

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460013

研究課題名(和文) プロトン性溶媒中における触媒的斉アミド化反応の開発とD-アミノ酸の選択的標識化

研究課題名(英文) Development of catalytic and asymmetric amide-forming reactions in protic solvents and stereo-selective labeling of D-amino acids

研究代表者

北村 正典 (Kitamura, Masanori)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：80453835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：従来の不斉触媒を用いた不斉アミド化反応では、カルボン酸とアミンから光学活性アミドを合成する際、ラセミ体アミンを速度論的光学分割する例しかなかった。本研究では、トリアジンを基盤とした脱水縮合反応を用い、触媒がラセミ体カルボン酸の不斉を制御する反応の開発に取り組んだ。その結果、用いるキラル第三級アミンやクロロトリアジンの構造を調整する事で、これまでにない初の反応様式で光学活性アミドが得られることを明らかとした。また、上記トリアジンの研究で得られた知見を利用して、新しいベンジル化剤の開発、トリアジニルアンモニウム塩の効果的な脱離反応などの解明に至った。

研究成果の概要(英文)：There were only a few examples of kinetic resolution of racemic amines by chiral catalysts when optically active amides are prepared from carboxylic acids and amines. In contrast, a chiral catalyst developed in this study recognized stereogenic centers of carboxylic acids in a triazine-based dehydrocondensing reaction. It was elucidated that structures of chiral tertiary amines and chlorotriazines affected enantio-selectivity of the products. This is a first catalytic reaction system that would afford chiral amides from racemic carboxylic acids, and therefore, it would be useful for development of pharmaceutical drugs. In addition, by using knowledge obtained in this study, novel triazine-based benzylating reagents and effective elimination reactions of triazinylammonium salts were developed.

研究分野：有機化学

キーワード：トリアジン アミド化 不斉合成 脱水縮合反応

### 1. 研究開始当初の背景

現代社会において未曾有の問題が山積される中、化学が人類社会に貢献し解決手段を与えうるものに、「持続型社会の実現」と「健康的な生活の創造」が挙げられる。前者において低環境負荷型の高効率化学変換プロセスの開発が、後者においては早期診断による治療が、これら問題解決の糸口となり得る。そこで申請者は、低環境負荷である水溶液中でも進行する触媒的不斉アミド化反応を開発し、さらにその不斉反応を利用して疾患の診断に応用できれば、上記2つの問題を一度に解決できる足がかりとなると考えた。

一般的なアミド合成法である脱水縮合反応は、カルボン酸の活性化と、続く活性中間体へのアミンの求核攻撃という二段階の反応からなる。しかし、従来の不斉触媒を用いた手法は、二段階目においてラセミ体のアミンを速度論的光学分割する報告しかなかった。これは、第一段階目においてカルボン酸を巧妙に活性化しなければ不斉触媒の関与しないアミンの直接的求核攻撃によってラセミ体を与える反応が起きること、さらにプロトン性溶媒中の反応であれば加溶媒分解が進行してしまうため、である。第一段階においてラセミ体のカルボン酸の不斉を認識するアミド化反応触媒の開発は、医薬品などの新たな合成法を可能とし、高効率化学変換プロセスとなりうる。

ところで話は変わるが、天然に存在するアミノ酸の大部分はL体の立体配置である一方、放射線、紫外線、老化などによりタンパク質中のアミノ酸は異常なD-アミノ酸となることが報告され、これに伴うタンパク質の構造変化や異常凝集化、機能変化が原因となって様々な疾患となる。正常なL-体ではなく、D-アスパラギン酸のみをアミド結合を介して標識化して検出できれば、疾患やその詳細を明らかにできると期待される。しかし、そのようなタンパク質が存在する水溶液中での触媒的不斉アミド化反応は開発されていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的のひとつは、環境負荷の小さい水もしくはアルコール溶媒などのプロトン性溶媒中での不斉アミド化反応を開発することである。アミドは、カルボン酸とアミンを出発物質として得られるが、これらの極性は高くなることが多く、極性アルコール溶媒によく溶解するため、溶媒量を減らすことで環境負荷は小さくなると考えられる。

