60304961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ジオール類をキラル銅触媒とキレート環形成させることにより水酸基を活性化し一方の水酸基のみを不斉に官能基変換するという独自の方法論に基づき、常温・常圧下、簡便な反応操作で高い光学純度で非天然アミノ酸類を合成できる以下の3つの方法を開発できた。(1) α -置換セリノール誘導体の酸化的不斉非対称化による α -置換セリンエステル合成、(2) 不斉非対称化によるアミノトリオールのエナンチオ選択的保護化法、(3) α -置換セリノール誘導体の不斉スルホニル化による光学活性アジリジン合成と非天然アミノ酸合成への応用。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポストゲノム時代に突入した今日の新薬開発において、擬似ペプチド医薬品の開発が精力的に進められている。擬似ペプチドを構成する基本要素である非天然型アミノ酸やその誘導体は、天然ペプチド中のアミノ酸と異なり自然界から抽出や発酵法による生産が難しく、人工的に光学純度良く合成する必要がある。そのような観点から、多様な非天然型アミノ酸及びその誘導体を簡単に合成できる触媒的反応の開発は価値が高い。

研究成果の概要(英文)：Based on activation of hydroxyl group which caused by chelation of diols with chiral copper catalyst, we have developed 3 methods to prepare unnatural amino acid derivatives with high optical purities: (1) Oxidative asymmetric desymmetrization of α -substituted serinols to prepare α -substituted serine derivatives, (2) Enantioselective protections for 3-hydroxyl groups of trisethanolamine in asymmetric desymmetrization manner, (3) Sulfonylative asymmetric desymmetrization of α -substituted serinols to prepare optically active quaternary-substituted aziridine derivatives and its application to prepare unnatural amino acid derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：非天然アミノ酸 不斉非対称化 光学分割 銅触媒 不斉酸化 水酸基活性化 不斉スルホニル化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代に突入した今日の新薬開発において、擬似ペプチド医薬品の開発が精力的に進められている。擬似ペプチドを構成する基本要素である非天然型アミノ酸やその誘導体は、天然ペプチド中のアミノ酸と異なり自然界から抽出や発酵法による生産が難しく、人工的に光学純度良く合成する必要がある。そのような観点から、多様な非天然型アミノ酸及びその誘導体を簡単に合成できる触媒的反応の開発は価値が高い。

2. 研究の目的

本研究課題では、入手容易なプロキラルジオールから多様な4級キラル分子素子を簡便かつ高効率に合成できる反応の開発を目指す。更に、それら素子を非天然型アミノ酸及びその誘導体等へ変換し、それら素子の有用性の実証も目指す。

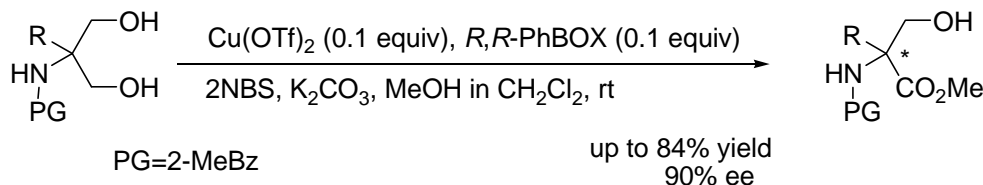
3. 研究の方法

研究代表者らはこれまでにジオール類をキラル銅触媒とキレート環形成させればその水酸基が活性化されるという概念を提唱し、ジオール類の一方の水酸基のみを不斉に官能基変換できる反応の開発を行ってきた。本課題では、プロキラルジオールの一方の水酸基のみを不斉モノスルホニル化や不斉酸化することによる多様な4級キラル分子素子への変換法を開発する。

4. 研究成果

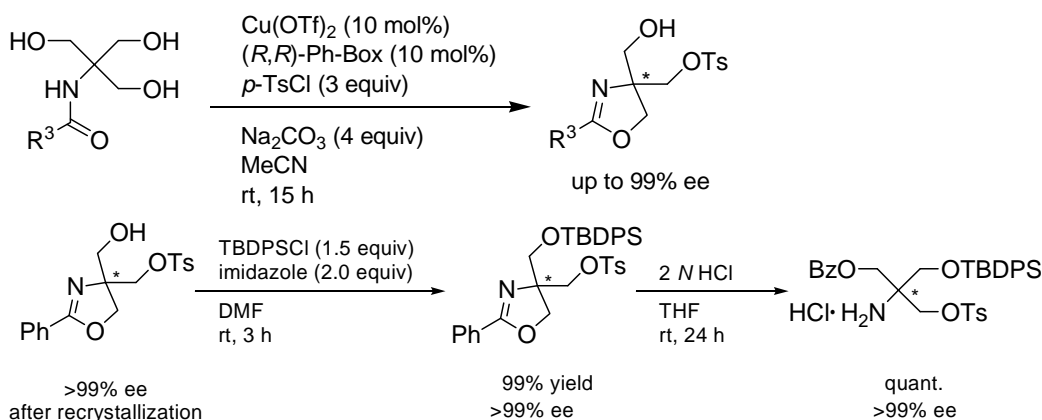
(1) -置換セリノール誘導体の酸化的不斉非対称化による -置換セリンエステル合成

