127　非天然アミノ酸類の環境調和型新規合成手法の開発	森本　浩之

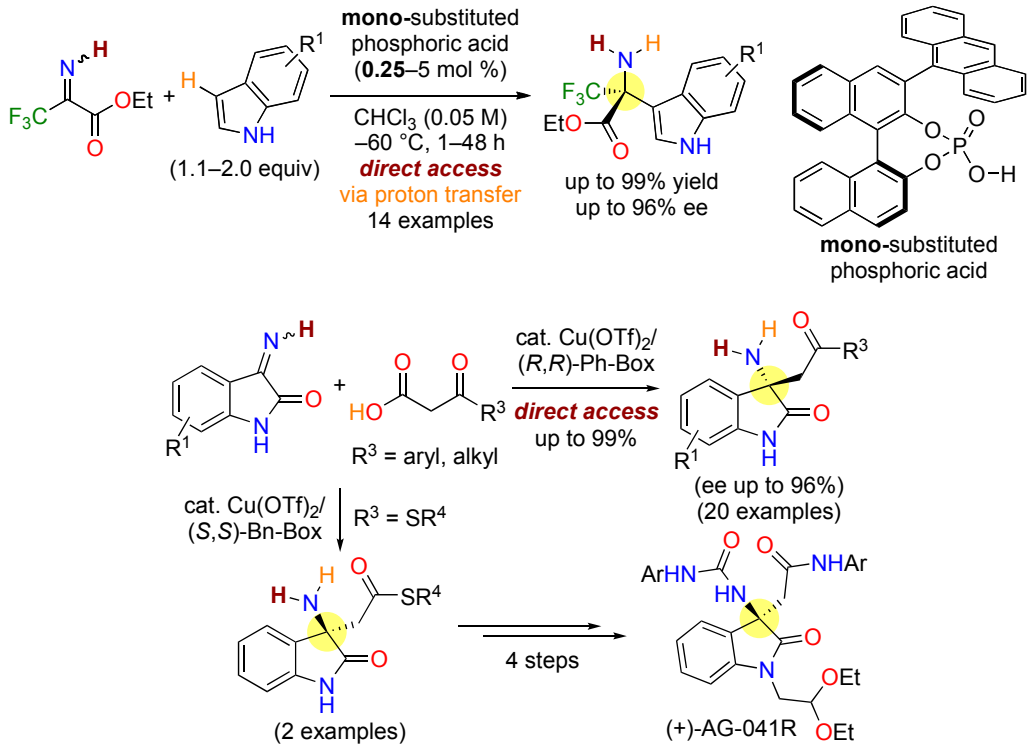
【目的】医薬品や生物活性物質合成に多用される非天然アミノ酸類の新規合成手法の開発は、より高活性な誘導体を合成可能とすることから、医薬化学上重要な研究テーマの１つである。しかし、従来の合成法では、目的物を得るために不要な副生成物を大量に生じる手法が利用されており、環境調和性や合成効率に改善の余地を残していた。

そこで本研究では、医薬品合成において重要な非天然アミノ酸類を効率的に合成可能とする新たな手法の開発を目指した。特に、生物活性向上において重要なトリフルオロメチル基や不斉四置換炭素を有するα−およびβ−非天然アミノ酸類を合成目標とし、その難易度の高さからこれまで利用されてこなかった無保護のケチミンを用いる新しい触媒的不斉炭素−炭素結合形成反応の創出によりそれらの実現を目指した。

【方法】本研究を実施するにあたり、無保護のケチミンを求電子剤として立体選択的な反応に利用した例は非常に限られており、未開拓の状態であった。そこで、無保護のケチミンを求電子剤とする反応について、種々の求核剤を用いてそれぞれの反応に適切な触媒の探索を行った。反応条件の最適化後、基質一般性の検討および生物活性物質の短工程合成への応用を行った。

