九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

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)

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

九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻
構造有機化学教育分野

吉田　祐樹

2021

博士論文要約

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，その生物活性，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，構造を規制することで特異な機能の発現を目指した「構造規制ペプチド」に関して多様な分子が設計，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を設計し，その合成と立体化学的安定性の解析，さらにはペプチド化などについて検討した．

第 1 章「緒論」では，キラルペプチドの構造と構造規制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これまでに当研究室で行われた内容も含めて概観し，またそれらの化学について議論した．

第 2 章「分子設計」では，新たな構造規制ペプチドの素子として，グリシンを *E*-アルケン 9 員環骨格に組み込むことで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，それら両者の立体化学的安定性を見積もるために分子軌道計算を行なった．

第 3 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．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，アルケン上が無置換のものと比べて C6 位メチル置換体が立体化学的に安定であることが，一方，C7 位メチル置換体は立体化学的に不安定であることが明らかになった．さらに，光学活性な 9 員環ラクタムを白金錯体化した後に，その X 線結晶構造解析により絶対立体化学を決定した．また，エポキシ化やハロゲン化により面不斉を炭素中心性不斉に立体特異的に変換することにも成功した．

第 4 章「面不斉を有するグリシン誘導体の合成とそれ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するとともに，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 アミドアルコールを分子内光延反応によって，閉環させることにより立体化学的に安定な面不斉を有する 9 員環グリシンアミドを合成した．また，同様な合成法を用いることで，*N*-Fmoc 化した面不斉 9 員環ジグリシン誘導体を合成するとともに上述の白金錯体化法を用いることで 9 員環ジグリシン誘導体の絶対立体化学の決定にも成功した．さらに，メチオニンエンケファリンのジグリシン部分を光学活性な面不斉ジグリシンに置き換えたエンケファリン類縁体のエピマーをそれぞれ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 オピオイド受容体タンパク質に対して，それらが有意な結合活性を示すことが，また，面不斉の立体化学によってその活性が大きく変化することが明らかになった．

第 5 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，幅広い温度範囲における動的キラル分子のラセミ化の速度を測定して，ラセミ化の活性化パラメーターを精密に求めることを検討した．本章ではまず，従来のバッチ法では測定が困難であった高温・短時間におけるラセミ化の速度を精密に測定可能なマイクロフローシステムの開発を行った．このマイクロフロー法とバッチ法を組み合わせて用いることで幅広い温度範囲における面不斉アザオルトシクロフェンや軸不斉 2,6-二置換アリールアミド，面不斉 C6 位メチル置換 9 員環ラクタム，面不斉 9 員環グリシンアミドのラセミ化の速度を測定し，それに基づきラセミ化の活性化パラメーターを精度良く求めることに成功した．

第 6 章「結論」では，本研究を総括した．