

# $\alpha,\beta$ -デヒドロアミノ酸の立体選択的合成法の開発

## Stereoselective Synthesis of $\alpha,\beta$ -Dehydroamino Acids

大阪市立大学 品田 哲郎

アミノ酸・ペプチドは重要な生体分子である。それらの機能を明らかにする研究は生命科学研究の中核的課題と位置づけられている。デヒドロアミノ酸(Dhaa)は、アミノ酸の $\alpha$ 位と $\beta$ 位に炭素・炭素二重結合が導入されたアミノ酸アナログである。炭素・炭素二重結合を除く、他の分子構成はアミノ酸と同じであるが、カルボニル基以外に二重結合を持たない、天然由来のアミノ酸がさまざまな立体構造を取り得ることに対して、Dhaaのアミノ基、カルボキシル基、その他の置換基は、二重結合の平面上に固定された構造を有している。

炭素・炭素二重結合を有する有機分子が異なる置換基を有する場合、*E*-体と*Z*-体の2つの立体異性の関係が生じる。このことはDhaaにも当てはまる。*E*-Dhaaはカルボン酸と同じ側に側鎖の置換基が配置し、*Z*-Dhaaではその関係が逆である。アミノ酸の立体化学が固定され、かつ、2つの立体異性体が存在することが、アミノ酸にはないDhaaの特色である。

ペプチドの構造制御は、ペプチドの構造と機能の関連を明らかにすることや、より優れた生物活性ペプチドを創製する上で、重要なコンセプトとなっている。Dhaaは、置換基が二重結合平面上に固定されているため、分子の自由度が高いアミノ酸よりも、構造制御・分子デザインを有利に進めることができると考えられている。また、2つの異性体が利用できる点で、比較解析という見地から、多くの構造と活性の相関情報が得られると期待される。しかしながら、実質的に供給可能なものは、熱力学的に安定かつ調製容易な*Z*-体に限られ、その立体異性体である*E*-体は必ずしも入手が容易ではない。こうした背景のもと、*E*-Dhaaのペプチド科学研究への潜在的有用性を検証するための第一歩として、*E*-Dhaaの効率的かつ選択的な合成法の開発に着手した。

目的を達成するための具体的なアイデアとして、リン酸エステルとアルデヒドとのアルドール反応と、続く脱リン酸エステル化による炭素・炭素二重結合形成反応 (Horner-Wadsworth-Emmons 型反応) に着目した。本反応を用いて、*E*-選択性を獲得するためには、反応の第一段階であるアルドール付加の立体制御が必要となる。試行錯誤の結果、脱離性の高いジフェニルリン酸をグリシンの $\alpha$ 位炭素に組み込んだ、新しい試薬を開発することで、目的を達成できた。興味深いことに、生成物の立体化学は金属添加剤の有無、種類、アルデヒドの置換基の種類によって大きく変動することがわかった。さらなる検討の結果、3つの反応条件を適宜選択することによって、入手容易なアルデヒドからさまざまな*E*-Dhaaを立体選択的に合成できた。これより、*E*-Dhaaを用いるペプチド科学研究・アミノ酸合成化学研究のための分子基盤が構築できた。