【結果】種々条件検討の結果、α−およびβ−四置換非天然無保護アミノ酸類それぞれについて、新規直接合成法を見出した。まず、α−四置換非天然無保護アミノ酸類合成については３位モノ置換の新規 BINOL リン酸触媒存在下で直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 型反応が円滑に進行した。また、β−四置換非天然無保護アミノ酸類合成については、直接的触媒的不斉脱炭酸 Mannich 型反応がキラル銅触媒存在下で円滑に進行した。いずれの反応についても、種々の基質について目的の生成物を高い収率およびエナンチオ選択性で与え、生物活性物質の短工程合成への応用にも成功した。以上の研究結果は、無保護のケチミンを活用した今後の類似の反応開発において、有用な研究の指針となりうる重要な成果である。

α−およびβ−四置換非天然アミノ酸類の環境調和型新規合成手法



127. 非天然アミノ酸類の環境調和型新規合成手法の開発

森本　浩之

九州大学 大学院薬学研究院 環境調和創薬化学分野

Key words：アミノ酸，不斉合成，四置換炭素，無保護ケチミン，触媒

緒　言

医薬品や生物活性物質合成に多用される非天然アミノ酸類の新規合成手法の開発は、より高活性な誘導体を合成可能とすることから、医薬化学上重要な研究テーマの１つである。しかし、従来の非天然アミノ酸類の合成法では、反応性の高いアミノ基は保護基によってあらかじめ保護されているのが一般的であり、アミノ基が無保護の目的物を得るためには脱保護工程が必要であった。この保護・脱保護の工程が必要な点や、その際に生じる副生成物の点で、環境調和性や合成効率に改善の余地を残していた。

そこで、本研究では医薬品合成において重要な非天然アミノ酸類を効率的に合成可能とする新たな手法の開発を目指した。特に、上記の問題点を念頭に置き、その難易度の高さからこれまで利用されてこなかった無保護のケチミンを用いる新しい触媒的不斉炭素–炭素結合形成反応の創出により問題の解決を目指した。具体的には、生物活性向上において重要なトリフルオロメチル基や不斉四置換炭素を有するα–およびβ–非天然アミノ酸類を合成標的とし、直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 型反応によるα–アリール四置換無保護アミノ酸類の直接合成法、および触媒的不斉脱炭酸 Mannich 型反応によるβ–四置換非天然無保護アミノ酸類合成法の実現を目標とした。また、生物活性を有する化合物の短工程合成へと適用することで、本手法の有用性を示すことを目標とした。

本研究を実施するにあたり、無保護のケチミンを求電子剤として立体選択的な反応に利用した例は非常に限られており［1〜3］、今回目標とした２反応については未開拓の状態であった。一方、我々は以前に無保護のケチミンを求電子剤とする直接的触媒的アルキニル化反応を世界で初めて実現しており［4］、さらに直接的触媒的不斉 Mannich 型反応についても実現可能であることも確認していた［5］。そこで本研究では、無保護のケチミンを求電子剤とする反応についてより広範な検討を進めるべく、種々の求核剤を用いてそれぞれの反応に適切な触媒の探索を行った。また、それぞれの反応条件の最適化後、基質一般性の検討および生物活性物質の短工程合成への応用を行ったので、以下に紹介する［6，7］。

