

α,β -デヒドロアミノ酸の立体選択的合成法の開発

Stereoselective Synthesis of α,β -Dehydroamino Acids

(日本化学会推薦)

代表研究者 大阪市立大学 品田 哲郎 Osaka City University Tetsuro Shinada

共同研究者 大阪市立大学 大船 泰史 Osaka City University Yasufumi Ohfuné

α,β -Dehydroamino acids have significant much attentions from researchers in chemistry, biochemistry, chemical biology, and peptide and amino acid science research areas due to their potent synthetic and biological utilities. α,β -Dehydroamino acids differ from proteinogenic amino acids in terms of the presence of geometrical *E*- and *Z*-isomers in the molecule bearing the same molecular formula. Synthesis of α,β -dehydroamino acids have been extensively studied due to their potential utilities. However most of the chemical outcomes have leaned toward the selective generation of thermodynamically more stable *Z*-isomers. In contrast, the stereocontrolled synthesis of *E*- α,β -dehydroamino acid esters has been quite limited and remained to be a synthetic task. In this study, we studied the stereoselective synthesis of *E*- α,β -dehydroamino acid esters by the development of the new phosphonoglycine reagent. We have established a facile synthetic method to access a variety of *E*- α,β -dehydroamino acid esters by a condensation reaction of the novel reagent and easily available aldehydes.

研究目的

α -アミノ酸(AA)とその重合体である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である。デヒドロアミノ酸(Dhaa)は、AAの α 位と β 位に炭素・炭素二重結合が導入された、AAと構造が極めて似ているアミノ酸アナログである。AAとは異なり、アミノ基、カルボキシル基、および、側鎖置換基が、二重結合によって固定されているため、2つの幾何立体異性体として*E*-1と*Z*-2が存在する(Fig. 1)。*E*-Dhaa 1はカルボン酸と同じ側に側鎖の置換基が配置し、*Z*-Dhaa 2では置換基の配置が逆になる。このように、AAとの構造類似性、側鎖立体化学の固定、2つの立体異性体の存在が、Dhaaの大きな特色といえる。

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、二重結合の存在により側鎖の位置と方向が固定されているため、側鎖の自由度が高いAAに比べると、立体構造予測と構造制御により適していると考えられる。また、2つの立体異性体を利用

すれば、幾何異性の違いが生物活性やペプチドの立体化学に及ぼす影響を比較解析でき、これにより多くの構造と活性に関する情報が得られると期待できる。しかし、現状では、熱力学的に安定で合成容易な、*Z*-Dhaa 2を用いた研究は先行しているものの、

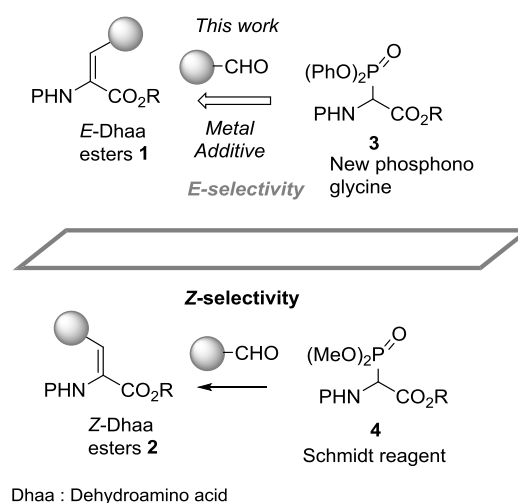


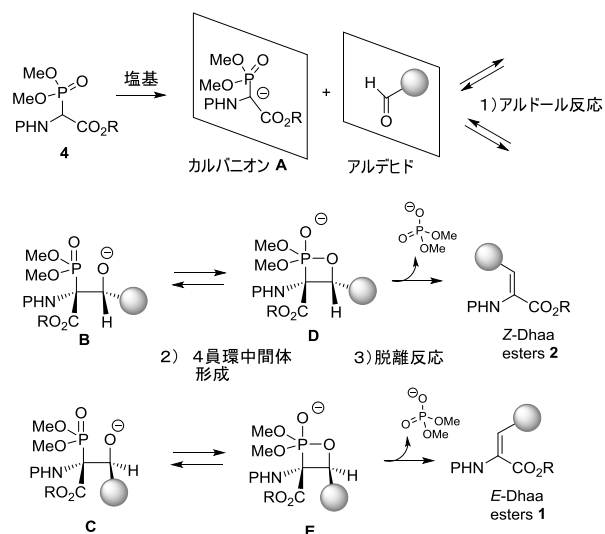
Fig. 1. Structures and synthesis of dehydroamino acids with 3 and Schmidt reagent 4

