総合論文

β -ラクタムを合成中間体とするアミノ酸 およびペプチド類の合成

尾 島 巖*・畠 中 直 人*

Synthesis of Amino Acids and Peptides Using β -Lactams As Synthetic Intermediate.

Iwao OJIMA* and Naoto HATANAKA*

New method is developed for the synthesis of α -amino acids, α -hydroxy acids and dipeptides by means of the regioselective cleavage of 4-aryl- β -lactams on palladium catalyst with molecular hydrogen. The method is applicable to oligopeptide synthesis via mono-, bis- and poly- β -lactam intermediates. Leucine-enkephalin derivatives which are known as opioid peptide hormone, are successfully synthesized. Highly effective asymmetric synthesis of bis- β -lactams, which further give tripeptides, is also described. Scope and limitation of the method is discussed.

1. はじめに

β -ラクタム環が、ペニシリン、セファロスポリン、ノカルディン、チエナマイシン等の抗生物質の生理活性発現と密接な関係があることから、 β -ラクタム化合物の合成法に関して数多くの研究が行われて来た¹⁾。最近の β -ラクタム環形成反応の進歩については平井の優れた総説が発表されている^{2a)}。

一方、 β -ラクタム抗生物質およびそのアナログ合成のための β -ラクタム環合成とは少し異なった立場から β -ラクタム環を眺めてみると、この歪みのかかった4員環アミドは興味深い合成ブロックであることが解る。しかしながら、 β -ラクタムを積極的に合成中間体として用いる研究は、最近までほとんど注目されていなかった。 β -ラクタム環を利用する他のヘテロ環化合物への変換に関しては加納の総説が本誌に発表されているので参照されたい^{2b)}。

β -ラクタムを合成ブロックとして考えた場合、 β -ラクタム環の選択的開裂反応を旨く用いる必要がある。

そのような観点から β -ラクタム環の開環反応に着目してみると、最も一般的な反応型式はN-C(O)結合の開裂であり(Type a)³⁾。たとえば、加水分解による β -アミノ酸誘導体の生成がその代表例である。Type a 開裂の

他にも、N-C⁴、C³-C⁴、C²-C³の開裂および[4 $\Rightarrow$ 2+2]型の開裂が可能である(式1)^{2b)}。

[4 $\Rightarrow$ 2+2]型の開裂には2方向あるが、これらは、 β -ラクタム環形成反応の逆反応であり、ケテンとイミンあるいはオレフィンとイソシアナートを与える。 β -ラクタム環を経由するメタセシスを起こすことができれば、ケテンとイミンからオレフィンとイソシアナートを、また逆にオレフィンとイソシアナートからケテンとイミンを合成できる。実際、ケテンとイミンの[2+2]付加反応およびオレフィンとイソシアナート(現在のところCl-SO₂-NCOのみ)の[2+2]付加反応は、各種の β -ラクタムの合成に頻繁に用いられているので^{2a)}、良い触媒が見出されればメタセシスを利用する合成反応への途が拓かれることになる。

さて、Type a 開裂を用いる合成反応に関しては、Bormann が、環状イミノエーテル1と β -ラクタム2を縮

* 相模中央化学研究所 ()

* Sagami Chemical Research Center ()

合させて **3** を発生し、引き続く分子内 Type a 開裂と環拡大反応により双環の 4-オキソテトラヒドロピリミジン誘導体 **4** を生成する興味深い反応を報告している (式 2)^{5,6)}。

最近 Wasserman, Matsuyama は, Bormann の反応を巧みに応用してポリアミンアルカロイドの一種, dihydropерiphylline **8** の合成に成功した (式 3)⁴⁾。

われわれは、これら Type a 開裂に対し、N-C⁴結合の開裂 (Type b) に着目し、β-ラクタム環のアミド結合を保持したまま、C-C-C(O)-N< というユニットに変換する試みを行った。その結果、4 位にアリール基を持つ β-ラクタムの場合には、パラジウム触媒の存在下で、N-C⁴結合が容易に還元的開裂を起こすことを見出した。この Type b 開裂は、N-C⁴結合が“ベンジル位”に当たることがポイントであるが、N-ベンジルアミドを水素化開裂するのは通常かなり困難であり、強酸性下で苛酷な条件を必要とするので、われわれの見出したパラジウム触媒による水素化開裂には、β-ラクタム環の歪みエネルギーが大きく寄与していると考えられる。

