

## 非天然アミノ酸の創出を志向した二金属不斉触媒の開発 ～高度に官能基化された $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の合成に成功～

### 【発表のポイント】

- 人工力誘起反応 (AFIR) 法により、ヘテロアレーンアミド基を組み込んだ新規不斉配位子は、銀の二金属触媒として機能し、基質を強力に活性化できることを実証
- 密度汎関数理論 (DFT) 計算により、反応機構と立体選択性の発現要因を解明
- 従来困難であった未知の非天然アミノ酸を、幅広く合成できる触媒として期待

### 【概要】

名古屋工業大学の飯塚夕夏氏 (工学専攻 博士後期課程 2 年)、岡島さゆり氏 (工学専攻生命・物質化学プログラム 博士前期課程 1 年) および中村修一教授 (生命・応用化学類) の研究グループは、北海道大学の前田理教授 (理学院・WPI-ICReDD)、大阪大学の鈴木健之准教授 (産業科学研究所) らの研究グループと共同で、ヘテロアレーンアミド基を組み込んだ新規不斉配位子を設計・開発しました。この配位子を銀錯体触媒として用いることで、従来合成が困難であった「高度に官能基化された非天然 $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸」の高立体選択的な合成に成功しました。さらに、人工力誘起反応 (AFIR) 法 (\*1) による理論計算を実施し、設計した不斉触媒が銀の二金属触媒として機能し、基質を強力に活性化できることを見出しました。この解析により、詳細な反応機構の解明にも至りました。

創薬分野では、天然アミノ酸だけでは得られないユニークな機能創出を目指し、非天然アミノ酸を組み込んだ中分子ペプチドの次世代型医薬開発に向けた、未知の非天然アミノ酸の合成研究が精力的に行われています。今回の研究では、設計した二金属不斉触媒を用いて初の鎖状ケチミノエステルへのシッフ塩基求核剤の不斉付加反応の開発に取り組み、四置換不斉炭素 (\*2) を有する非天然 $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の高立体選択的な構築を達成しました。

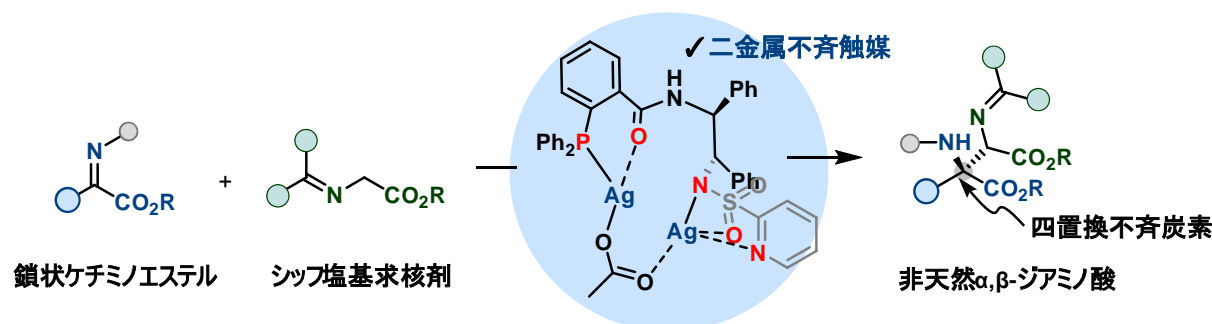


図1 本研究の概要：二金属不斉触媒の設計と四置換不斉炭素を有する $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の構築

この新規不斉触媒の創出により未知の非天然アミノ酸のライブラリー拡充が加速されることで、有機合成化学のみならず創薬化学への寄与が期待されます。本研究成果は、米国化学会の国際学術誌

*Journal of the American Chemical Society*のオンライン速報版に、2025 年 12 月 11 日付で掲載されました。

### 【研究の背景・成果】

キラルなホスフィン配位子は不斉合成反応において汎用的に用いられています。本研究では、このホスフィン化合物にヘテロアレーンアミド配位子を組み込むことで、今までにない二金属触媒として機能させる触媒的利用法を提案しました。人工力誘起反応 (AFIR) 法による理論計算を実施した結果、ヘテロアレーンアミド基として 2-ピリジンスルホンアミド基を有するホスフィン配位子に酢酸銀 ( $\text{AgOAc}$ ) を組み合わせることで銀の二金属触媒として機能し、求電子剤・求核剤の両者が同時に活性化できる適切な不斉場を構築できることが明らかとなりました (図 2)。

using GRRM/AFIR (共同研究; 北海道大学前田理教授)