また、本不斉アミド化反応を用いて、疾患の原因となるタンパク質中の異常なD-アミノ酸のみの標識化を検討することである。

### 3. 研究の方法

本研究では、すでに報告されているトリアジン型脱水縮合剤を参考とした。この脱水縮合剤は、クロロトリアジンと第三級アミンから調製され、さらに反応系中で触媒量の第三級アミンを用いることでもアミド化反応は

進行する。そこで、不斉アミド化反応を行うにあたって、キラル第三級アミン触媒の設計および合成を行った。また、クロロトリアジンの置換基を変えることで、その反応性および立体選択性を向上させることができると考えられる。そこで種々のクロロトリアジンを合成した。これらを用いて、不斉アミド化反応について検討を行った。さらに、合成したクロロトリアジンの求電子性や電子不足性がもたらす脱離能について研究を行った。

### 4. 研究成果

トリアジンを基盤とした脱水縮合反応においてキラル第三級アミン触媒を用いると、カルボン酸が速度論的光学分割され、アミンとの反応の後に光学活性なアミドを与えることを明らかとした。本反応では、反応の進行とともに生成する酸は中和不要であること、触媒やトリアジンの置換基を変えることで生成物の立体選択性は変化し、触媒置換基とトリアジン置換基の組み合わせが脱水縮合反応の反応性および立体選択性に大きく影響することを解明した。

アミド結合は安定であるため、タンパク質をはじめとする生体高分子などを形成し、また材料科学や医薬品科学などで応用されており、重要な役割を担っている。そのため、これまでの方法では実現が難しかったプロトン性溶媒中での触媒的不斉アミド化反応を可能とした本成果は、不斉合成反応開発の推進、さらには上記分野の発展に大きく寄与するものと期待される。

また、本課題の元来の研究目的ではないが、上記トリアジンの研究で得られた知見を利用して、新しいベンジル化剤の開発、トリアジニルアンモニウムの効果的な脱離反応などの解明に至った。

今後は疾患の原因となるタンパク質中のD-アスパラギン酸のアミド化による標識化反応に取り組み、不斉反応が診断に有用であることを示す新たな概念を創出したい。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Kohei Yamada, Saki Yoshida, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, *O*-Benzoylation of Carboxylic Acids Using 2,4,6-Tris-(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) under Acidic or Thermal Conditions, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有、2015(36)、2015、7997-8002、DOI: 10.1002/ejoc.201501172  
Masanori Kitamura, Fumitaka Kawasaki, Kouichi Ogawa, Shuichi Nakanishi, Hiroyuki Tanaka, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, Role of Linkers in Tertiary Amines that Mediate or Catalyze 1,3,5-Triazine-based Amide-forming Reactions, *Journal of Organic*

*Chemistry*、査読有、79(8)、2014、3709-3714、DOI: 10.1021/jo500376m  
Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Hiroko Kobayashi, Mariko Yamamoto, Kayo Tada, Kazuhito Hioki, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, Synthesis of Pyrrolidinium Salts using a Triazine-based Reagent under Mild Conditions, *Chemistry Letters*、査読有、43(10)、2014、1593-1595、DOI: 10.1246/cl.140503

Kohei Yamada, Yuichi Tsukada, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima、Development of a New Benzylating Reagent Spontaneously Releasing Benzyl Cation Equivalents at Room Temperature, *Chemistry A European Journal*、査読有、20(38)、2014、12274-12278、DOI: 10.1002/chem.201403158

Munetaka Kunishima, Daiki Kato, Shuichi Nakanishi, Masanori Kitamura, Kohei Yamada, Keiji Terao, Tomoya Asano、Specific Labeling of Streptavidin for Better Understanding of Ligand Modification in Modular Method for Affinity Labeling (MoAL), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*、査読有、62(11)、2014、1146-1150、DOI: 10.1248/cpb.c14-00468