ところで、N-C⁴結合の還元的開裂に関しては、1,4-ジフェニルアゼチジン-2-オンを大量のラネー・ニッケルで処理すると開裂が起こってフェニルプロピオン酸アニリド **12** を生成することが報告されている³⁾ また、1,4-ジフェニル-3-フェノキシ-4-メチルチオアゼチジン-2-オン **10** をラネー・ニッケルで脱硫する際に N-C⁴結合が開裂し、同時にフェノキシ基も開裂した **12** を副生成物として与えることを Bose らが報告している (式 4)⁷⁾。

しかしながら、Bose らの報告および筆者らが別途行った実験結果では、ラネー・ニッケルの N-C⁴結合開裂

能は低く、官能基を有する β-ラクタムの場合には開裂反応の選択性が悪いことから所期の目的には用いられないことが解った。筆者らは、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金、さらに Pd(PPh₃)₄, Pd(PhCN)₂Cl₂ 等の金属および金属錯体の N-C⁴結合開裂能を調べ、金属パラジウムあるいは、パラジウム塩のみが高活性を有していることを見出したのである¹¹⁾。

このようにして Type b 開裂反応の良い触媒を見出したので、この位置選択的開裂反応を用いていくつかの新しい有機合成反応を行った。以下に、筆者らの行った α-アミノ酸および α-ヒドロキシ酸誘導体の合成さらにペプチド合成への応用について述べる。

2. β-ラクタムを中間体とするアミノ酸誘導体の合成

2.1. α-アミノ酸アミドおよび α-ヒドロキシ酸アミドの合成⁸⁾

3-アジド-4-アリールアゼチジン-2-オン **13 a** および 3-ベンジルオキシ-4-アリールアゼチジン-2-オン **13 b** をパラジウム触媒の存在下で水素化開裂したところ極めて高い収率で対応する 3-アリール-2-アミノプロピオンアミド **14 a** および 3-アリール-2-ヒドロキシプロピオンアミド **14 b** をそれぞれ与えた (式 5)。代表的な反応例を表 1 に示す。

これら β-ラクタム **13 a**, **13 b** は、芳香族アルデヒドのシッフ塩基にトリエチルアミンの存在下、アジドアセチルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリドをそれぞれ反応させることにより容易に得られる⁹⁾。酸アミド **14** は、加水分解により対応する α-アミノ酸 **15 a** あるいは α-ヒドロキシ酸 **15 b** を与えるので、β-ラクタムの水素化開裂反応は、芳香族アルデヒドを出発原料とする α-アミノ酸および α-ヒドロキシ酸の新しい合成法を提供することになる (式 5)。芳香族 α-アミノ酸の最も一般的な合成法として、芳香族アルデヒドとアシルグリシンを原料とする Erlenmeyer 法が用いられているが¹⁰⁾、筆者らの方法は Erlenmeyer 法に匹敵あるいはこれに代わる合成法となり得る。さらに、Erlenmeyer 法では芳香族 α-ヒ

Table 1 Synthesis of the amides of α -amino acids and α -hydroxy acids by the palladium catalyzed cleavage of β -lactams.

Entry	Ar'	R	Y	Conditions	Isolated yield (%)
1	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Ph	NH ₂	50 °C, 15 hr	97
2			OH	50 °C, 36 hr	98
3	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	CHMe ₂	NH ₂	50 °C, 48 hr	95
4			OH	50 °C, 39 hr	97
5	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	NH ₂	50 °C, 40 hr	95
6			OH	50 °C, 15 hr	96
7	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	CHMePh	NH ₂	50 °C, 87 hr	94
8	3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃ ^{a)}	Ph	NH ₂	50 °C, 87 hr	95
9	3,4-(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃	Ph	NH ₂	25 °C, 16 hr	98
10	4-F-C ₆ H ₄	Ph	NH ₂	50 °C, 43 hr	97
11			OH	50 °C, 15 hr	99
12	4-HO-C ₆ H ₄ ^{b)}	Ph	NH ₂	50 °C, 46 hr	91
13			OH	50 °C, 15 hr	94
14	Indol-3-yl ^{c)}	Ph	NH ₂	50 °C, 24 hr	98
15			OH	50 °C, 21 hr	98
16	Pyridin-2-yl	Ph	NH ₂	50 °C, 17 hr	97
17	Furan-2-yl	Ph	NH ₂	25 °C, 7 hr	62 ^{d)}

