

氏名	さ さ き よ し か ず 佐 々 木 義 一
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 603 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 創 薬 科 学 専 攻
学位論文題目	Synthesis of <i>cis</i> -Xaa-Pro type dipeptide isosteres with samarium (II) diiodide or organocopper reagents (ヨウ化サマリウムあるいは有機銅試薬を用いた <i>cis</i> -Xaa-Pro 型ジペプチド等価体合成研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 井 信 孝 教 授 竹 本 佳 司 教 授 富 岡 清

論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸-プロリン (Xaa-Pro) 間のペプチド結合は, *cis*-型, *trans*-型あるいはそれらの平衡状態として存在し, その配置がペプチド・タンパク質の構造と機能に大きな影響を与えている (Figure 1)。機能発現型配置の探索手法として, 分光学的手法および合成化学的手法がある。著者は, ペプチド結合を (*E*)-又は (*Z*)-アルケンで置換した Xaa-Pro 型ペプチド等価体を探索子として機能発現型配置を探ることを目的とし, 合成化学的探索手法の基盤となる *cis*-Xaa-Pro 型 (*Z*)-アルケンペプチドイソスターの立体選択的合成について検討することとした。

1. ヨウ化サマリウムによる還元的アルキル化反応を用いた *cis*-Ala-Pro 型 (*Z*)-アルケン等価体合成

著者は, γ -activated- α, β -不飽和エステルをカルボニル化合物存在下一電子還元剤である SmI_2 で処理すると Sm ジエノラート経由で α -hydroxyalkyl- β, γ -不飽和エステルが生成することを報告している。本知見を基に, プロリン環状側鎖に相当する C3 アルキル鎖を β -位に有する α, β -不飽和- δ -ラクタム **1** (Table 1) を SmI_2 を利用した分子内還元的アルキル化反応により二環性ラクタム **3** に変換後, ラクタム環の開環を経て *cis*-Xaa-Pro 型 (*Z*)-アルケン等価体を得る合成計画を立てた。

まず, ヨウ素体 **1** を THF 中 SmI_2 で処理したところ, 低収率ながら目的の還元的分子内アルキル化反応成績体 **3** が単一

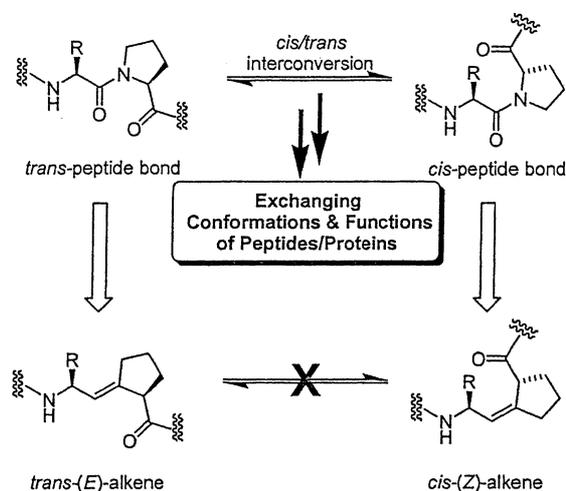
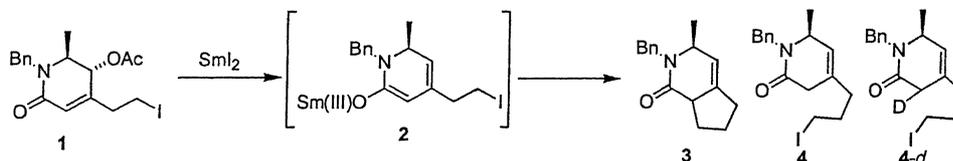


Figure 1. *cis* / *trans*-Interconversion of peptide bonds in Xaa-Pro dipeptides and their corresponding *cis*-(*Z*)-alkene or *trans*-(*E*)-alkene dipeptide isosteres.

