

# オキサゾロンを活用する革新的非天然アミノ酸合成法の開発

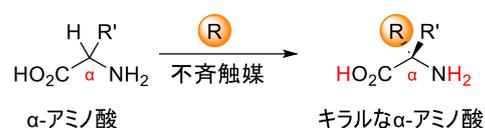
名古屋工業大学大学院工学研究科

中村修一

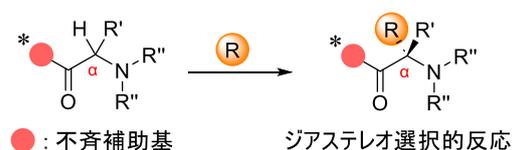
## 1. はじめに

$\alpha$ -アミノ酸は我々の生活に欠かせない物質であり、食品や化粧品、医薬品などに幅広く活用されている。近年では $\alpha$ -アミノ酸を原料とする中分子ペプチド医薬品などが有望な創薬モダリティとして注目を集めており、 $\alpha$ -アミノ酸の需要は高まっている。特にキラルな非天然 $\alpha$ -アミノ酸は、ペプチドへの導入により革新的な機能性材料となることが期待され、その効率的合成手法の開発が求められている。キラルな非天然 $\alpha$ -アミノ酸は、アミノ酸 $\alpha$ 位の不斉官能基化により合成できるが、アミンおよびカルボン酸の活性プロトンが反応を阻害するため直接的な不斉官能基化は困難であった(図1 a)。その解決策として、不斉補助基を導入したジアステレオ選択的反応(図1 b)やSchiff塩基を用いたエナンチオ選択的反応(図1 c)が検討されてきた。しかしながら、化学量論量の不斉源や強塩基・金属ルイス酸が必要であり、より温和な条件で進行する新たな手法の開発が望まれている。そこで、本研究では普遍的な非天然アミノ酸の合成法として、オキサゾロン誘導体を用いた新しい触媒的不斉合成の達成を目指した。

(a) アミノ酸の不斉 $\alpha$ 位官能基化 (活性プロトンが邪魔)



(b) 不斉補助基の導入 (化学量論量の不斉源)



(c) Schiff塩基 (強塩基や金属ルイス酸の使用)

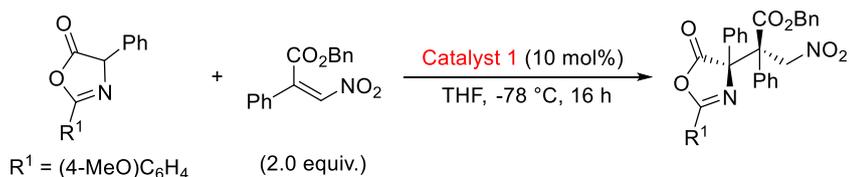


図1 キラルな $\alpha$ -アミノ酸合成の課題

## 2. 実験結果

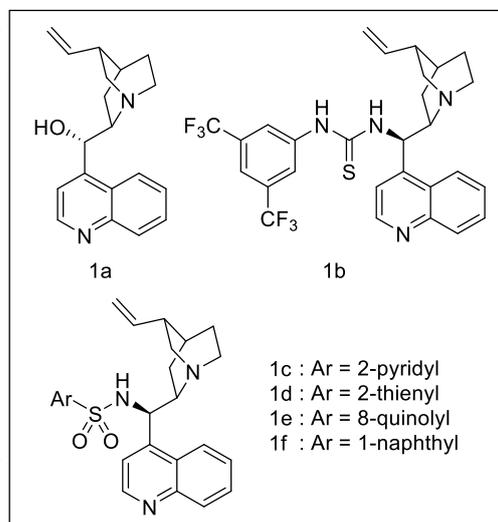
### $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンとオキサゾロンの反応による連続四置換不斉炭素構築反応

オキサゾロンはアミノ酸前駆体として合成的に有用であり、オキサゾロンを求核剤とした触媒的不斉反応は、近年盛んに報告がされているが、連続四置換不斉炭素の構築は困難とされてきた。そこで、我々が開発してきた不斉触媒を用いるオキサゾロンの $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンへの触媒的不斉求核付加反応に挑戦した。まず、不斉触媒の検討を行った。その結果、キノリンスルホニル基を有する不斉触媒が最も良好な収率、選択性を与えることが明らかとなった。

