

【目的】 次世代型創薬研究において、医薬品の三次元的な構造の広がりを示し、融点が低い、水溶性が高いなどの特徴を示す Fsp³ (=sp³炭素数/全炭素数) -enriched 医薬品が注目されている [1]。中でも、コンパクトな三次元空間に高度に密集した sp³炭素を有する F sp³-enriched 分子は、膜透過性や受容体結合能が増強されるため、その効率的な合成法の確立が強く望まれている。しかし、これまでに医薬品合成に汎用されているクロスカップリング反応は、望みの反応が進行しやすいフラットな sp²炭素を標的としており、高度に密集した sp³炭素を豊富に含有する医薬品を創製するための新規な合成法の確立が課題となっている。本研究では、入手容易なアルキル化試薬を用いた多種多様な F sp³-enriched 非天然型 α-アミノ酸の合成法の確立とペプチド合成への展開を目的とし、PPI (タンパク質間相互作用) 創薬のための新たなモダリティ創出への貢献を目指した。

【方法】 本研究実施にあたり、反応基質として構造多様性に富んだアルキル化試薬として炭化水素に着目した。これまでアミノ酸 Schiff 塩基を用いた反応では初の脱水素型の酸化的クロスカップリング反応の開発を行った。

【結果】 種々検討を行ったところ、銅触媒存在下、酸化剤として DTBP (di-*tert*-butyl peroxide) を用いることで、アミノ酸 Schiff 塩基とクメンをはじめとした炭化水素との連続四置換炭素構築型のクロスカップリング反応が円滑に進行し、種々の立体障害の大きな非天然 α-アミノ酸誘導体を得ることに成功した。本反応では、これまで適用が困難であったアラニン誘導体をはじめとした様々なアミノ酸 Schiff 塩基や炭化水素を用いることが可能であった。また、炭化水素に関しては比較的活性なクメンやトルエン誘導体だけでなく、シクロヘキサンなどの単純アルカンも適用可能で、1~3 級の炭化水素をアルキル化剤として用いることが出来た。また詳細な反応機構解析も行うことで、反応律速段階の同定や、触媒反応条件のさらなる温和化 (室温) や触媒量の低減化 (0.1 mol%) にも成功した。さらにペプチド由来の Schiff 塩基も適用可能であり、立体障害の大きなジペプチドの合成にも成功した。本反応で得られる α-アミノ酸やペプチドはこれまで合成例がなく、F sp³-enriched アミノ酸やペプチドライブラリーの構築や、ペプチドのコンフォメーション解析など詳細な検討を行うことで、今後ペプチド医薬品への導入による新たな創薬モダリティ創出が期待される。

アミノ酸 Schiff 塩基と炭化水素との脱水素型クロスカップリング反応