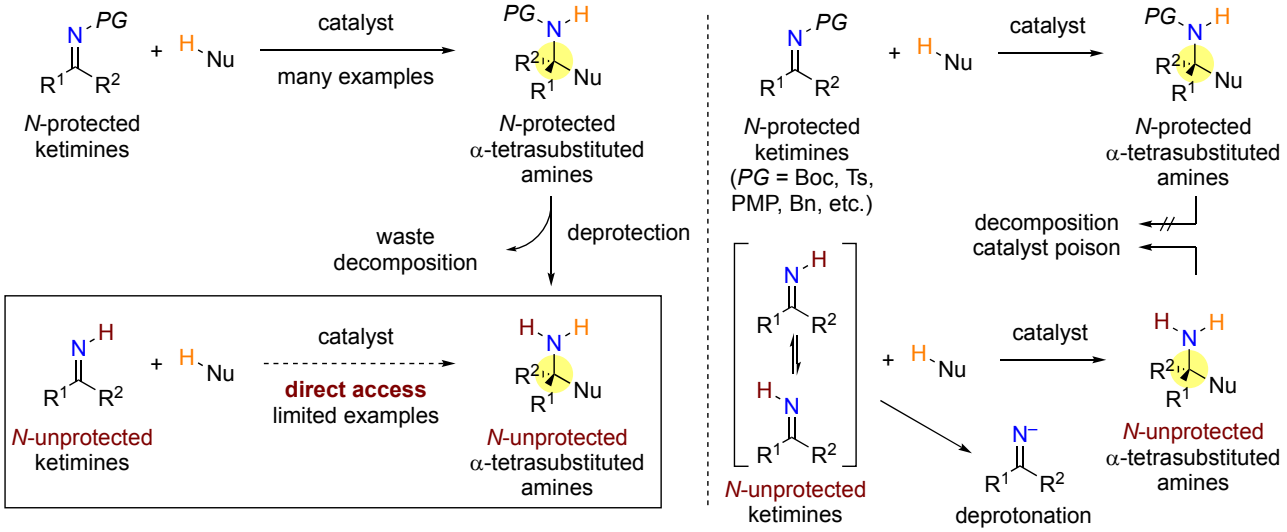


図１．無保護のケチミンを用いる不斉四置換炭素含有アミノ酸合成法の利点および解決すべき点

方法および結果

1. 直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 型反応による α−アリール四置換無保護アミノ酸類の直接合成法

本反応の開発にあたっては、既存の保護基を有するケチミンに対する類似の付加反応の報告［8］およびラセミ反応［9］の報告を参考に、キラル BINOL リン酸を中心として触媒の検討を行った。最適な触媒を見出した後、基質一般性の検討および生物活性を有する誘導体の合成を行った。また、立体選択性の起源を明らかにするべく、実験および計算化学による反応機構の解析を行った。

まず、既存の C_2 対称キラル BINOL リン酸触媒を種々検討したが、高い鏡像異性体過剰率で目的物を得ることはできなかった。そこで、従来用いられてこなかった C_1 対称の 3 位モノ置換の BINOL リン酸触媒を検討したところ、既存の C_2 対称の触媒よりも高い鏡像異性体過剰率で目的物が得られることがわかり、反応条件を最適化することで高い収率および鏡像異性体過剰率で目的物が得られた。

次に、得られた最適条件を用いて基質一般性の検討を行った。その結果、図 2 に示すように、種々の置換されたインドールおよびピロールについて、いずれも高い収率および良好な鏡像異性体過剰率で目的物を得ることができた、また、抗 HIV 活性を有する誘導体［10］については、少ない触媒量でも問題なく 1 段階での直接合成に成功した。

さらに、3 位モノ置換の BINOL リン酸触媒で高い立体選択性が得られた理由を明らかにするために、実験および計算化学による反応機構の解析を行った。その結果、BINOL リン酸の 3 位の置換基とインドール 2 位の C–H-π 相互作用による遷移状態の安定化が、エナンチオ選択性発現に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

