



Title	ピリドキサルモデル化合物を用いたアミノ酸及びペプチドN末端の化学修飾反応 : $\alpha$ -アルキル化及び $\beta$ -置換反応
Author(s)	岩城, 泰
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43356">https://hdl.handle.net/11094/43356</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	岩 城 泰 <sup>ひろし</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 9 5 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学 位 論 文 名	ピリドキサルモデル化合物を用いたアミノ酸及びペプチド N 末端の 化学修飾反応- $\alpha$ -アルキル化及び $\beta$ -置換反応-
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 今 西 武  (副査) 教 授 田 中 徹 明    教 授 北 泰 行    教 授 大 森 秀 信

### 論 文 内 容 の 要 旨

ビタミンB<sub>6</sub>の一種であるピリドキサルは、生体内においてアミノ酸の代謝反応や生合成に関する多様な反応を司っている補酵素である。ピリドキサルが有する多機能性は有機化学的視点からも非常に興味深く、これまでに本補酵素のモデル化研究は数多くなされてきた。

当研究室においても本補酵素のモデル化研究を行っており、3 位に金属イオン捕捉側鎖を導入した、新規なピリドキサルモデル化合物を設計、合成し、これを用いたアミノ酸エステル類の  $\alpha$ -アルキル化反応による非天然型アミノ酸の合成について、既に報告している。さらに、キラルな 3 位側鎖やキラルなアンサ型架橋構造を有するモデル化合物による、立体選択的な反応への展開にも成功している。

一方、非天然型アミノ酸を含むペプチドは、酵素阻害作用等の生物活性を持つものも数多く、また、加水分解酵素に対する耐性等、天然型アミノ酸からなるペプチドにはない様々な興味深い性質を有することが知られている。そのため、非天然型アミノ酸を含むペプチドは様々な分野において非常に注目を集めており、これらを効率良く、かつ立体選択的に合成する方法の確立が求められている。

従来、非天然型アミノ酸を含むペプチドの合成は、まず個々の非天然型アミノ酸を別途合成し、ペプチド合成サイクル中において順次導入することにより行なわれてきたが、ペプチドの化学修飾により、これらを直接合成することができれば効率的な方法になるものと考えられる。すなわち、ペプチド N 末端を位置及び立体選択的に化学修飾することができれば、その合成サイクルの一部として組み込むことが可能であるため、より効率的かつ簡便である。

以上の背景から、著者は、ピリドキサルモデル化合物をペプチド N 末端の活性化剤として活用することにより、効率的な非天然型ペプチド類の合成法を開発することを目的とし、本研究に着手した。

ペプチド N 末端での直接的化学修飾反応を検討するに先立ち、著者は、アミノ酸の修飾反応の種類の拡大に着手した。すなわち、これまでに  $\alpha$  位修飾反応として  $\alpha$ -アルキル化反応に成功しているが、新たに  $\beta$  位での修飾反応として、ピリドキサルが関与する生体内反応の一つである  $\beta$ -置換反応に着目し、アミノ酸レベルでの反応を試みた。

チオフェノールを求核体とし、反応条件について種々検討した結果、リチウムイオン存在下、セリン-O-炭酸エステルに触媒量 (5mol%) のピリドキサルモデル化合物を添加すると、好収率で目的の  $\beta$ -置換反応が進行し、システイン誘導体が見出された。種々のメルカプタン類を用いて検討した結果、芳香族メルカプタン類の場合には芳香環上の置換基によらず、いずれも好収率で反応は進行したが、アルキルメルカプタン類の場合には反応

性の低下が見られた。そこで、求核剤の活性化を期待し、新たに5位側鎖上にイミダゾール基を導入したモデル化合物を設計、合成し、反応を検討したところ、予想通りアルキルメルカプタン類の場合にも収率良く反応が進行した。