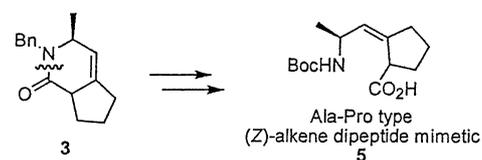
Table 1. Cyclization of **1** with SmI_2 -mediated reductive alkylation.



entry	reagents	condition	products (yield %)
1	SmI_2 (3 eq.), THF ^a	0 °C, 30 min	3 (35), 4 (22), 4-d (0)
2	SmI_2 (3 eq.), MeCN	0 °C, 30 min	3 (0) ^b
3	SmI_2 (8 eq.), DMPU (80 eq.), MeCN	-18 °C, 3 min	3 (70)

^a The reaction was quenched by adding $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$. ^b Starting material was recovered.

ジアステレオマーとして得られると共に、還元体 4 の生成が観測された。反応時間の延長によっても収率の向上はなく、また重酢酸処理での α -位の重水素化体 4-d の生成は確認されなかった (Table 1, entry 1)。そこで、還元体 4 の生成は THF からの水素原子の移動によるものと考え、溶媒の関与した還元を回避する目的で CH₃CN 中で反応を行ったが、試薬の還元力不足と不安定性のため、原料回収に終わった (entry 2)。そこで、還元力の向上を目的に DMPU を添加し、種々反応条件を検討したところ、目的化合物 3 が良好な収率で得られる条件を見いだした (entry 3)。3 のラクタム環を開環し、目的の Ala-Pro 型ジペプチド等価体へと誘導した (Scheme 1)。



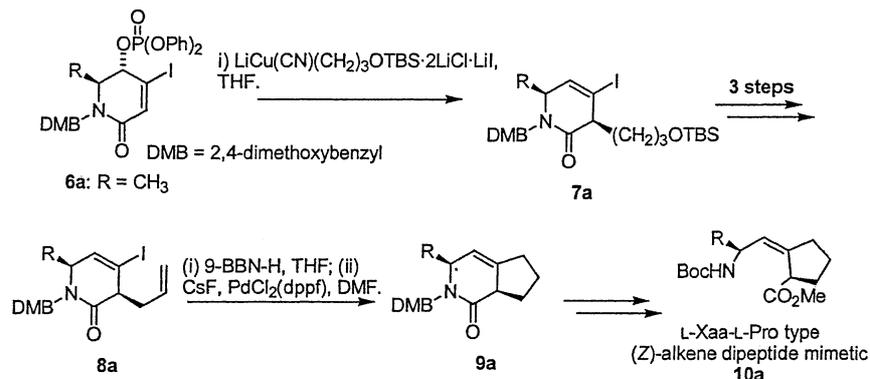
Scheme 1. Transformation of 3 to desired mimetic 5.

2. 有機銅試薬を用いた立体選択的 *cis*-Xaa-Pro 型ジペプチド等価体の合成

著者は有機銅試薬による *anti*-S_N2' 型反応により γ -phosphoryloxy- α , β -unsaturated- δ -lactam を立体選択的に α -alkyl- β , γ -unsaturated- δ -lactam へ変換しうることを見いだしている。そこで *cis*-Xaa-Pro 型アルケン等価体合成に本反応を応用することを計画した (Scheme 2)。すなわち、 α , β -unsaturated- δ -lactam 6 を基質とし、有機銅試薬による *anti*-S_N2' 型反応によって (Z)-型 olefin 部位の構築と Pro 環状側鎖部位に相当する C3 ユニットの導入を行う。さらに分子内クロスカップリング反応により Pro 環状側鎖部位の構築を行い、lactam の開環により目的のペプチド等価体 10 を得るといった手法である。

