

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		炭化水素から非天然アミノ酸合成を可能とする環境調和型触媒合成プロセスの開拓			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of Synthetic Method for Unnatural Amino Acid using Hydrocarbon			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ヤザキ	名)リョウ	研究期間 B	2016 ~ 2017 年
	漢字 CB	矢崎	亮	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Yazaki	Ryo	研究機関名	九州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		九州大学大学院薬学研究院・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>近年創薬分野において低分子と抗体の特徴を有したペプチド、中でも非天然型 α-アミノ酸を有する特殊ペプチドは、革新的な医薬品として期待されている。そのため有機合成化学による提供が必須である非天然型 α-アミノ酸の効率的な合成法の確立は急務の研究課題の一つである。特に脂溶性増大やコンフォメーションの安定化、ペプチダーゼによる分解を精密に制御可能な α-四置換炭素含有 α-アミノ酸の合成法の開発が行われてきた。しかし極度の立体障害を有し、さらなる脂溶性増大やペプチダーゼ抵抗性が期待される α, β-連続四置換炭素を有する非天然型 α-アミノ酸合成の方法論は確立されておらず、その合成法の確立が創薬分野におけるボトルネックとなっている。</p> <p>触媒的なラジカル精密制御による α, β-連続四置換炭素を有する非天然型 α-アミノ酸合成法を確立することを目的とし、persistent radical 中間体の効率的な生成を可能とする反応基質の探索を行った。二座配位による金属触媒の活性化が可能なアミノ酸誘導体を種々検討したところ銅錯体と酸化剤をもちいることで炭化水素としてクメンを直接的に用いる脱水素型クロスカップリング反応を進行させることが可能であった。またアラニンやフェニルラニンなどの各種 proteinogenic amino acids だけでなく、非天然型のアミノ酸を原料として用いることが可能である。また初期検討の段階ではあるもののペプチドを原料として用いることで、連続した立体障害の大きなアミノ酸由来のペプチド合成へと展開可能であった。カップリングパートナーとしても様々な炭化水素を用いることができ、立体障害の大きな非天然アミノ酸合成としての活用が期待される。</p>					
キーワード FA	アミノ酸	炭化水素	脱水素型	立体障害	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

α -Amino acids are widely used as biologically active molecules and building blocks in synthetic organic chemistry. Peptide-based drugs have attracted increased attention due to their low number of side effects, and replacement of natural α -amino acid residues with unnatural residues improves their pharmacokinetics and bioactivity. Therefore, extensive efforts are focused on developing an efficient synthesis of unnatural α -amino acids. However, efficient synthetic method for sterically congested amino acid bearing contiguous tetrasubstituted carbon remained unexplored. We investigated amino acid-derived substrate, which could generate transient radical intermediate, under catalytic conditions and found combination of copper complex with oxidant delivered the desired amino acid bearing contiguous tetrasubstituted carbon using cumene as a coupling partner. A variety of proteinogenic amino acids and hydrocarbon feedstock could be used. In addition, peptide modification was also achieved. The present our methodology would be useful for the synthesis of highly congested unnatural amino acid derivatives.