2-ジフェニルホスフィン安息香酸

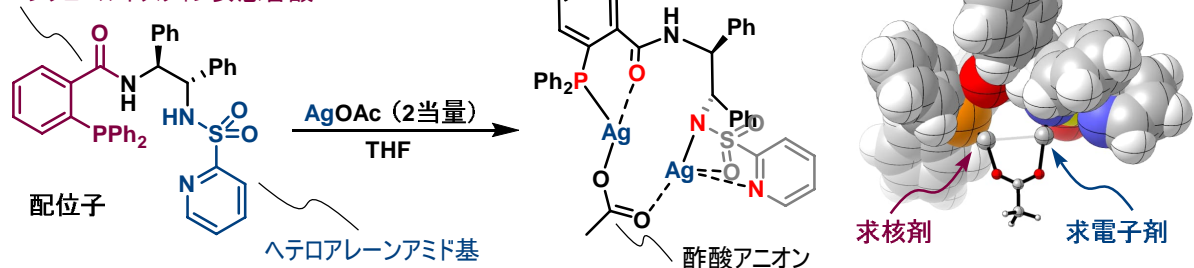


図 2 二金属触媒の設計開発

さらに、この設計した二金属不斉触媒を用いることで、従来の既存触媒では困難であった鎖状ケチミンとシッフ塩基求核剤を用いた不斉合成反応の開発に取り組み、四置換不斉炭素を有する  $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の合成研究を実施しました。四置換不斉炭素を有する非天然アミノ酸は三置換不斉炭素型と比べ、生物活性や化学的安定性を向上させる効果など優れた特徴を付与できることが知られており積極的に研究されています。この四置換不斉炭素を有する非天然アミノ酸の効率的な合成法としてケチミノエステルに対する不斉求核付加反応が挙げられますが、比較的反応性が低く立体制御の難しい鎖状ケチミン類を用いた例は少なく、さらなる反応開発が望まれています。シッフ塩基求核剤を用いた反応においても、既存触媒ではケチミン類の活性化が十分に行えず、鎖状ケチミンの適用は達成されていませんでした。一方で中村研究室では、以前よりヘテロアレーンアミド基を活用した不斉触媒を独自開発しており、鎖状ケチミンの活性化に有効であることを見出しています。そこで今回設計した二金属触媒を用いて初の鎖状ケチミノエステルへのシッフ塩基求核剤の不斉付加反応を検討し、四置換不斉炭素を有する非天然  $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の高立体選択的な構築に成功しました。本触媒系は幅広い基質適用範囲を示し、ペプチドなど有用化合物への誘導化にも成功しました。さらにコントロール実験や密度汎関数理論 (DFT) 計算などの詳細な反応機構解析も実施し、立体選択性が発現する要因を明らかにしました。

～既存触媒～ (課題点) ケチミンの活性化が不十分

～二金属触媒～ ✓鎖状ケチミンの活性化に有効

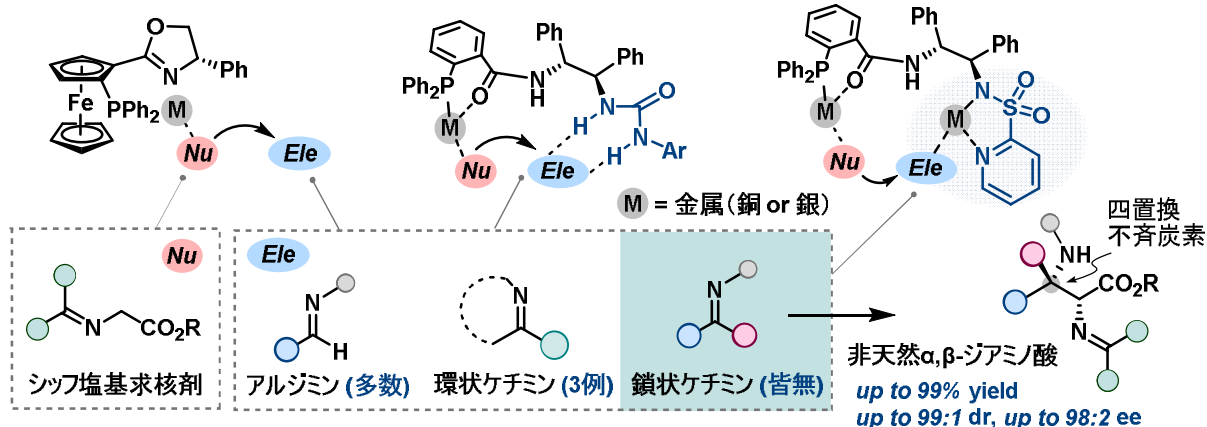


図3 非天然 $\alpha, \beta$ -ジアミノ酸の合成法

### 【社会的な意義と今後の展望】

今回新たに設計した二金属不斉触媒は、アミノ酸前駆体であるケチミノエステルの活性化に有効です。従来困難であった多様な求核剤を導入可能にするため、未知の非天然アミノ酸のライブラリー拡充に大きく貢献する研究といえます。医薬品や生理活性物質に多用される非天然アミノ酸の効率的合成は高活性分子の設計を可能にするため、創薬化学の重要課題の解決に寄与することが期待されます。また、今後は、異なる金属種を導入した二金属触媒を創出し、今までにないユニークな触媒機能の発現が目指されます。

### 【用語解説】

(※1) 反応経路自動探索 (GRRM/AFIR) プログラム

1つの分子情報から化学反応を網羅的に自動探索することを可能にする計算化学プログラム

(※2) 四置換不斉炭素

1つの炭素原子に水素以外の異なる原子団や置換基を有する構造

### 【謝辞】

本研究は北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD) の前田理教授との MANABIYA アカデミックプログラムの一環として遂行されたものです。また、第一三共「はばたく次世代」応援寄付プログラム、笹川科学研究助成、公益財団法人立松財団 (研究代表者: 飯塚夕夏) の助成を受けて実施されました。ここに記して謝意を表します。

### 【論文情報】

掲載誌: *Journal of the American Chemical Society*

タイトル: Design of Phosphine-Heteroarenesulfonamide Ligands as Dinuclear Silver Catalysts for Enantioselective Construction of  $\alpha, \beta$ -Diamino Acids

著者名: Yuka Iizuka, Sayuri Okajima, Yamato Ueno, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Satoshi Maeda, Shuichi Nakamura\* (\*責任著者)

DOI: 10.1021/jacs.5c18426

URL: <https://doi.org/10.1021/jacs.5c18426>

本件への問い合わせ先

研究に関すること

名古屋工業大学 生命・応用化学類

教授 中村 修一

TEL: 052-735-5245

E-mail: [snakamur@nitech.ac.jp](mailto:snakamur@nitech.ac.jp)

広報に関すること

名古屋工業大学 企画広報課

TEL: 052-735-5647

E-mail: [pr@adm.nitech.ac.jp](mailto:pr@adm.nitech.ac.jp)