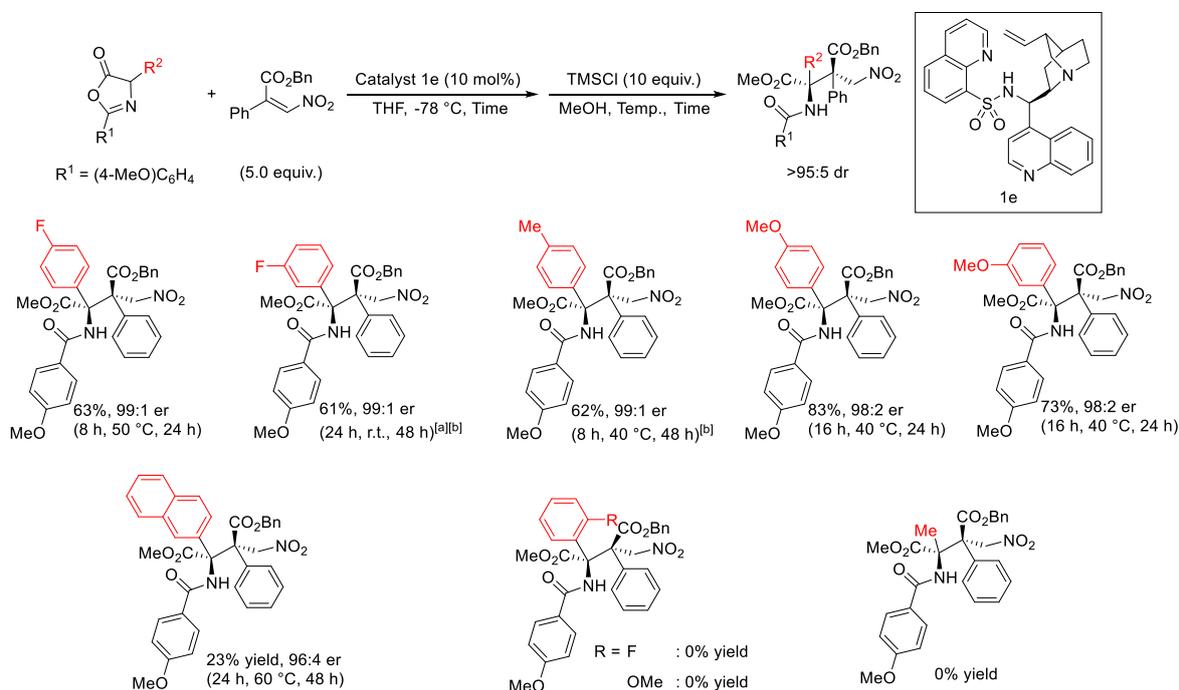


Entry	Catalyst	Yield (%) <sup>[a]</sup>	Dr <sup>[b]</sup>	Er
1	1a	66	88:12	50:50
2	1b	66	68:32	62:38
3	1c	56	44:56	62:38
4	1d	46	43:57	68:32
5	1e	68	>95: 5	99: 1
6	1f	65	62:38	72:28

[a] Yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.  
 [b] Dr was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.



次に、様々な反応条件検討を行い、最適となった条件で、基質一般性の検討を行った。その結果、様々なオキサゾロンおよびβ, βに置換ニトロスチレンの反応において、高立体選択的に反応が進行することが明らかとなった。