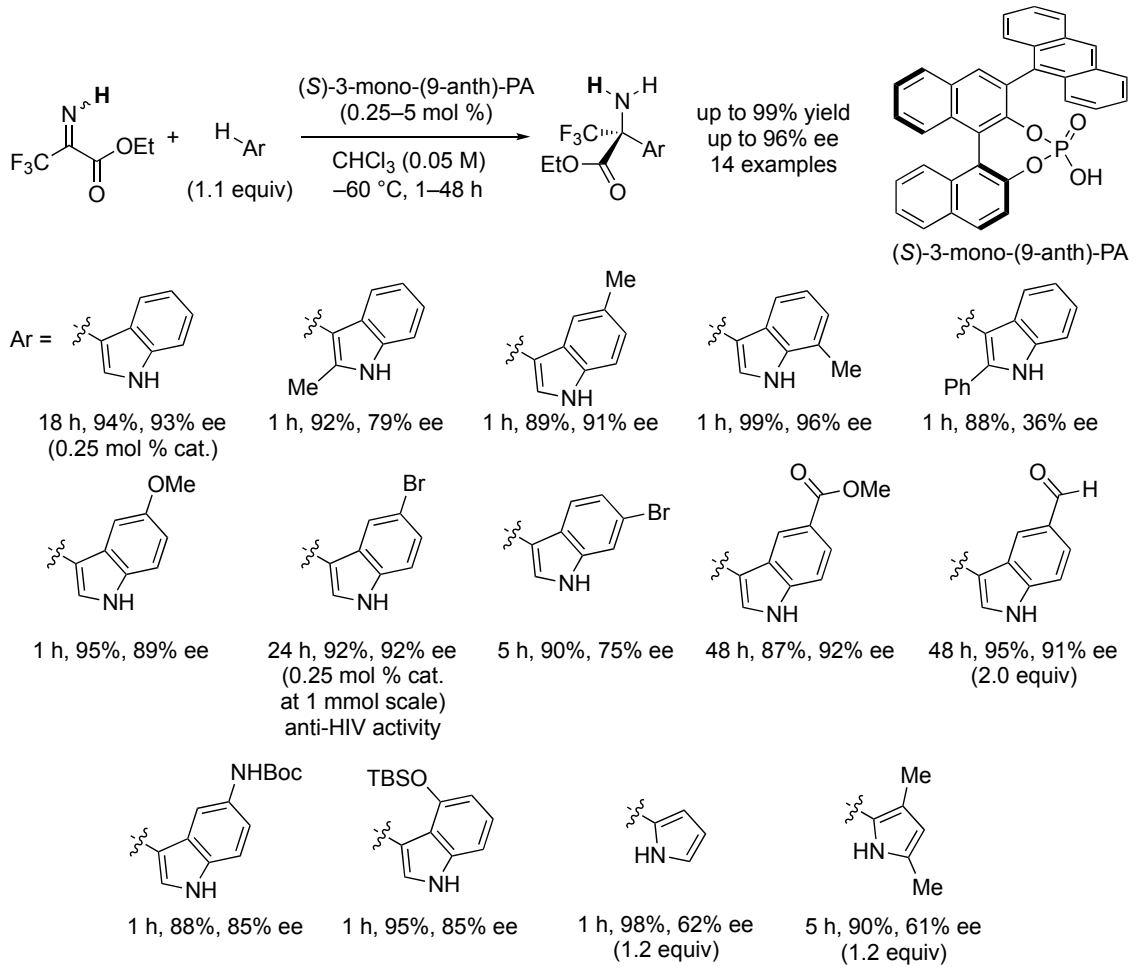


図 2. 3 位モノ置換リン酸触媒による直接的触媒的不斉 Friedel-Crafts 型反応の基質適用範囲
注記がない限り、いずれの反応も 0.10 mmol スケールにて行い、収率は単離収率を、鏡像異性体過剰率は HPLC により決定した値を記載した。

2. 触媒的不斉脱炭酸 Mannich 型反応による β−四置換非天然無保護アミノ酸類合成法

本反応の開発に関連して、我々は以前、無保護のケチミンに対する直接的触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功していた［5］が、適用可能な求電子剤が非常に求電子性の高い特殊なケチミンに限られており、改善の余地を残していた。そこで、β−ケト酸を求核剤として用いることで、不可逆的な脱炭酸過程を組み込めば、より求電子性が低いケチミンにも一般に適用可能であると考え、イサチン由来の窒素上無保護ケチミンを基質として検討を行った。

種々触媒を検討の結果、Cu(II)-Box 系触媒が高い収率および鏡像異性体過剰率で目的の生成物を与えることを見出した。本反応条件は、図 3 に示すように様々なβ−ケト酸および窒素上無保護ケチミンに適用可能であり、いずれも高い収率および鏡像異性体過剰率で目的の四置換炭素含有アミノ酸誘導体を与えた。また、求核剤としてマロン酸ハーフチオエステルを用いることも可能であり、生成物が無保護のアミンである利点を活用して、生物活性物質である(+)-AG-041R の短工程合成にも成功した。