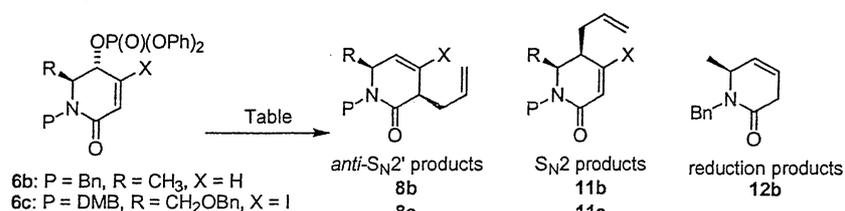
2-1. 立体選択的 *cis*-Ala-Pro 型ジペプチド等価体の合成

上述合成手法を Ala-Pro 型ジペプチド等価体合成に適用した。すなわち、phosphate 6a を基質とし、*anti*-S_N2' 型反応により CH₂CH₂CH₂OTBS 基を α -位に導入した。これを 3 工程を経て末端 olefin 8a とした後、ヒドロホウ素化に続く分子内 Suzuki カップリングに付すことで二環性ラクタム 9a とし、目的の *cis*-L-Ala-L-Pro 型アルケン等価体へと導いた。



Scheme 2. Diastereoselective synthesis of Pro mimetics with organocopper reagents

Table 2. Examination of direct allylation using copper reagents



entry	sub	reagents (eq.)	products (%)
1	6b	Allyl Grignard (4), CuCN (2), LiCl (4), THF	8b (43), 12b (26)
2	6b	Allylboronate ^a (4), CuCN (2), TBAT ^b (4), DMF	8b (72), 11b (23)
3	6c	Allylboronate ^a (4), CuCN (2), TBAT ^b (4), DMF	8c (69), 11c (25)

^a pinacol 2-propenylboronic ester, ^b TBAT = tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate.

2-2. *anti*-SN₂' 型 allyl 化反応を用いた *cis*-Xaa-Pro 型ジペプチド等価体合成

上述 Xaa-Pro 型等価体合成における末端 olefin **8** への変換において, phosphate **6** に対し直接 allyl 基の導入が可能となれば 3 工程の短縮となる。そこでモデル基質 **6b** を用いて *anti*-SN₂' 型 allyl 化反応の条件検討を行った (Table 2)。その結果, allylboronate-TBAT-CuCN より得られる銅試薬を用いることで良好な収率で α -allyl 化体 **8b** が得られることを見いだした。そこで, 本反応条件を *cis*-Ser-Pro 型アルケン等価体合成に応用し, phosphate **6c** を中程度の収率で olefin 体 **8c** へと変換した。続いて得られた **8c** を *cis*-L-Ser-L-Pro 型アルケン等価体へと導いた。

以上の研究成果は, Xaa-Pro 型ジペプチド等価体のケミカルバイオロジー研究および創薬研究への応用に対して有用な基礎的知見を与えるものであると判断する。

論文審査の結果の要旨

アミノ酸プロリン (Xaa-Pro) 間ペプチド結合は *cis* 型, *trans* 型あるいはその平衡状態として存在し, タンパク質の構造と機能発現に大きな影響を及ぼす。しかしながら, いずれの配置が機能発現に関与しているか, などは不明な場合が多い。そこで, プロリン含有タンパク質の構造と機能の関係を解明することを目的に, このペプチド結合をアルケンで固定化したアルケンジペプチド等価体を合成し, 目的のタンパク質・ペプチドに導入してその構造と機能の関係を探ることは有効な手段であると考えられる。著者は *cis* イミドを (Z) アルケンで模倣した *cis*-(Z)-アルケンジペプチド等価体の合成研究を行うこととした。その結果, SmI₂ を用いた還元的アルキル化反応を用いた *cis*-アミノ酸-プロリン型ジペプチド等価体の合成法を開発した。また, 有機銅試薬を用いた *anti*-SN₂' 型反応を用いた立体選択的な *cis*-Xaa-Pro 型ジペプチド等価体の合成について精査した。

