

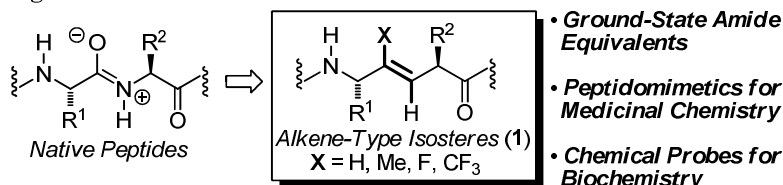
## 2. 有機銅試薬によるクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成研究

東京医歯大・生材研 鳴海哲夫, 清家俊輔, 尾崎太郎, 新井啓之, 野村 渉, 〇玉村啓和

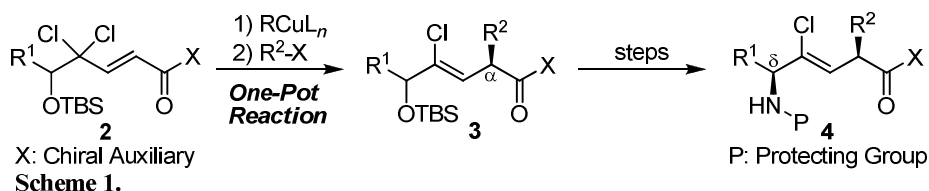
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム, 愛知, 2010 年 11 月 1-2 日.

ペプチドは微量で強力な生理活性を有するものが多いことから、古くからペプチド性医薬品の開発研究が行われ、近年では 40 種類を超えるペプチド性医薬品が市販され、さらに臨床応用中のものは 300 種類近くに及んでいる。しかしながら、ペプチドは主鎖骨格を形成するアミド結合 (ペプチド結合) や構成分子であるアミノ酸の側鎖に起因する易水解性や凝集性などが問題となり、医薬品への直接展開は容易ではない。これら問題の解決法の一つに、ペプチドミメティックに代表されるペプチドを非ペプチド化する有機化学的手法が有効と考えられている。これまでに、酵素によるペプチドの加水分解機構に基づいた「酵素基質遷移状態模倣型ペプチドミメティック」が考案され、がんやエイズ、アルツハイマー型痴呆症など難治性疾患に対する医薬品創製において、重要な役割を果たしている。一方、ペプチドの基底状態を模倣した「基底状態模倣型ペプチドミメティック」はいまだ有効なものが見出されていないのが現状である<sup>1)</sup>。このような状況において、我々は有効な基底状態模倣型ペプチドミメティックとして期待されるペプチド結合を不飽和結合で置換したアルケン型ジペプチドイソスター**1**の合成研究、およびそれらを基盤とした創薬研究を展開してきた<sup>2)</sup> (Figure 1)。

Figure 1.



今回、我々は新たな基底状態模倣型ペプチドミメティックとして、ペプチド結合をクロロアルケンで置換したクロロアルケン型ジペプチドイソスター**4**を設計し、本イソスターの効率的合成法を目的とした $\alpha$ 位置換基の立体選択的導入およびクロロアルケン骨格の同時構築法について報告する。また、クロロアルケン型ジペプチドイソスターへと誘導するために、 $\delta$ 位への窒素置換基導入についても検討を加えた (Scheme 1)。



