

酸化のカップリング反応によるアミノ酸誘導体の合成法・変換法の開発

辻, 汰朗

<https://hdl.handle.net/2324/7182410>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 辻 汰朗

論文題名 : 酸化的カップリング反応によるアミノ酸誘導体の合成法・変換法の開発

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

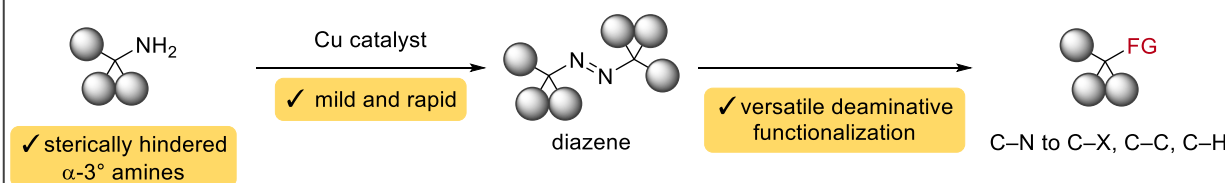
【序論】

脂肪族アミンは、タンパク質やアルカロイドといった生体内や天然に広く存在する重要な化合物の一つである。しかし、脂肪族アミンの C-N 結合活性化に伴う新たな官能基変換は、アルキルハライドやカルボン酸などに比べて、未だ発展途上の分野である。近年、多くの研究者がこの課題に挑み、Katritzky salts やイミンとして基質を事前活性化する手法や、anomeric amide を活性化剤として活用する手法などを開発し、脂肪族アミンの先駆的な変換反応を達成している¹⁻⁵。しかしながら、これらの手法は脂肪族アミンの事前活性化が不可避であること、化学量論量以上の入手困難な活性化剤の使用が必要であること、立体混雑な α -第三級アミンには適用できないことなどの課題が残されていた。

これらの課題を克服する方法として、著者はジアゼンに着目した。本化合物は、加熱や光により分子状窒素の放出を伴いながらアルキルラジカルを生成することが可能であり、ポリマー合成のラジカル開始剤などに汎用されている。一般的に、ジアゼンはケトンとヒドラジンを原料とし、数工程を経て合成される。一方、脂肪族アミンより直接合成する手法は限られており、iodine pentafluoride を酸化剤として用いる手法や、sulfamide、urea といった化合物を経由する手法などが報告されている⁵⁻⁶。しかしながら、これらの手法は、化学量論量以上の入手困難な活性化剤の使用、多段階合成といった課題が残されていた。

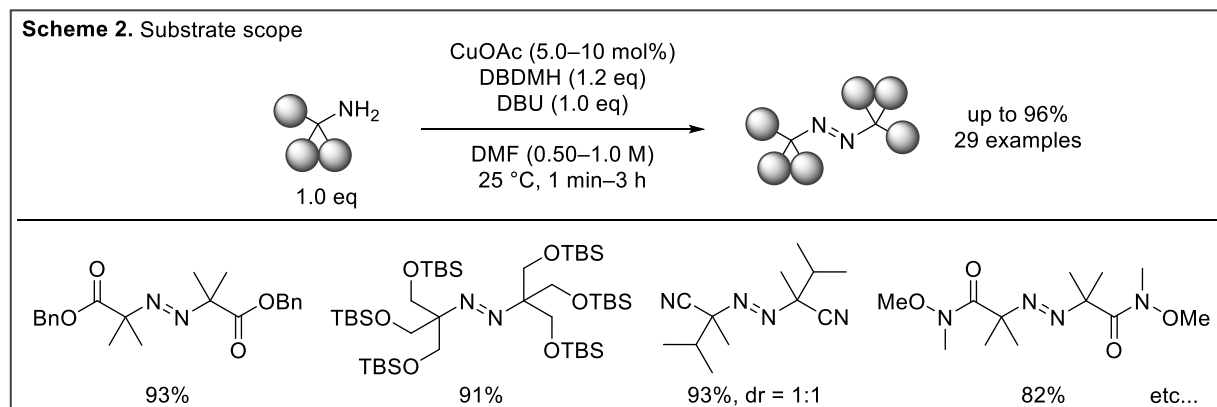
このような背景の下、立体混雑な α -第三級アミンを用いた脱アミノ変換反応のための触媒的ジアゼン合成法の開発を目的とし、研究に着手した(Scheme 1)。過去に、著者は銅触媒と酸化剤により、 α -第二級アミンをイミンに酸化可能であることを見出していた。また、レドックス活性のある金属触媒を用いることで、高度な立体障害を克服できると想定し、銅触媒と酸化剤の適切な組み合わせが α -第三級アミンの直接的ジアゼン合成を可能にすると考え、反応条件の最適化を行った。

