

面不斉グリシン誘導体の設計，合成とその立体化学的安定性の解析

吉田，祐樹

<https://hdl.handle.net/2324/4475177>

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（理学），課程博士

バージョン：

権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 吉田 祐樹

論 文 名 : 面不斉グリシン誘導体の設計, 合成とその立体化学的安定性の解析

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

キラルアミノ酸で構成されたキラルペプチドは生体内で様々な生命現象に関わる重要な分子であり, その生理活性, 構造, 合成について膨大な研究がなされてきた. その構成アミノ酸については天然のキラルアミノ酸のみならず人工キラルアミノ酸を用いた研究例も数多い. 中でも, 構造を規定することで特異な機能の発現を目指した「構造規定ペプチド」は foldamer や peptoid, staple peptide などが設計, 開発されている. これら既往のキラルペプチド研究に対して, 本研究ではアキラルな α -アミノ酸であるグリシンに面不斉を付与した面不斉グリシンの設計, 合成とそれを含むキラルペプチドの開発を目的として検討した.

第一章「緒論」では, キラルペプチドの構造と構造規定ペプチドの化学について概観するとともに, 本研究の意義と概要を述べた. また, 面不斉中員環分子に関する既往の研究について概観し, さらに当研究室でこれまでに検討されてきた面不斉中員環分子の化学について議論した.

第二章「分子設計」では, 新たな構造規定ペプチドの素子として, アキラルなグリシンに面不斉を付与した面不斉9員環グリシン誘導体を設計した. また, 9員環グリシンアミドの4位の窒素をメチレン炭素にしたラクタムを設計し, それら9員環分子の立体化学的安定性を計算化学的手法を用いて予測した.

第三章「面不斉9員環ラクタムの合成と立体化学的安定性の解析」では, 面不斉9員環ラクタムの立体化学的安定性に*E*-アルケン上の置換基が及ぼす効果を明らかにすることを目的として, *E*-アルケン上にメチル基を有するラクタムの合成とそれらの立体化学的安定性の解析について検討した. その合成は, 鎖状アミドの閉環メタセシスにより *Z*-9員環ラクタムを調製した後に, アルケンの *Z/E* 光異性化を行うことにより達成した. また, *Z*-9員環ラクタムの窒素上の置換基として Boc 基を選択することで光増感剤を共存させなくとも光異性化が進行することを, さらにその *E*-選択性が大きく向上することを見出した. 面不斉9員環ラクタムの立体化学的安定性を解析した結果, 無置換体と比べて C6 位メチル置換体の立体化学的安定性が大幅に向上することが, 一方, C7 位メチル置換体は顕著に低下することが明らかになった. 光学活性なラクタムの変換反応を検討した結果, 白金錯体化に成功して X 線結晶構造解析により絶対立体化学を決定することに,

また、エポキシ化やハロゲン化を伴う渡環反応によって炭素中心性不斉分子に立体特異的に変換することに成功した。

第四章「面不斉を有するグリシン誘導体の合成とそれをを用いたペプチドの合成」では、グリシンに面不斉を付与した面不斉グリシン誘導体を合成して、その立体化学的安定性を解析した。グリシンの C 末端側に E-アルケン部位を導入した鎖状の N-Ts アミドアルコールの分子内光延反応によって、9 員環グリシンアミドの合成に成功した。各種分析の結果、9 員環グリシンアミドが室温下ではほぼラセミ化しない安定な面不斉分子であることが明らかになった。また、同様な合成法を用いることで、N-Fmoc 化した 9 員環ジグリシン誘導体の合成に成功した。各種分析の結果、それらはいずれも面不斉を有しており、白金錯体化法を用いることで絶対立体化学の決定にも成功した。さらに、光学活性な面不斉ジグリシンを組み込んだエンケファリン類縁体を合成することに成功した。それらの生物活性試験を行なった結果、 μ オピオイド受容タンパクに対して、それらが有意な活性を示すことが、また、面不斉の立体化学によって活性が大きく変化することが明らかになった。

第五章「マイクロフロー測定法を用いた動的キラル分子の立体化学的安定性の解析」では、簡便かつ迅速に動的キラル分子の立体化学的安定性の測定を行うことを目的として、マイクロフローシステムの開発を行った。本法を用いて、当研究室で開発したオルトアザシクロフェンと新たに合成した 2,6-二置換アリアルアミドの立体化学的安定性を測定し、従来のバッチ法とマイクロフロー法を組み合わせることで幅広い温度範囲における Eyring plot による高精度の速度論解析を実現した。また、室温付近ではほぼラセミ化しない準静的な面不斉分子である C6 位メチル置換 9 員環ラクタムと 9 員環グリシンアミドについてもバッチ法とマイクロフロー法を組み合わせることで速度論解析を行い、それらのラセミ化の活性化パラメーターを得ることに成功した。

第六章「結論」では、本研究を総括した。