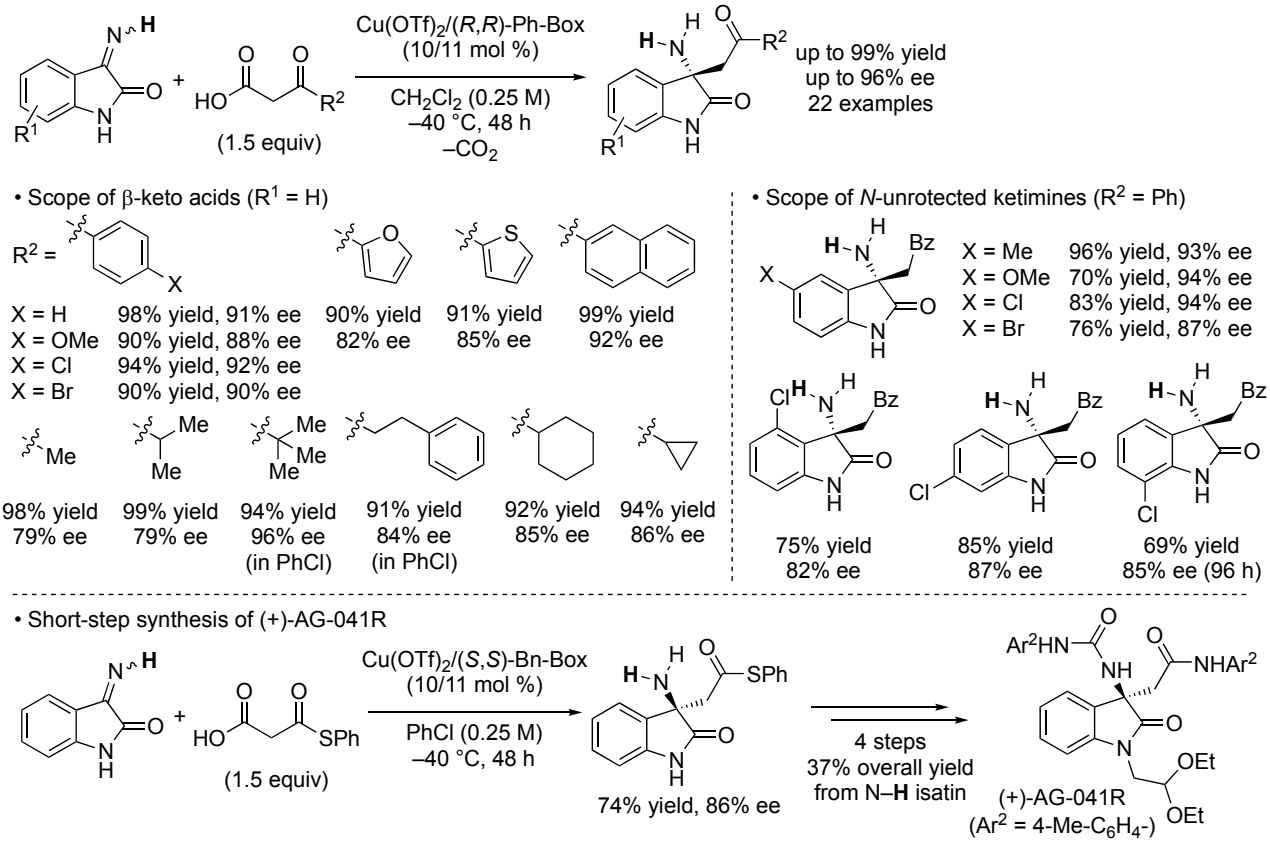


図 3. 銅触媒による不斉脱炭酸 Mannich 型反応の基質適用範囲

いずれの反応も 0.20 mmol スケールにて行い、収率は単離収率を、鏡像異性体過剰率は HPLC により決定した値を記載した。

考　察

本研究により、無保護のケチミンを用いる非天然アミノ酸類を効率的に合成可能とする新たな手法の開発に成功した。これにより、従来必要であった保護・脱保護工程を不要とし、得られた非天然アミノ酸類を直接多様な誘導体へと展開可能とする新たな環境調和型非天然アミノ酸類合成の方法論を提示することができた。また、生物活性を有する非天然アミノ酸類の短工程合成を通じて、創薬における本手法の有用性を実証できた。