a) Ar=3,4-bis (benzyloxycarbonyl) phenyl. b) Ar=4-benzyloxycarbonylphenyl. c) Ar=1-benzyloxycarbonylindol-3-yl. d) Isolated by a column chromatography on silica gel. A side product, *N*-phenyl-2-amino-3-(tetrahydrofuran-2-yl) propionamide, was also formed (30 %).

ドロキシ酸を合成することが出来ないで、その点では、われわれの方法は、より広い応用範囲を持っていると言える。

光学活性なシッフ塩基を用いれば不斉合成が可能である(式6)。ペラトラムアルデヒドと(*R*)-1-フェニルエチルアミンから調製したシッフ塩基16に、アジドケテンを反応させたところ(3*S*, 4*R*, 1'*R*)の立体配置を持つ β -ラクタム17を不斉誘導率40%で与えた。次に17をPd-Cを触媒として水素化開裂して α -アミノ酸アミド18とした。18の2種のジアステレオマーは通常のシリカゲルカラムで完全に分離することが出来た。主生成物である(2*S*, 1'*R*)-18を酸加水分解してパーキンソン氏病治療薬であるL-DOPA 19に導くことができた。

(6)

2.2. ジペプチドの合成^{11,12)} α -アミノ酸エステルのシッフ塩基を用いて β -ラクタムを合成し、引き続き水素化開裂を行うとジペプチド誘導体が得られる。すなわち、シッフ塩基20にベンジルオキシケテンを反応させて β -ラクタム21とし、これを水素化開裂するとデブシペプチド合成ブロック22が得られる(式7)、20にアジドケテンを作用させて β -ラクタム23とし、塩酸存在下で水素化開裂するとジペプチドエステル塩酸塩25が得られる(式8)。23は、アジド基の選択的還元により3-アミノ- β -ラクタム24に変換することができ、さらにアセチル化して3-アセチルアミノ- β -ラクタム26に導くことができる。24および26は水素化開裂により、それぞれ25, 27のジペプチドを与える(式9)。代表的な反応例を表2に示す。

(7)

Table 2 Synthesis of dipeptides.

Entry	β -Lactam			Yield (%)	Dipeptide			Yield (%)
	X	R	Ar		Y	R	Ar ¹	
1	N ₃ (AcNH)	Ph	Ph	88 (80) ^{a)}	AcNH	Ph	Ph	90
2	N ₃ (AcNH)	ⁱ Pr	Ph	74 (85) ^{a)}	AcNH	ⁱ Pr	Ph	92
3	N ₃ (AcNH)	Me	Ph	75 (82) ^{a)}	AcNH	Me	Ph	97
4	N ₃ (AcNH)	CH ₂ Ph	Ph	88 (87) ^{a)}	AcNH	CH ₂ Ph	Ph	93
5	N ₃	Ph	<i>p</i> -Z-O-C ₆ H ₄ ^{b)}	90	NH ₂ ·HCl	Ph	<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄	98
6	PhCH ₂ O	Ph	Ph	92	OH	Ph	Ph	88
7	PhCH ₂ O	ⁱ Pr	Ph	81	OH	ⁱ Pr	Ph	94
8	PhCH ₂ O	Me	Ph	93	OH	Me	Ph	89
9	PhCH ₂ O	CH ₂ Ph	Ph	72	OH	CH ₂ Ph	Ph	98
10	PhCH ₂ O	Ph	<i>p</i> -Z-O-C ₆ H ₄ ^{b)}	80	OH	Ph	<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄	89
11	PhCH ₂ O	Ph	3,4-(BzO) ₂ C ₆ H ₃ ^{c)}	91	OH	Ph	3,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃	98

a) Yield based on 3-azido- β -lactam. b) Z = benzyloxycarbonyl. c) Bz = benzyl.