不安定型である*E*-Dhaaを用いた研究は、有効な合成法が欠落しているために、手つかずのままとなっていた。こうした現状を打破できれば、Dhaaの幾何異性制御に基づく新たなペプチド科学研究領域の開拓につながると考え、その基礎となる*E*-Dhaaの立体選択的合成法の開発を開始した。

研究経過

これまでの*E*-Dhaa **1**の合成法は多段階を要するなどの理由から、合成可能な化合物の数が著しく制限されていた。今回、汎用性、実用性、広い基質適用範囲を満足する、短段階合成法を開発することを目標に掲げた。そのための反応として、炭素・炭素二重結合形成反応に広く用いられている、Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応に着目した。Schmidtらは、ホスホノグリシンエステル **4** とアルデヒドとの反応により、**Z-2** が立体選択的に合成できることを報告している(Scheme 2)。本反応は、入手容易なアルデヒドから、一段階で、さまざまな**Z-2**を合成できる優れた方法である。ここで確立された**Z**-選択性を**E**-選択性へ逆転できれば、今回の目標が達成できると考えた。しかし、Schmidt試薬のような構造的複雑性を持った試薬において、その選択性の逆転を試みた例は皆無であることや、**Z-2**と**E-1**の安定性を比較すると、**Z-2**の方がより安定であることを考慮すると、逆転の可能性は未知数であった。

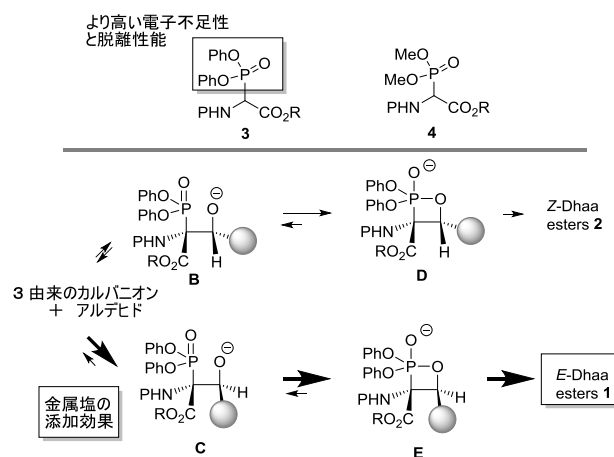
安藤らの研究報告を参考に、Schmidt試薬 **4** から**Z-2**を与える反応経路を考察した(Scheme 1)。HWE反応は、(1)塩基性条件下試薬から発生する



Scheme 1. Proposed reaction mechanism

アニオン **A** のアルデヒドへのアルドール型反応、(2) 4員環中間体形成[**B** → **D**、**C** → **E**]、(3)脱離反応[**D** → **Z-2**、**E** → **E-1**]の3段階からなる。(1)では、アルデヒド平面の組み合わせから、立体化学の異なる2つの中間体 **B** および **C** が生じる。これらの反応のうち、(1)と(2)の反応は可逆的平衡反応であり、(3)は反応速度が極めて速い非可逆的シス脱離反応であることが、**A**、**B**、**C** のアニオンの安定性と理論計算から推定されている。このように、反応は複雑な様相を呈しているが、Schmidt試薬 **4** から熱力学的に安定な**Z-1**を与えたことは、平衡の存在下、熱力学的に安定な化合物が生成した結果と考えることができる(熱力学支配)。