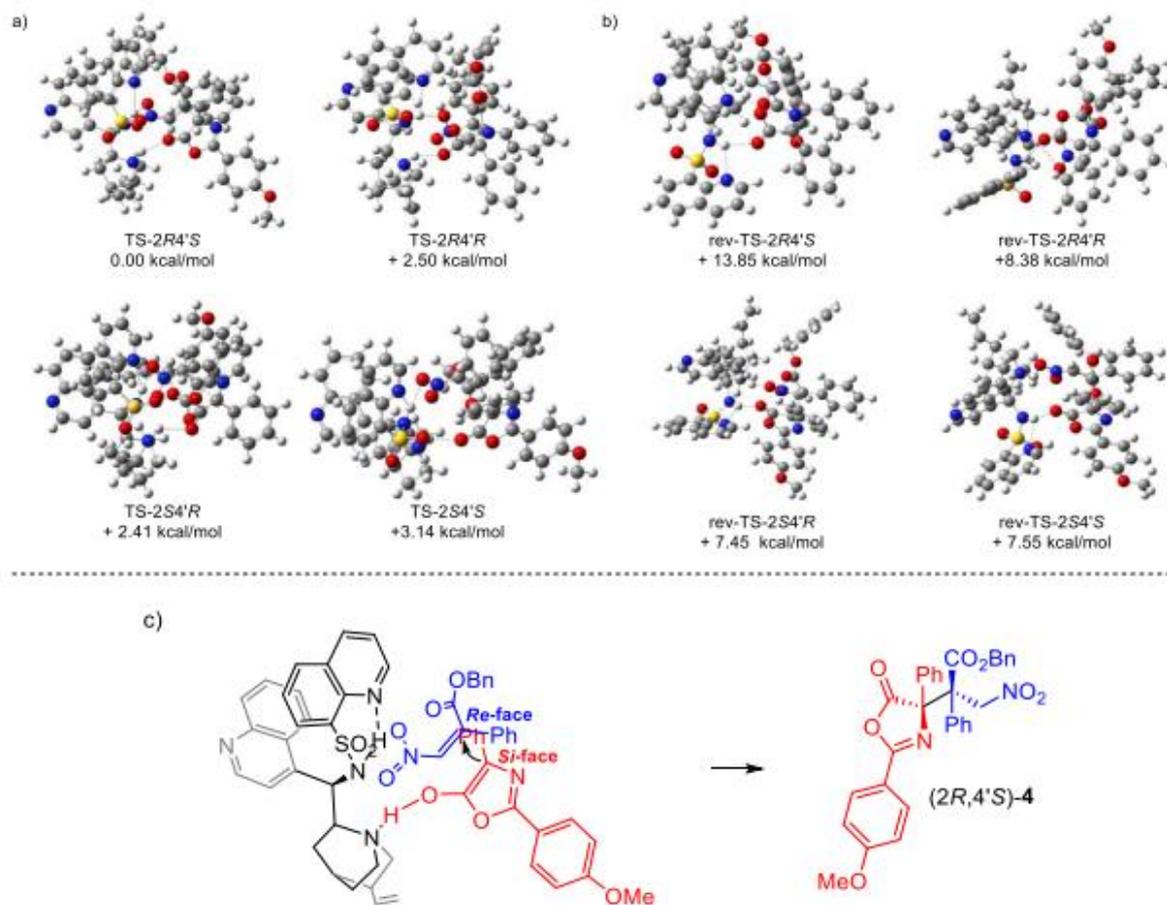
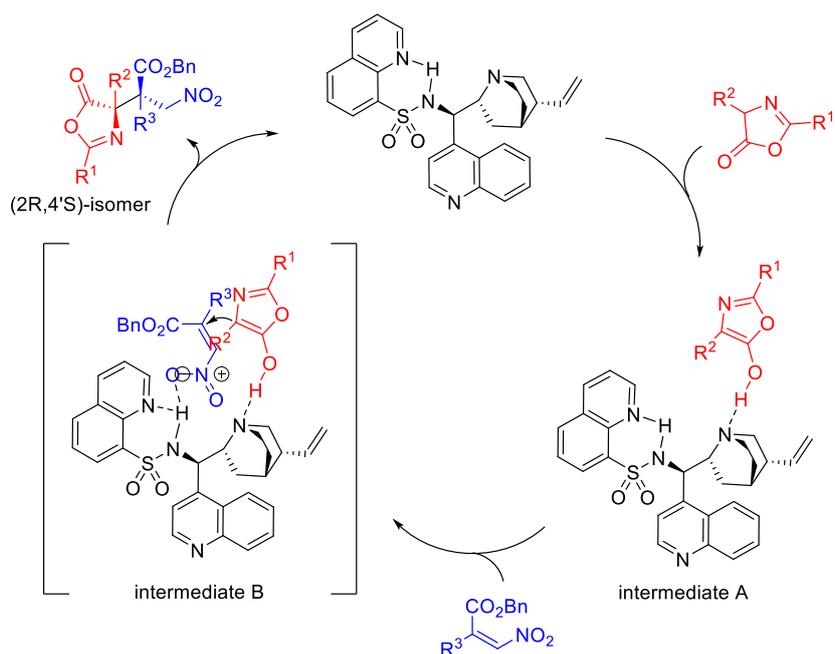
[a] Catalyst (20 mol%) was used. [b] TMSCl (20 equiv.) was used.