前述したように、この β -ラクタム水素化開裂には、 β -ラクタム環の歪みエネルギーが大きく寄与していると考えられるが、このことを支持する興味深い結果を式9に示す。すなわち、 β -ラクタム28には、“ベンジル位”が3個所あるが、驚くべきことに β -ラクタムの開裂はPhCH₂-O結合の切断よりも速く、選択的に30を与えた。30はさらに32を与えたが、苛酷な条件を用いてもベンジリアミド結合は切断されず31は全く得られなかった。

出発物質に光学活性 α -アミノ酸エステルのシッフ塩基を用いると、最終的にジペプチドを光学活性体として得ることが出来る。たとえば、(L)-アラニンから誘導され

るシッフ塩基33にアジドケテンを付加させると β -ラクタム34を与えるが、2種のジアステレオマーの比は34a/34b=49/51であった(式10)。これら2種のジアステレオマーは高速液体クロマトグラフィ(シリカゲルカラム、酢酸エチル-ヘキサン)により容易に分離できた。34a、および34bは一担、3-アミノ- β -ラクタムとし、アミ

ノ基を塩酸塩として保護したのち水素化開裂することによりそれぞれ $\text{HCl} \cdot \text{H}-(\text{L})\text{-Phe}-(\text{L})\text{-Phe-O}^t\text{Bu}$ **35 a** および $\text{HCl} \cdot \text{H}-(\text{D})\text{-Phe}-(\text{L})\text{-Phe-O}^t\text{Bu}$ **35 b** にほぼ定量的な収率で導くことが出来た (式 10)。なお、水素化開裂中には、ラセミ化は全く生起していないことを確かめた。

このようにして、光学活性 α -アミノ酸エステルから出発して合成した β -ラクタムを、キラルなジペプチド・ユニットとしてペプチド合成に用いる可能性が拓かれたのである。

3. β -ラクタムを合成ブロックとするオリゴペプチドの合成

近年, Enkephalin, Vasopressin, Angiotensin II, Gonadoliberin などの比較的短いペプチド鎖を持ち強い生理作用を有するペプチド・ホルモンが生化学者、生理学者の注目を集めている¹³⁾。これらの天然ペプチドは強い生理活性を有しているが、経口あるいは静脈注射で投与した場合、生体内の加水分解酵素によってペプチド鎖の切断が起こり局部まで到達しないなどの欠点を持っているのでそのような問題点を解決すべく、天然型のペプチド鎖の化学修飾が最近盛んに行われている。たとえば、天然型 L-アミノ酸の替りに D-アミノ酸を導入したり、天然には存在しない置換基を有するアミノ酸を導入したりすることにより、かなり高活性なアナログが実際に見出されている¹³⁾。従来ペプチドの合成法として、カルボジイミド法 (DCC 法)、活性エステル法、アジド法、混合酸無水物法などが一般的に用いられているが¹⁴⁾ これらの方法はすべて 2 つのアミノ酸ユニットの脱水縮合を基本としている。したがって、これらの従来法を用いて非天然型のアミノ酸残基を有する生理活性ペプチド・アナログを合成しようとする場合、まず、必要な非天然型アミノ酸を光学的に純粋な形で合成し、保護基を導入してからおもむろにペプチド合成反応に組み込むというやや煩瑣な手続きを必要とする。筆者らは、2.2. で述べた β -ラクタムをペプチド合成ブロックとする新手法を用いて各種の生理活性ペプチド・アナログ合成へのアプローチを行った。

3.1. トリペプチド・ユニットの合成¹²⁾ 前述したように、 α -アミノ酸エステルから出発した β -ラクタムを、キラルなジペプチド合成ブロックとすることが可能になったので、次にトリペプチド・ユニットの合成を行った。前述の β -ラクタム **34 a** から出発したトリペプチドの合成を例として述べる。