【有機銅試薬による One-Pot 還元/アルキル化反応による $\alpha$ 位置換基の立体選択的導入およびクロロアルケン骨格の同時構築】

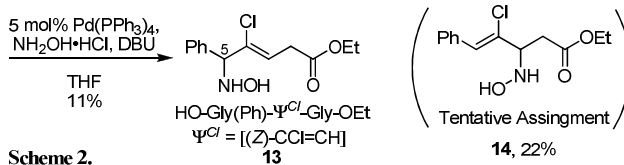
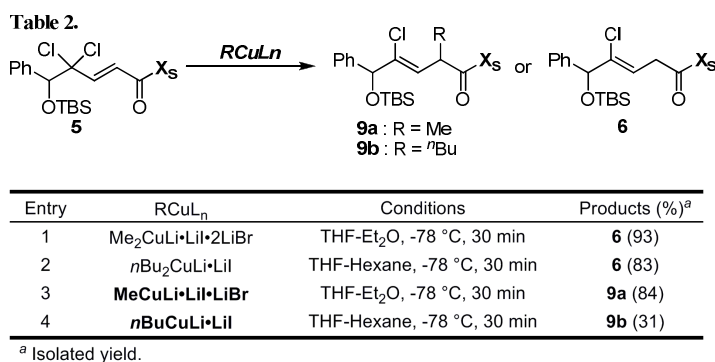
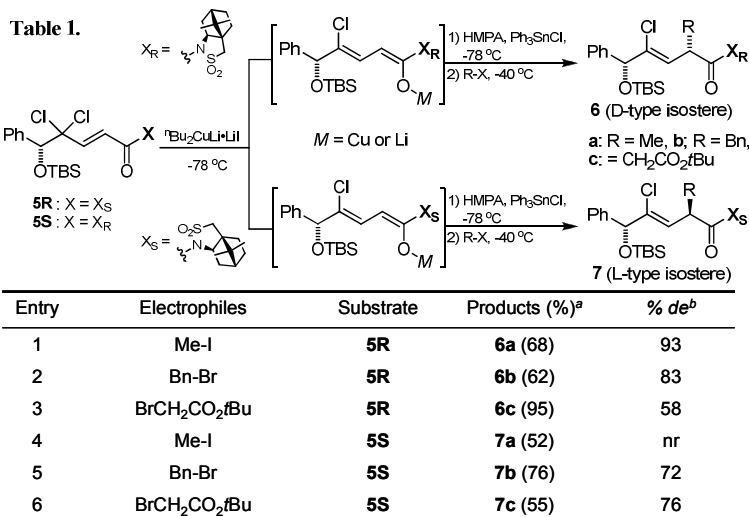
我々はクロロアルケン型ジペプチドイソスターの $\alpha$ 位アミノ酸側鎖に相当するアルキル基の立体選択的導入およびクロロアルケン骨格を効率的に構築するために、フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成に用いた有機銅試薬による一電子還元/不斉アルキル化からなる One-Pot 反応<sup>3)</sup>を鍵反応とする経路について検討した。ベンズアルデヒドを出発原料として、4 工程 35-41%で $\gamma$ 位に二つの塩素原子を有する $\alpha,\beta$ -不飽和サルタム誘導体**5**へと誘導した。得られた**5R**に対し、ブチルリチウムとヨウ化銅から調整したギルマン型有機銅試薬を作用させ、ジエノレート中間体を生成、スズジエノレート中間体へのトランスメタル化を経て、ヨウ化メチルを作用させたところ目的とする $\alpha$ 位がメチル化されたクロロアルケン誘導体**6a**が中程度の収率で得られることを見出した (Table 1)。さらに種々の求電子剤について検討したところ、臭化ベンジルやプロモ酢酸エステルなど活性化された求電子剤を用いた場合に One-Pot 反応が効率よく進行し、対応する $\alpha$ -アルキル化されたクロロアルケン誘導体が良好な収率および高立体選択的に得られた。

### 【有機銅試薬による S<sub>N</sub>2'型アルキル化反応による合成】

One-Pot 還元/アルキル化反応によるクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成検討の中で、適切な有機銅試薬を用いることで一電子還元反応ではなく S<sub>N</sub>2'型アルキル化反応が選択的に進行することを見出した (Table 2)。化合物 **5** に対し、メチルリチウム 2 当量とヨウ化銅 1 当量から調整したギルマン型有機銅試薬を作用させると、一電子還元体 **6** のみが得られるのに対し、メチルリチウム 1 当量とヨウ化銅 1 当量から調整した低次有機銅試薬を作用させると S<sub>N</sub>2'型アルキル化反応が選択的に進行し、対応するα-メチル化体 **9a** が高収率で得られることが明らかとなった。この反応性の違いは有機銅試薬の電子密度によるものと考えられる。さらに、ブチルリチウムから調製した低次有機銅試薬においても同様に S<sub>N</sub>2'型アルキル化反応が進行し、対応するα-ブチル化体 **9b** が低収率ながら得られた。

### 【パラジウム触媒によるδ位窒素官能基の導入】

クロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成の最終段階として、パラジウム触媒によるアリル位アミノ化反応について検討した。有機銅試薬による還元反応を利用して合成した **10** をアリルアセテート **12** へと誘導し、ヒドロキシアミンを用いたパラジウム触媒によるアリル位アミノ化反応に付すことによりフェニルグリシン-グリシン型イソスター **13** を低収率ながら得ることに成功した。現在、本反応における化学収率および位置選択性の向上を目指し検討中である。



今回我々はクロロアルケン型ジペプチドイソスターの合成を目的として、有機銅試薬による One-Pot 還元/アルキル化反応によるα位置換基の立体選択的導入およびクロロアルケン骨格の同時構築法を開発した。また、同様な基質に対し低次有機銅試薬を作用させることで、一電子還元反応ではなく S<sub>N</sub>2'型アルキル化反応が選択的に進行することを明らかにした。これにより還元/アルキル化反応では合成困難であった誘導体についても合成が可能であり、様々なイソスターを合成する上で有用な手法になると考えられる。今後は生理活性ペプチドへの応用も含めクロロアルケン型ジペプチドイソスターの基底状態模倣型ペプチドミメティックとして有用性について検討していく予定である。

<sup>1</sup> Narumi, T., Oishi, S. and Fujii, N., *et al. Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 616-621; Oishi, S., Narumi, T., and Fujii, N., *et al. Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 2872-2877.

<sup>2</sup> 鳴海哲夫、玉村啓和、生化学、2010年、82巻、6号、頁515-523; 大石真也、鳴海哲夫、大野浩章、大高章、藤井信孝: 有機合成化学協会誌、2008年 66巻、頁846-857.

<sup>3</sup> Narumi, T. and Fujii, N., *et al. Chem Commun.* **2006**, 4720-4722.