本触媒的 $\beta$ -置換反応をより有用なものとするため、炭素求核体による反応を検討した。その結果、ニトロ酢酸メチルを求核体とし、亜鉛イオン及びリチウムイオン存在下、目的の $\beta$ -置換反応が進行し、ラクタム化した化合物が得られた。ピリドキサルモデル化合物の改良を検討し、3位のリチウムイオン配位側鎖に加えて、亜鉛イオン配位部位として2位に硫黄原子を含む側鎖と、5位にイミダゾール側鎖とを併せ持つモデル化合物を用いた場合、最も収率良く $\beta$ -置換反応が進行した。

また、メルカプタン類を用いた $\beta$ -置換反応について、キラルなシクロファン型架橋構造を有するモデル化合物を用い、立体位選択性に改善の余地はあるが、不斉 $\beta$ -置換反応にも成功した。

以上の検討結果を踏まえ、ペプチドを基質とする $\beta$ -置換反応を検討した結果、反応性の低下は見られたが、好収率で $\beta$ -置換反応が進行し、ペプチドN末端のセリン残基をシステイン誘導体に変換する反応の開発に成功した。

次に、当研究室で既に報告しているアミノ酸エステル類の不斉 $\alpha$ -アルキル化反応のペプチドを基質とする反応への展開を検討した。固相合成への適応を考慮し、3位にキラルな金属イオン捕捉側鎖を有するモデル化合物を用い、反応条件について検討した結果、アセトニトリル溶媒中、過塩素酸リチウム存在下、DBUを用いることにより、ラセミ化を伴うことなく、目的のペプチドN末端の位置及び立体選択的 $\alpha$ -アルキル化反応が進行することを見出した。また、アンサ型架橋構造を有するモデル化合物を用いた場合も同様に反応が進行し、興味深いことに、同一の不斉補助基からリチウムイオンの有無により互いに逆の立体選択性で反応が進行することを見出した。

さらに、種々のペプチド、アルキル化剤を用い、これらのモデル化合物を用いた反応について検討した結果、反応の立体選択性はペプチドC末端側のアミノ酸の立体化学や置換基の大きさにほとんど影響されることなく、種々の置換基が導入可能であることが明らかとなり、本 $\alpha$ -アルキル化反応が一般性の高い反応であることを示すと共に、ペプチドN末端を位置及び立体選択的に化学修飾する反応の開発に初めて成功した。

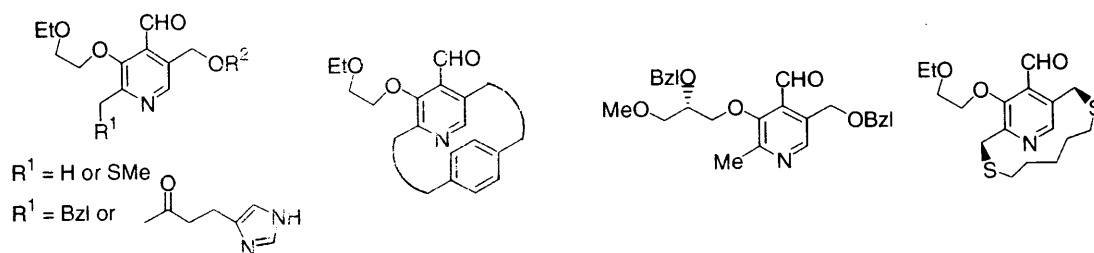


Figure. Pyridoxal model compounds.

## 論文審査の結果の要旨

アミノ酸は単体としてオリゴペプチドとして、またポリペプチド（タンパク質）として生命現象の担い手であり、その代謝や生合成にビタミンB<sub>6</sub>系補酵素（PLP, PMP）が関与している。

本研究はこの補酵素のモデル化によりアミノ酸やペプチドの化学修飾を行い、それらの機能性誘導体の創製に資するモデル化合物を合成・機能機評価したものである。岩城君はアンサ型及びシクロファン型架橋と金属イオン捕捉機能構造を併せ持つPLPモデル化合物を用い、アミノ酸及びペプチドN末端の $\beta$ 置換反応を種々検討し、学術的に興味深い知見を多く得ることに成功している。特にセリンを基質環造としたチオール類による $\beta$ 置換反応では、用いるモデル化合物は触媒量で効率良く反応が進行することを明らかにした。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文として十分に価値あるものと認められる。