34 a のアジド基を選択的に還元して 3-アミノ- β -ラク

タム **36 a** とし、**36 a** に種々のアミノ酸ユニット (Z -アミノ酸またはグリシン・ユニットとしてのアジドアセチルクロリド) を縮合させて β -ラクタム **37** を合成した (式 11)。**37** を筆者らの常法にした、って水素化開裂し対応する光学的に純粋なトリペプチド **38** を得た (式 12)。

β -ラクタム環を含むトリペプチド合成ブロック **37** を用いることの大きな利点は、これらの化合物が通常の有機溶媒に易溶であり、シリカゲルカラムを用いて、例えば酢酸エチル-ヘキサン系で精製できることである。ちなみに **37 a-d** のカラム後の収率は 74 ~ 90 % であった。**37 e** は **36 a** のアジドアセチル化によって得たが、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶後の収率が 83 % であった。水素化分解は、Pd-C を触媒として行いほぼ定量的な収率 (96 ~ 100 %) で **38** を得た。

3.2. トリペプチド合成ブロックの不斉合成^{15,16)}

トリペプチド合成ブロックとして **37** の型の他に、 β -ラクタムが 2 つ直結したビス- β -ラクタム **42** が可能である。筆者らは、まずグリシンから出発して β -ラクタム **39** を經由し 3-アミノ- β -ラクタム **40** を合成した。**40** を 3-ベンジリデンアミノ- β -ラクタム **41** とし、これにアジドケテンを付加させて直結型ビス- β -ラクタム **42** を合成した (式 13)。その際、興味深いことに、**42** は単一のジアステレオマーであり、**41** へのアジドケテンの付加が完全に立体選択的に進行していることを見出した¹⁵⁾。

そこで、次にキラルなβ-ラクタム **36 a** を用いてシッフ塩基 **43 a** を合成し、これにアジドケテンを付加させてみたところ予想通り単一のジアステレオマーを光学的に純粋な形で与えた。同様に、**36 a** と逆の立体配置を持つβ-ラクタム **36 b** から **43 b** を經由して **44 b** を合成したところ、このものも光学的に純粋な単一のジアステレオマーであった。**44 a**, **44 b** の絶対立体配置は、水素化開裂してトリペプチド **45 a**, **45 b** とし、別途に従来法を用いて合成した標品と高速液体クロマトグラフィで照合することにより一義的に決定することができた¹⁶⁾ (式 14) に示すように [2+2] 付加反応によって新たに生成したβ-ラクタム環は元のβ-ラクタム環と逆の立体配置を持っており元のβ-ラクタム環の側鎖の不斉点の影響は無いことが解る。しかしながら、[2+2] 付加反応の収率は **44 a** で 74%, **44 b** で 48% であり、**44 b** の場合には反応が遅く、転化率が低いことが観測されたので、側鎖の不斉点はシッフ塩基 **43** の立体配座と関連して反応性には影響があるものと解釈される。いずれにせよ、**43** のようなβ-ラクタム・シッフ塩基へのアジドケテンの付加は完全

に立体選択的に進行し、直結型ビス-β-ラクタムさらにトリペプチドの不斉合成が可能であることが示されたのである。

最近、芳香族α-アミノ酸残基を3~4個含むペプチドでしかもD-アミノ酸残基を含む化合物群(たとえば(L)-Trp-(D)-Phe-(L)-Ala-(L)-Tyr-(D)-Leu, (L)-Trp-(D)-Trp-(D)-Trp-(L)-Phe-(L)-Met-CONH₂, Phe-(D)-Trp-(D)-Phe-(L)-Phe-Phe など)に脳下垂体の成長ホルモン分泌を促進する作用があることが見出されており¹⁷⁾、このような生理活性ペプチドの合成との関連において(式 14)の方法は興味深い。

3.3. テトラペプチドの合成^{12,15)} α-アミノ酸エステルから出発して合成した2つのβ-ラクタムをタンデム型に結合させるとテトラペプチド合成ブロックとなる。例えば、**39** のアジド基を選択的に還元して得た3-アミノβ-ラクタム **40** と、**39** にトリフルオロ酢酸を作用させてほぼ定量的に得られたβ-ラクタムカルボン酸 **47** とを1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)存在下のDCC法でカップリングさせたところタンデム型ビス-β-ラクタム **48 a** が得られた。アジド基を還元、アセチル化したのち水素化開裂を行い対応するテトラペプチド **49** を得た(式 15)¹⁵⁾。