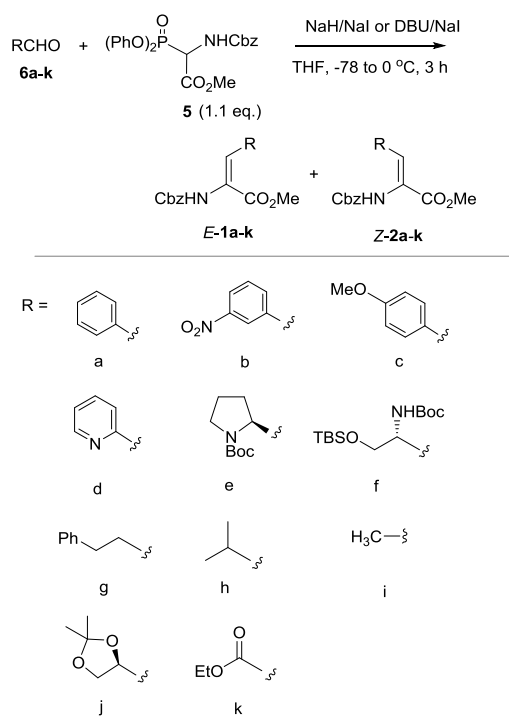
推定機構をもとに、選択性逆転に向けた2つのアイデアを考えた(Scheme 2)。一つは金属塩配位効果の利用である。金属塩は、(1)で生成する **B** および **C** に配位する。配位は **B**、**D** の長寿命化をもたらす。この際、(1)の反応平衡が **C** 側に傾けば、**E-1** の生成比を向上できると期待した。もう一つは、(2) 4員環形成反応の加速である。これには、電子不足性が高い(PhO)₂(=O)P-の導入を考えた。4員環中間体形成反応を加速できれば、見かけ上アルドール反応が速度律速段階となる。これにより、金属試薬によるアルドール反応の立体選択制御が、オレフィンの立体制御に反映できる系が構築できないかと期待した。



Scheme 2. Synthetic strategy to access *E*-Dhaa with **3**

アイデアを検証するために、試薬 **5** を新たに合成し、さまざまなアルデヒドとの反応を試みた(Fig. 2)。塩基としてNaHまたはDBU、添加剤と

して NaI を用いると、芳香族アルデヒド類は高立体選択的に望む *E*-**1** に変換できた。一方で、アルキル側鎖を有するアルデヒド類は、変換効率は高いものの、立体選択性は満足のいくレベルに達していなかった。改善すべき点も残されたものの、新たに設計した試薬 **5** を用いた *E*-Dhaa **1** の立体選択的合成に初めて成功した。



Entry	Substrate	Conditions	Yield (%)	<i>E</i> - 1 : <i>Z</i> - 2
1	6a	NaH, NaI	93	97 : 3
2	6b	NaH, NaI	100	97 : 3
3	6c	NaH, NaI	70	96 : 4
4	6d	NaH, NaI	75	90 : 10
5	6e	NaH, NaI	82	92 : 8
6	6f	DBU, NaI	74	92 : 8
7	6g	NaH, NaI	93	72 : 28
8	6h	DBU, NaI	77	50 : 50
9	6i	NaH, NaI	100	52 : 48
10	6j	NaH, NaI	81	67 : 33
11	6k	NaH, NaI	82	81 : 19

Fig. 2. Condensation of **5** and **6** in the presence of NaH / DBU and NaI.

選択性が低かった **6g** をモデル基質として、金属塩の効果を再調査した。金属塩を添加しない場合、熱力学的に安定な *Z*-**2** を立体選択的に与えた。金属塩の添加は、多くの場合 *E*-選択性発現に作用するが、選択性向上の程度は、金属塩の種類、原子

価、原子半径の大きさと直線の関係性を示さない。さまざまな金属塩を試した中で、 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ および ZnCl_2 に、優れた選択性向上効果があることを見出した。

NaI を用いた場合、低い選択性を認めた基質は、 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ あるいは ZnCl_2 を用いることで、*E*-選択性を向上できた (Fig. 3)。一方で、NaI を用いると、選択性の低下が観測された。これらの結果は、アルドール反応における平衡過程がアルデヒドの立体的かさ高さや金属塩の種類によって、大きく影響を受けることを示している。