Scheme 1. Catalytic diazene synthesis for deaminative functionalization

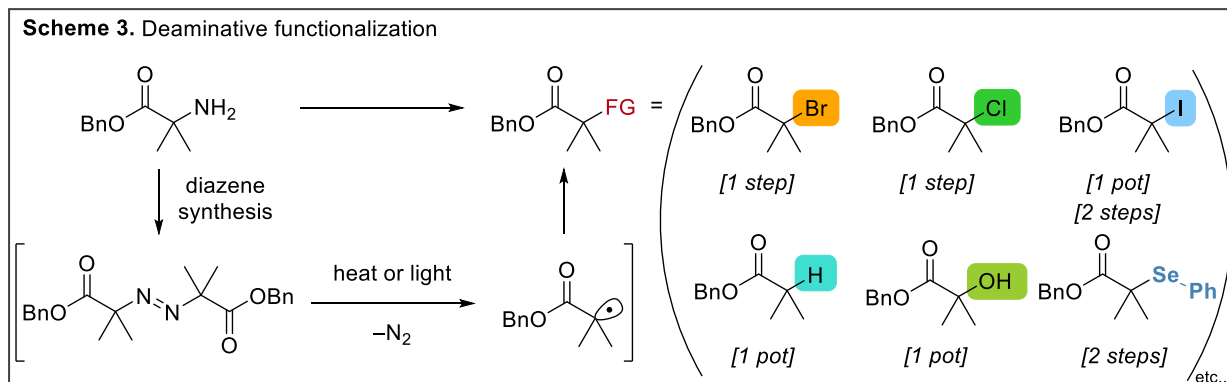


【結果・考察】

種々の条件検討の結果、一価の酢酸銅存在下において、酸化剤として 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH)、塩基として 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene (DBU) を用いた際に、良好な収率でジアゼンの合成を達成した(Scheme 2)。本条件は室温 1 分で目的物が高収率で得られる迅速な反応である。本手法により、 α -第三級アミンから多様な立体混雑なジアゼンにアクセスすることが可能となり、さらに本反応系はペプチド固相合成にも適用できることを見出した。



また脱アミノ変換反応の観点から従来法と比較した際、本反応は多様な反応系と組み合わせることが可能であり、実際に様々な官能基化を達成した(Scheme 3)。特に Br や Cl の官能基に関しては、 α -第三級アミンから 1 ステップで合成可能であり、立体混雑な α -第三級アミンに対して直接アミノ基を変換する方法として既存法とは一線を画すものである。



【引用文献】

- [1] (a) Zeng, Y. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1215. (b) Bianchi, E. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202201274. [2] (a) Rovis, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18310. (b) Rovis, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19294. [3] (a) Levin, M. D. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 17366. (b) Levin, M. D. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 17. [4] (a) Oestreich, M. *et al. Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, 59, 11394. (b) Han, J. *et al. J. Org. Chem.* **2022**, 87, 15483. (c) Wang, D. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 2690. [5] (a) Michaudel, Q. *et al. ACS Catal.* **2023**, 13, 7263. (b) Lambert, T. H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 11524. [6] (a) Martin, J. C. *et al. J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4054. (b) Ruechardt, C. *et al. Nouv. J. Chim.* **1978**, 2, 169. (c) Rueck-Braun, K. *et al. Science of Synthesis* **2010**, 41, 459.