本研究で得られた知見は、今後同様の反応を開発する上での重要な指針となる。実際、本研究をきっかけとして、現在無保護のケチミンが他の求核剤との反応にも利用可能であることが確認できており、今後検討を進めていくことで、無保護ケチミンを用いた反応開発がさらに発展することが大いに期待される。

共同研究者・謝辞

本研究は、九州大学大学院薬学研究院環境調和創薬化学分野　大嶋孝志教授の指導のもと、同分野の学生の協力によって実施されました。また、本研究を遂行するにあたり、公益財団法人　上原記念生命科学財団には多大なるご支援をいただきましたので、この場を借りて感謝いたします。

文　献

1) Sukach VA, Golovach NM, Pirozhenko VV, Rusanov EB, Vovk MV. Convenient enantioselective synthesis of ß-trifluoromethyl-ß-aminoketones by organocatalytic asymmetric Mannich reaction of aryl trifluoromethyl ketimines with acetone. Tetrahedron: Asymmetry. 2008 Apr 3;19(6):761-764. Epub 2008 Mar 28. DOI: 10.1016/j.tetasy.2008.02.023

2) Tran DN, Cramer N. syn-Selective rhodium(I)-catalyzed allylations of ketimines proceeding through a directed C-H activation/allene addition sequence. Angew Chem Int Ed. 2010 Oct 25;49(44):8181-4. PMID: 20865713 DOI: 10.1002/anie.201004179

3) Jang H, Romiti F, Torker S, Hoveyda AH. Catalytic diastereo- and enantioselective additions of versatile allyl groups to N-H ketimines. Nat Chem. 2017 Dec 9;9(12):1269-1275. Epub 2017 Jul 17. PMID: 29168479 DOI: 10.1038/nchem.2816

4) Morisaki K, Morimoto H, Ohshima T. Direct access to N-unprotected tetrasubstituted propargylamines via direct catalytic alkynylation of N-unprotected trifluoromethyl ketimines. Chem Commun. 2017 Jun 8;53(47):6319-6322. PMID: 28447089 DOI: 10.1039/c7cc02194a

5) Sawa M, Morisaki K, Kondo Y, Morimoto H, Ohshima T. Direct Access to N-Unprotected α- and/or ß-Tetrasubstituted Amino Acid Esters via Direct Catalytic Mannich-Type Reactions Using N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines. Chem Eur J. 2017 Dec 1;23(67):17022-17028. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28950035 DOI: 10.1002/chem.201703516

6) Yonesaki R, Kondo Y, Akkad W, Sawa M, Morisaki K, Morimoto H, Ohshima T. 3-Mono-Substituted BINOL Phosphoric Acids as Effective Organocatalysts in Direct Enantioselective Friedel-Crafts-Type Alkylation of N-Unprotected α-Ketiminoester. Chem Eur J. 2018 Oct 12;24(57):15211-15214. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30098059 DOI: 10.1002/chem.201804078

7) Sawa M, Miyazaki S, Yonesaki R, Morimoto H, Ohshima T. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of N-Unprotected Isatin-Derived Ketimines. Org Lett. 2018 Sep 7;20(17):5393-5397. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30106593 DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02306

8) Husmann R, Sugiono E, Mersmann S, Raabe G, Rueping M, Bolm C. Enantioselective organocatalytic synthesis of quaternary α-amino acids bearing a CF3 moiety. Org Lett. 2011 Mar 4;13(5):1044-7. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21348534 DOI: 10.1021/ol103093r

9) Rassukana YV. Methyl α-iminotrifluoropropionate: a novel convenient building block for the preparation of functionalized derivatives bearing a trifluoroalanine residue. Synthesis. 2011 Oct 5;(21):3426-3428. DOI: 10.1055/s-0030-1260249

10) Han X, Wu H, Wang W, Dong C, Tien P, Wu S, Zhou HB. Synthesis and SARs of indole-based α-amino acids as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Org Biomol Chem. 2014 Nov 7;12(41):8308-17. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25209054 DOI: 10.1039/c4ob01333f