PhBOX と銅塩からなるキラル銅触媒と臭素カチオン源を酸化剤とすることにより、様々な置換基を有する -置換セリノール誘導体を不斉非対称化し、高効率に -置換セリンエステルに変換することに成功した。本手法は簡便な操作、穏和な条件下、グラムスケールでも実施可能な反応であり、式中のRはアルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基など多様に置換された光学活性セリン類合成に適用可能な反応であった。



(2) 不斉非対称化によるアミノトリオールのエナンチオ選択的保護法

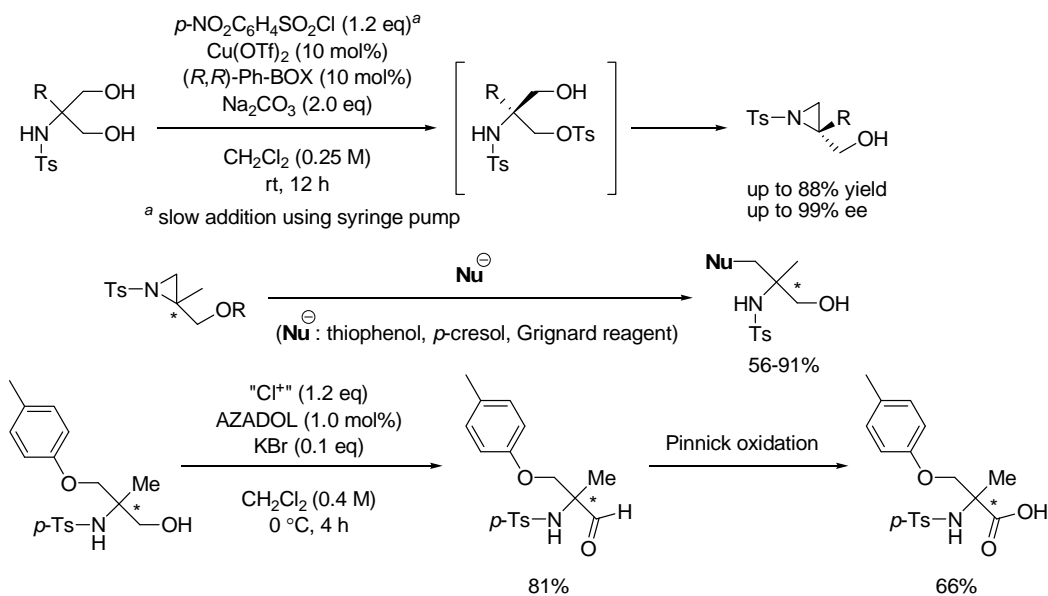
PhBox、Cu(OTf)₂をキラル銅触媒として用いるスルホニル化による不斉非対称化法を適用し、プロキラルなアミノトリオールから光学活性オキサゾリン誘導体を、温和な条件、容易な操作で高効率に合成する手法の開発に成功した。続いて、生成物の水酸基を TBDPS 保護し、室温で加水分解を行ったところ、構造的にユニークなキラルビルディングブロックへと定量的に導くことができた。



(3) -置換セリノール誘導体の不斉スルホニル化による光学活性アジリジン合成と非天然アミノ酸合成への応用

PhBox、Cu(OTf)₂をキラル銅触媒として用いるスルホニル化による不斉非対称化法を適用し、プロキラルなアミノジオールから光学活性アジリジン誘導体を、温和な条件、容易な操作で高効率に合成する手法の開発に成功した。続いて、アジリジンは *p*-クロロチオフェノール、*p*-クレゾール、グリニャール試薬などの求核剤に対し位置選択的に開環しアミノアルコールを与えた。さらに Cl カチオン源と AZADOL を用いたアミノアルコールの酸化反応によりアミノアルデヒドへの変換にも成功し、続くピニック酸化により望みの非天然型アミノ酸に変換した。こ

れら酸化反応は、光学純度を損なうことなく進行した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

K. Yamamoto, K. Ishimaru, S. Mizuta, D. Minato, M. Kuriyama, O. Onomura, Diastereodivergent Synthesis of Bromoiminolactones: Electrochemical and Chemical Bromoiminolactonization of α -Allylmalonamides, *Synlett*, in press (2019). 査読有