また推定反応機構は右下図の形態と考えられる。

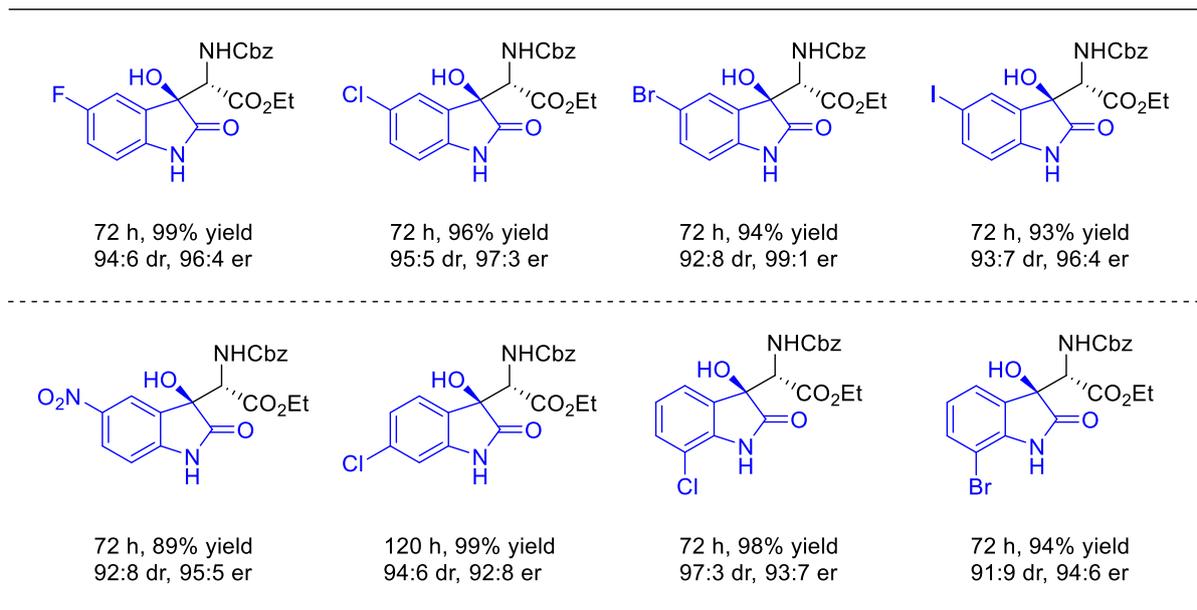
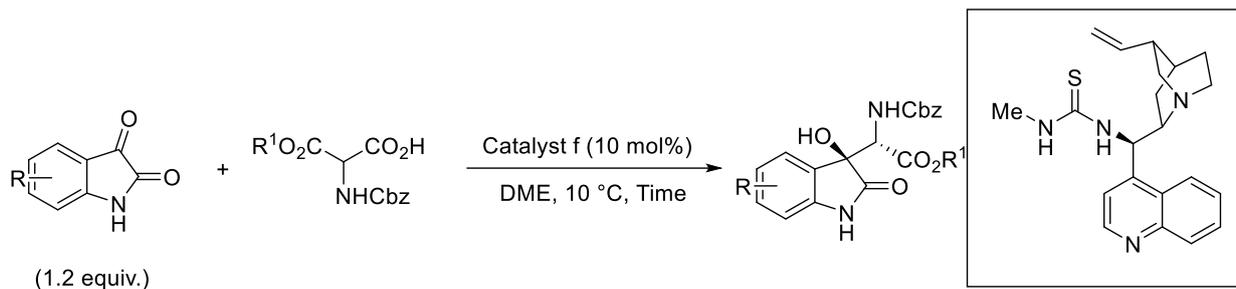
まず、触媒 **1e** のキヌクリジン環によって求核剤であるオキサゾロンが活性化され、中間体 **A** が形成される。次に、触媒 **1e** のスルホンアミドによって求電子剤であるβ, β-二置換ニ

トロオレフィンが活性化されることで、中間体 **B** が生じる。その後、図のような遷移状態を経て、オキサゾロンが  $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィンへと求核攻撃を行うことで、(2*R*, 4'*S*)体の生成物が選択的に得られたものと考えられる。