Munetaka Kunishima, Masanori Kitamura, Hiroyuki Tanaka, Ichiro Nakakura, Takahiro Moriya, Kazuhito Hioki, Study of 1,3,5-Triazine-Based Catalytic Amide-Forming Reactions: Effect of Solvents and Basicity of Reactants, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*、査読有、61(8)、2013、882-886 (DOI: 10.1248/cpb.c13-00368)

Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima、A Practical Method for p-Methoxybenzylation of Hydroxy Groups Using 2,4,6-Tris(p-methoxybenzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT-PM), *Synthesis*、査読有、45(21)、2013、2989-2997、DOI: 10.1055/s-0033-1339713

[学会発表](計 14 件)

加藤大輝、矢内秀、木村円、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、アミド基を置換基に有するトリアジニルアンモニウム型脱水縮合剤の開発、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

Sayaka Komine, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Effect of carbon substituents on the reactivity of triazine-based dehydrocondensing reagents, 2015 International Chemical

Congress of Pacific Basin Societies, 2015 年 12 月 16 日、Hawaii Convention Center (Hawaii, USA)

(招待講演) Masanori Kitamura、Intramolecular cyclization using a -deficient 1,3,5-triazine、International Symposium on Organic Synthesis at GDUT、2015 年 11 月 27 日、Guangdong University of Technology (Guangdong, China)

小峰彩、北村正典、岡田有加里、国嶋崇隆、電子的効果の軽微な置換基を有するトリアジン型縮合剤の反応性に関する研究、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、神戸学院大学 (兵庫県)

木村円、矢内秀、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、電子欠乏性新規トリアジン型脱水縮合剤の開発、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、神戸学院大学 (兵庫県)

軽尾友紀子、小峰彩、北村正典、国嶋崇隆、アミノトリアジンを脱離基とするベンジル化剤の開発：置換基効果に基づく分解反応の制御、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 26 日、神戸学院大学 (兵庫県)

山村聖奈、北村正典、小林比呂子、山本真理子、多田佳世、日置和人、山田耕平、国嶋崇隆、トリアジニルアミンを脱離基とした分子内閉環反応によるピロリジニウム塩の合成、第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、2014 年 11 月 11 日、東北大学川内萩ホール (宮城県)

軽尾友紀子、塚田裕以智、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、電子欠乏性アミノトリアジンを脱離基としたベンジル化剤の開発、第 44 回複素環化学討論会、2014 年 9 月 12 日、札幌市民ホール (北海道)

加藤大輝、北村正典、山田耕平、浅野智哉、国嶋崇隆、未知の薬物標的タンパク質の探索を志向した親和標識化法、創薬懇話会 2014 in 岐阜、2014 年 7 月 9 日、岐阜長良川温泉ホテルパーク (岐阜県)

軽尾友紀子、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、ベンジルカチオン種の求電子付加に基づくアミド結合開裂反応の開発、創薬懇話会 2014 in 岐阜、2014 年 7 月 9 日、岐阜長良川温泉ホテルパーク (岐阜県)

加藤大輝、北村正典、山田耕平、浅野智哉、国嶋崇隆、脱水縮合反応を基盤とするタンパク質修飾法 (MoAL 法) におけるプローブ設計とその評価、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本大学全学教育棟 (熊本県)

軽尾友紀子、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、ベンジリイミダートを経由するアミド結合切断反応の開発、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 5 日、九州大学医学部百年講堂 (福岡県)

Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima、New Acid-Catalyzed Benzylating Reagents with the Smallest Unit of Benzyl Imidate、2013 International Joint Symposium on Pharmacy、2013年10月29日、Auditorium at College of Pharmacy Pusan National University (Busan, Korea)

藤田光、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、酸触媒トリアジン型パラメトキシベンジル化剤 (TriBOT-PM) の開発、第43回複素環化学討論会、2013年10月17日、長良川国際会議場 (岐阜県)

〔図書〕(計 1 件)

Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, e-EROS (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis): 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, John Wiley & Sons, Ltd, Published Online: 22 APR 2013, DOI: 10.1002/047084289X.rn01530

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北村 正典 (KITAMURA, Masanori)

金沢大学・医薬保健研究域薬学系・准教授  
研究者番号：80453835