DOI: 10.1055/s-0037-1611791

K. Yamamoto, N. Kikuchi, T. Hamamizu, H. Yoshimatsu, M. Kuriyama, Y. Demizu, O. Onomura, Facile Synthesis of α -exo-Methylene Ketones from α,α -Disubstituted Allyl Alcohols by Electrochemical Oxidative Migration, *ChemElectroChem*, in press (2019). 査読有

DOI: 10.1002/celec.201900172

Y. Matsumoto, M. Kuriyama, K. Yamamoto, K. Nishida, O. Onomura, Regioselective Addition of Quinoline Derivatives to Carbonyl Compounds via Pd-catalyzed Umpolung with Diethyl Zinc, *Synthesis*, **51** (8), 1795-1802 (2019). 査読有

DOI: 10.1055/s-0037-1610682

β -Trichloroacetylation of Cyclic Amines: Application to Synthesis of Chiral Azabicyclo-N-oxyls, M. Kuriyama, K. Yamamoto, S. Kamogawa, Osamu Onomura, *Heterocycles*, **99** (2), 1020-1031 (2019). 査読有

DOI: 10.3987/COM-18-S(F)68

K. Yamamoto, S. Ishimaru, T. Oyama, S. Tanigawa, M. Kuriyama, O. Onomura, Enantioselective synthesis of α -substituted serine derivatives via Cu-catalyzed oxidative desymmetrization of 2-amino-1,3-diols, *Org. Proc. Res. Dev.*, **23** (4), 660-666 (2019). 査読有

DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00407

M. Kuriyama, K. Yamamoto, K. Ishimaru, N. Fujimura, D. Minato, O. Onomura, Palladium-Catalyzed Asymmetric Haloiminolactonization of α -Allylmalonamides, *Heterocycles*, **97** (2), 744-754 (2018). 査読有

DOI: 10.3987/COM-18-S(T)43

Y. Matsumoto, M. Kuriyama, K. Yamamoto, K. Nishida, O. Onomura, Metal-free synthesis of adipic acid via organocatalytic direct oxidation of cyclohexane under ambient temperature and pressure, *Org. Proc. Res. Dev.*, **22** (9), 1312-1317 (2018). 査読有

DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00196

M. Kuriyama, S. Nakashima, K. Sato, T. Miyagi, K. Yamamoto, O. Onomura, Palladium-Catalyzed Chemoselective Anaerobic Oxidation of N-Heterocycle-Containing Alcohols, *Org. Chem. Front.*, **5** (15), 2364-2369 (2018). 査読有

DOI: 10.1039/C8QO00421H

M. Kuriyama, S. Kujirada, K. Tsukuda, O. Onomura, Nickel-Catalyzed Deoxygenative Deuteration of Aryl Sulfamates, *Adv. Synth. Cat.*, **359** (6), 1043-1048 (2017). 査読有

DOI: 10.1002/adsc.201601105

M. Kuriyama, N. Hamaguchi, G. Yano, K. Tsukuda, K. Sato, O. Onomura, Deuterodechlorination of Aryl/Heteroaryl Chlorides Catalyzed by a Palladium/Unsymmetrical NHC System, *J. Org. Chem.*,

81 (19), 8934-8946 (2016). 査読有
DOI: 10.1021/acs.joc.6b01609

〔学会発表〕(計 4 件)

Y. Suganomata, K. Yamamoto, M. Kuriyama, O. Onomura, Asymmetric oxidation of glycerins to glyceric acids using chiral bisoxazoline ligands, 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis, 2018
O. Onomura, Y. Suganomata, M. Ueno, S. Ishimaru, K. Miyamoto, K. Yamamoto, M. Kuriyama, Catalytic asymmetric transformation of glycerol and its derivatives, The 13th international Symposium on Organic Reactions, 2018
尾野村治, 水酸基活性化に基づく不斉非対称化の新展開、電気化学秋季大会、2017
O. Onomura, Y. Matsumoto, M. Kuriyama, Highly Efficient Oxidation of Cyclohexane to Adipic Acid, The 12th international Symposium on Organic Reactions and The 6th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2016

〔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：
国内外の別：

取得状況(計 3 件)

名称：1,2,3-トリオール化合物の光学活性モノエステル体の製造方法
発明者：尾野村治、竹本祐樹、宮本圭輔、伊藤雅章
権利者：長崎大学
種類：特許
番号：特許第 6501363 号
取得年：2019 年
国内外の別：国内

名称：重水素化方法および重水素化触媒
発明者：栗山正巳、尾野村治、佐藤香菜子、矢野玄馬
権利者：長崎大学
種類：特許
番号：特許第 6485878 号
取得年：2019 年
国内外の別：国内

名称：脂肪族ジカルボン酸化合物の製造方法
発明者：尾野村治、松本洋平、竹本祐樹、岩崎史哲
権利者：長崎大学 & 株式会社トクヤマ
種類：特許
番号：特許第 6150294 号
取得年：2017 年
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/synchem/index-j.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。