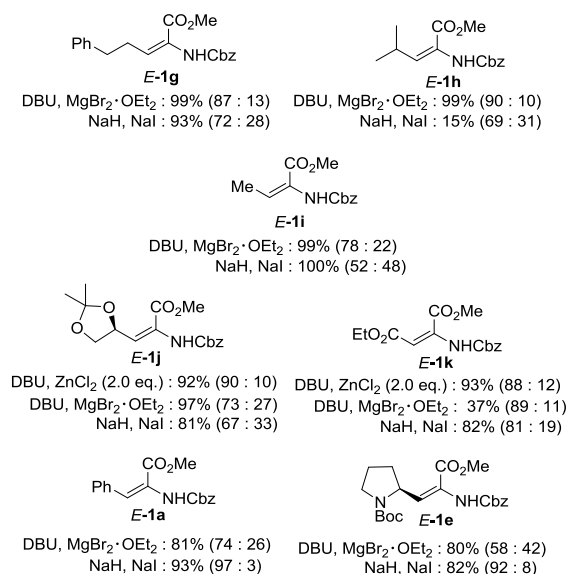
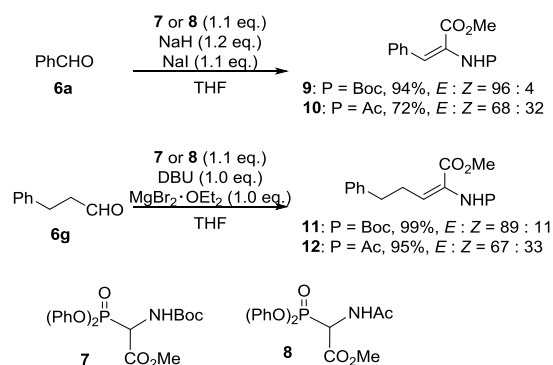


Fig. 3. Stereoselective synthesis of *E*-Dhaa.

ペプチドに組み込む場合を想定し、窒素上の保護基や官能基の異なる基質との反応を試みた (Scheme 3)。その結果、*N*-Ac および *N*-Boc 基を有する場合においても反応は円滑に進行し、*E*-Dhaa を収率よく与えた。*N*-Boc 体の場合 *E*-**9** を立体選択的に与えたが、*N*-Ac 体 **10** では選択性が低か



Scheme 3. Synthesis of *N*-Ac- and *N*-Boc-*E*-Dhaa.

った。これらの結果から、窒素上のアシル基の種類が異なってもオレフィン化が進行すること、アシル保護基の種類によって選択性が変動することがわかった。アミド型(Ac)で反応が進行することは、本試薬を用いた *E*-Dhaa のペプチドへの組み込みの可能性を示唆している。

考察

反応機構について、さらなる情報を得るために、さまざまな基質で立体選択性を調べた。その結果、立体選択性の発現には、窒素上のアシル基 (*N*-Ac、*N*-Boc、*N*-Cbz) および $-P(=O)(O\text{Ph})_2$ の両方が備わっていること、ならびに、 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ 、 ZnCl_2 あるいは NaI の添加剤が必須であることがわかった。これにより、3つの要素の複合的な作用によって、高い *E*-選択性が成立していることが示された。

今回開発した反応は、条件が穏和であるため、Boc 基、アセトニド、エステルなどの官能基が共存できる。こうした特性は、より複雑な Dhaa 類合成が可能なことを示唆している。実際に、ここで確立した方法論をもとに、より高度に官能基化された β 、 β -ジ置換 Dhaa の立体選択的合成、Dhaa を複数有する生物活性天然物、ホモブシン A、キノコ毒アクロメリン酸 A の全合成と活性評価、*E*-Dhaa を組み込んだ新規ペプチドの立体配座解析などの挑戦的プロジェクトが進行中である。

研究発表

口頭発表

1. デヒドロアミノ酸の立体制御に基づく生物活性天然有機化合物の全合成研究、品田哲郎、関学化学フォーラム、関西学院大学理工学部 4 号館 401 号、2013 年 1 月 28 日 (招待講演)
2. 天然有機化合物を起点とする生物有機科学研究、品田哲郎、神戸薬科大学セミナー、神戸薬科大学、2012 年 4 月 3 日 (招待講演)
3. 非天然型アミノ酸構造を有する天然有機化合物の全合成研究、品田哲郎、第 39 回有機反応懇談会、関西大学千里山キャンパス、2012 年 8 月 3 日、P27 (招待講演)
4. 置換ピリドンカルボン酸類の新規合成法の開発、品田哲郎、白井和光、大船泰史、第 42 回複素環化学討論会、京都テルサ、10/11-13、10-01、P1
5. α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的デヒドロアミノ酸エステルの合成、

保野陽子、山田健、品田哲郎、大船泰史、日本化学会第 92 春季年会、慶応大学日吉キャンパス、3/25-28、2 E3-15

誌上発表

1. Y. Yasuno, M. Hamada, T. Yamada, T. Shinada, Y. Ohfuné, Stereoselective Synthesis of *E*- α,β -Dehydroamino Acid Esters, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1884-1888.