従来の (Z)-型アルケン等価体合成として, Etkorn らによる Still-Wittig [2,3] シグマトロピー転位反応を用いた合成法が知られている。しかし, 本反応では位置選択性などに問題を残している。Otaka は, プロリン環状側鎖部位を有する基質に対しカルボン酸に相当するユニットを有機銅試薬による *anti*-SN₂' 型反応により導入することで, 位置及び立体選択的に *trans*-(E) 型ジペプチド等価体の合成が可能な事を報告している。しかし, 本反応では, 1,3-アリリックストレインに規定される安定配座に対し, 試薬が脱離基の反対側から攻撃するため (E) 型等価体しか合成できない。そこで, 著者は立体的に嵩高い置換基を導入し (Z) 型等価体を与える配座へと変換しようと試みたが不成功に終わった。一方, Otaka らは, カルボニル化合物存在下 γ -位に脱離基を有する α , β -エノエイトを, 一電子還元剤である SmI₂ で処理することでサマリウムジエノラートを經由した還元的アルドール反応が進行し, アルケンジペプチド等価体が見出されている。そこで, 著者は本反応を Xaa-Pro 型 (Z)-アルケンジペプチド等価体合成に展開してみることにした。その結果, γ -位に脱離基を有する α , β -不飽和ラクタムを SmI₂ で処理し, サマリウムジエノラートを經由した還元的環化反応に付すことで二環性ラクタムを得, ラクタム環を開環することで, 目的の (Z)-型等価体を得ることに成功した。

著者は分子内にハロゲン化アルキルを有する γ -アセトキシ- α , β 不飽和ラクタムをアセトニトリル中 DMPU 存在下 SmI₂ で処理することで, 分子内還元的アルキル化が進行することを見出し, 本反応を L, D 型プロリンジペプチド等価体合成に応用できることを明らかにした。しかし本合成手法では, 完全な立体制御による L, L 型プロリンジペプチド等価体の合成は困難である。そこで, 他の立体選択的 Xaa-Pro 型ジペプチド等価体合成法の開発を行うこととした。

Fujii らは, 脱離基として γ -位にフォスフェイトを有する α , β 不飽和ラクタムに対し有機銅試薬による *anti*-SN₂' 型反応により位置及び立体選択的に α 位に置換基を導入し, ジケトピペラジン等価体の合成法を確立している。得られるジケトピペラジン等価体は (Z) 型アルケンジペプチド等価体へと誘導可能である。そこで著者は, 本手法を Xaa-Pro 型 (Z) アルケンジペプチド等価体合成に応用することとした。

すなわち, L アミノ酸より得られる β 位に I を有するラクタムを基質とし, 有機銅試薬による *anti*-SN₂' 型反応によりプロリン側鎖部位に相当する C3 ユニットの位置及び立体選択的に導入した後, 分子内クロスカップリング反応によりプロリン環状骨格を構築し二環性ラクタムとし, ラクタム環を開環して, *cis*-Xaa-Pro 型ジペプチド等価体を得ることとした。その結果, 有機銅試薬による *anti*-SN₂' 型反応とそれに続く分子内クロスカップリング反応により立体選択的に L-Ala-L-Pro ジペプチド等価体を得ることに成功した。さらに, 著者は反応工程の簡素化を目的として *anti*-SN₂' 型 allyl 化反応

を詳細に検討し、Ser-Pro 型 (Z)-アルケンジペプチド等価体合成へと応用した。すなわち、アリル体をアルキルホウ素体へと変換した後、分子内鈴木カップリングにより二環性ラクタムへと導いた後、脱保護、ラクタム環の開環を行うことで Ser-Pro 型 (Z)-アルケンジペプチド等価体へと変換した。

以上、著者は、 α , β -不飽和ラクタムをアセトニトリル中 DMPU 存在下 SmI_2 で処理することで、サマリウムジエノラートを経由した分子内還元的アルキル化反応が進行して二環状ラクタムを与えることを見出し、cis-Ala-Pro 型 (Z)-アルケンジペプチド等価体合成に応用した。また、有機銅試薬による *anti*- $\text{SN}2'$ 型アルキル化反応あるいはアリル化反応によりプロリン側鎖部位を導入した後、分子内クロスカップリング反応によりプロリン骨格を構築することで、立体選択的な Xaa-Pro 型 (Z)-アルケンジペプチド等価体の合成法を確立した。

本論文に記載された内容は有機合成化学のみならず医薬品化学的にも重要な基礎的知見を提供するものと判断される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成19年2月22日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。