

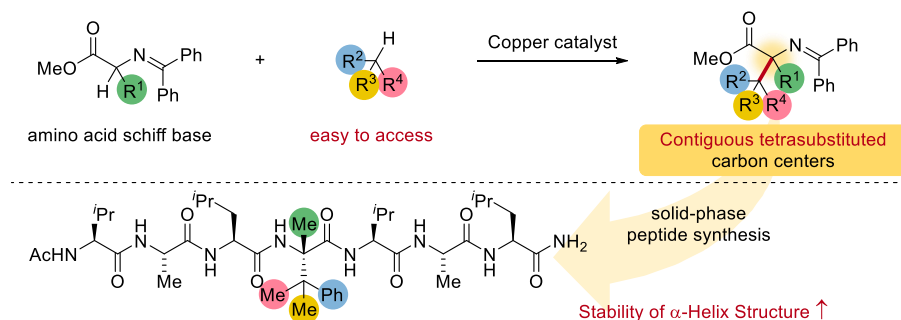


**$\alpha$ -アミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素の  
触媒的脱水素型クロスカップリング反応  
Catalytic cross-dehydrogenative coupling of  $\alpha$ -amino acid Schiff base with  
hydrocarbon**

辻汰朗<sup>1</sup>、橋口佳代子<sup>1</sup>、吉田真奈<sup>1</sup>、池田哲<sup>1</sup>、古賀祐之介<sup>1</sup>、本多優作<sup>1</sup>、田中津久志<sup>1</sup>、Suyong Re<sup>2</sup>、水口賢司<sup>2,3</sup>、高橋大輔<sup>1</sup>、矢崎亮<sup>1</sup>、大嶋孝志<sup>1</sup>  
(1. 九大院薬, 2. 医薬基盤・健康・栄養研究所, 3. 阪大院理)

【目的】 $\alpha$ -アミノ酸はペプチドやタンパク質の重要な構成要素であり、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  $\alpha$ -アミノ酸を用いた中分子薬が注目されている<sup>1</sup>。非天然  $\alpha$ -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<sup>2</sup>。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  $\alpha$ ,  $\beta$ -連続四置換炭素含有  $\alpha$ -アミノ酸の合成法の開発を達成した<sup>3</sup>。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  $\text{Csp}^3\text{-H}$  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  $\alpha$ -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<sup>4</sup>。

【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、 $\alpha$ -アミノ酸由来の Schiff 塩基の  $\alpha$  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  $\text{Csp}^3\text{-H}$  を活性化し、続くラジカルクロスカップリング反応により、 $\alpha$ ,  $\beta$ -連続四置換炭素含有  $\alpha$ -アミノ酸を合成することが可能であった。さらに、この非常に立体が混みいった  $\alpha$ -アミノ酸を固相合成によりペプチドに組み込むことにも成功した。この新規ペプチドは、円偏光二色性スペクトル法とインシリコ構造解析を用いることで、天然  $\alpha$ -アミノ酸由来のペプチドと比較して、顕著な立体構造の変化 ( $\alpha$ -ヘリックス構造の安定化) が観測された。



<参考文献>

- 1) (a) Walensky, L. D.; Bird, G. H. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6275. (b) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349
- 2) (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.
- 3) Matsumoto, Y.; Sawamura, J.; Murata, Y.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8498.
- 4) Tsuji, T.; Hashiguchi, K.; Yoshida, M.; Ikeda, T.; Koga, Y.; Honda, Y.; Tanaka, T.; Re, S.; Mizuguchi, K.; Takahashi, D.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 304.

発表者紹介

氏名 辻汰朗 (つじたろう)  
所属 九州大学大学院薬学府  
学年 博士後期課程2年  
研究室 環境調和創薬化学分野

