

α -アミノ酸Schiff塩基と炭化水素の触媒的脱水素型クロスカップリング反応の開発

Catalytic cross-dehydrogenative coupling of α -amino acid Schiff base with hydrocarbon

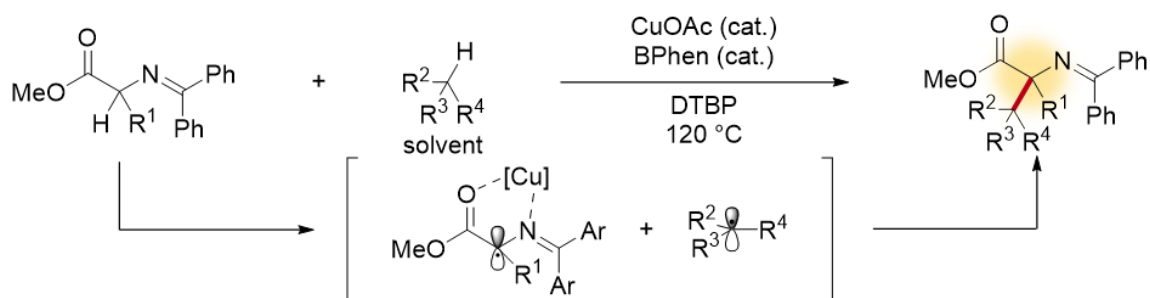
○辻 汰朗¹、橋口 佳代子¹、吉田 真奈¹、古賀 祐之介¹、田中 津久志¹、矢崎 亮¹、大嶋 孝志¹
 ○Taro Tsuji¹, Kayoko Hashiguchi¹, Mana Yoshida¹, Yunosuke Koga¹, Tsukushi Tanaka¹, Ryo Yazaki¹, Takashi Ohshima¹

1. 九大院薬

1. Grad. Sch. Pharm. Sci., Kyushu Univ.

【目的】 α -アミノ酸はペプチドやタンパク質の重要な構成素子であり、近年では構造の安定化や脂溶性の増加などの性質を有することから非天然 α -アミノ酸を用いた中分子薬が注目されている¹。非天然 α -アミノ酸の合成法は、古くから盛んに研究がなされているが、カップリングパートナーが比較的立体障害の小さい基質に限定されるなどの課題が残されていた²。近年、当研究室では、銅触媒を用いて非常に立体が混みいった α 、 β -連続四置換炭素含有 α -アミノ酸の合成法の開発を達成した³。本反応では、様々な立体混雑な四置換炭素の構築が可能であったものの、カップリングパートナーが反応性の高い三級の臭化アルキルに限定されるという点で改善の余地を残していた。そこで今回、入手容易なCsp³-Hをもつ炭化水素をカップリングパートナーとし、立体混雑な四置換炭素含有 α -アミノ酸の触媒的脱水素型クロスカップリング法の開発に着手した。

【方法・結果】種々条件検討の結果、銅触媒存在下、フェナントロリン誘導体を配位子として用いた際に、 α -アミノ酸由来のSchiff塩基の α 位にラジカルを発生させることに成功した。そして酸化剤によりカップリングパートナーのCsp³-Hを活性化することで、続くラジカルクロスカップリング反応により、良好な収率で目的物の単離に成功した。そこで得られた最適条件下において種々のSchiff塩基およびカップリングパートナーを用いて誘導体の合成を行った。さらに、本反応で得られた立体混雑な α -アミノ酸は容易にペプチドに組み込むことが可能であり、非常に立体が混みいったトリペプチドの合成を達成した。今回の発表では、反応条件の最適化や基質一般性、反応機構について報告する。



• Construction of tetrasubstituted carbon center

- (a) Walensky, L. D.; Bird, G. H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6275. (b) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349.
- (a) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947. (b) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013. (c) Henning, V.; Stefan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406.
- Matsumoto, Y.; Sawamura, J.; Murata, Y.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8498.