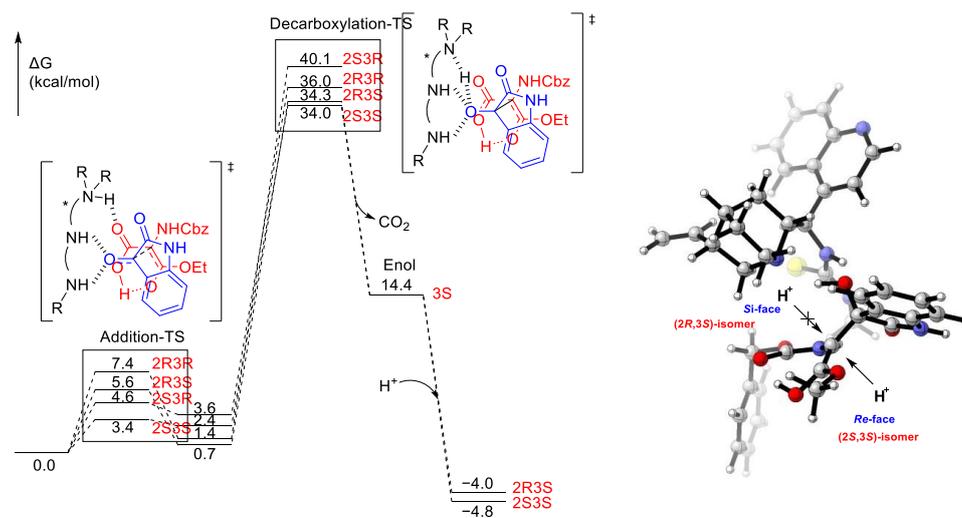
次に、触媒 **3f** の存在下での  $\beta, \beta$ -二置換ニトロオレフィン **1a** とオキサゾロン **2a** の反応において考えられる遷移状態について DFT 計算を行ったところ、TS-2*R*, 4'*S* が最も安定であり、この遷移状態を経由することで、(2*R*, 4'*S*)-体の生成物が得られたと考えられる。また、本反応系においても NCI 相互作用解析を行うことで、非共有結合性の安定化効果の定量化を行った。<sup>1</sup>



また、同様のアミノ酸誘導体を合成できる反応剤として、 $\alpha$ -アミドマロン酸ハーフエステルを用いた不斉合成反応の検討も行った。反応条件検討の詳細は割愛するが、これまで成功例の無かったケトン類への立体選択的アルドール反応の開発に成功した。



この反応を分子軌道計算によって、詳細に解析した結果、 $\alpha$ -アミドマロン酸ハーフエステルは、触媒によって活性化され、カルボニル化合物に付加したのちに、立体選択的な脱炭酸反応起きることで、高立体選択性を発現していることが明らかとなった。これは、立体選択的脱炭酸型不斉アルドール反応における初めての立体制御機構の提唱例となった。<sup>2</sup>



### 3. まとめ

各種の触媒を開発、ファインチューニングして、これまで実現不可能であった四置換不斉炭素の構築に成功した。他の不斉合成も検討し、非常に良好な収率、選択性を実現できた。<sup>3-5</sup> これまでになかった立体制御に成功したことから、不斉合成分野に対する波及効果は大きいと言える。また、DFT 計算等を用いて立体選択性の発現機構の解明も行った。現在、これら触媒系を用いる水中反応への展開を鋭意行っており、その基礎的知見としても十分な研究成果が得られた。

### 4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人 天野工業技術研究所 研究助成金 から多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

### 参考文献

1. Enantioselective Construction of Consecutive Tetrasubstituted Stereogenic Centers by Reaction of  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Nitroacrylates with Oxazol-5-(4H)-ones Catalyzed by Cinchona Alkaloid Sulfonamide Catalysts  
Kazuki Fujita, Momona Hattori, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*  
*Organic Letters* **2023**, 25(16), 2835-2839.
2. Organocatalytic Stereoselective Decarboxylative Addition of  $\alpha$ -Amido Malonic Acid Half Oxyesters to Isatins  
Kazuki Fujita, Ibuki Kumazawa, Jyunpei Yokoi, Kazuki Abe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Naoki Yasukawa, Shuichi Nakamura\*  
*Advanced Synthesis & Catalysis* **2024**, 366(3), 438-443.
3. Catalytic Enantioselective Construction of an  $\alpha$ -Thio-Substituted  $\alpha$ -Aminonitriles-Bearing Tetrasubstituted Carbon Center  
Yusuke Oyamada, Miku Fujii, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*  
*ACS Catalysis* **2024**, 14 (5), 3411-3419.
4. Enantioselective Addition of Thiols to Acyclic Ketiminoesters Using Cinchona Alkaloid Amide/Zinc(II) Catalysts  
Yuka Iizuka, Koki Obata, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*  
*Advanced Synthesis & Catalysis* **2024**, in press doi: 10.1002/adsc.202400674.
5. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-4H-imidazol-4-ones via Cyclocondensations of *N*-Silyl Iminoesters  
Kazuki Ogura, Shota Ando, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*  
*ACS Catalysis* **2024**, 14, 13792-13799.