同様に、キラルな合成ブロック **34 a** を用いて **36 a** および **50 a** を合成し、これらをDCC-HOBT法でカップリングさせ光学的に純粋なタンデム型ビス-β-ラクタム **51** を66%の収率で得た(式 16)。 **51** は水素化開裂により対応するテトラペプチド **52** を90%の収率で与えた¹²⁾。

これらの例では、同じβ-ラクタムの組み合わせのみを示したが、異なる2つのジペプチド合成ブロックを結合させることにより種々のテトラペプチドを合成できる。

3.4. ペンタペプチド、ヘキサペプチドの合成¹⁸⁾
 テトラペプチドは2+2のカップリングで合成したが、同様に、ペンタペプチドは2+3、ヘキサペプチドは3+3あるいは2+4のカップリングで合成できるはずである。筆者らは、ジペプチド合成ブロック 34 bおよびトリペプチド合成ブロック 53を用いてペンタペプチド 57およびヘキサペプチド 60を合成した(式 17, 18)。57, 60の鍵中間体であるビス- β -ラクタム 56, 59は、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド合成ブロックと同様、通常の有機溶媒に易溶であり、酢酸エチルを用いシリカゲルカラムで精製することが出来る点で合成化学的なメリットがあり、さらに長いペプチド鎖を形成する場合の合

成ブロックとして用いることが出来る。これらポリ- β -ラクタム合成ブロックが有機溶媒に対して高い溶解性を有していることは、ポリペプチド合成においてしばしば直面する合成ユニットおよび生成物の低溶解性に基づく反応の困難さを解決するひとつの方策を与える意味で重要なことだと思われる。

3.5. ロイシン-エンケファリン誘導体の合成¹⁹⁾ β -ラクタム合成ブロックを様々な組み合わせでオリゴペプチドを合成する方法が一応確立できたので、この手法を近年注目を集めているモルフィン様鎮痛性ペプチド、ロイシン-エンケファリン (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)²⁰⁾の合成に応用してみた(式 19)¹⁹⁾。

3.4. で示したペントペプチドの合成と同様に, 2+3 のカップリングを用いることにし, Tyr-Gly合成ブロックとして **62** を, Gly-Phe-Leu合成ブロックとして **64** を合成した。**62**は, グリシンエチルエステルと *p*-ベンジルオキシベンズアルデヒドのシッフ塩基にアジドケテンを付加させて得た β -ラクタム **61** のエステルをけん化して再結晶後の収率 72% で得た。一方, **64** は, ロイシン-*t*-ブチルエステルとベンズアルデヒドのシッフ塩基から出発し, アジドケテン付加, アジド基還元, アジドアセチル化を経て合成した β -ラクタム **63** のアジド基を選択的に還元して定量的な収率で得た。**62** と **64** を DCC-HOBT 法でカップリングさせたところ目的のビス- β -ラクタム **65** をシリカゲルカラム (酢酸エチル) 精製後の収率 98% で与えた。**65** を筆者らの常法にしたがって水素化開裂しロイシン-エンケファリン-*t*-ブチルエステル **66** を塩酸塩として高収率で得た。

エンケファリンは脳から単離された鎮痛性ペプチドホルモンの中では比較的簡単な構造をしていること, 経口活性が低いことから様々な化学修飾により高活性アナログを合成する研究が盛んに行われている²¹⁾。それらのエンケファリン・アナログのひとつである (L)-Tyr-(D)-Ala-Gly-(L)-Phe-(L)-Leu-ol **73** を筆者らの手法を用いて合成した (式 20)¹⁸⁾。

66 の合成と同様に, 2+3 のカップリングを行い, (L)-Tyr-(D)-Ala 合成ブロックとして **68 a** を, Gly-(L)-Phe-(L)-Leu-ol 合成ブロックとして **71** を用いた。**68 a** は, (D)-アラニン-*t*-ブチルエステルと *p*-ベンジルオキシベンズアルデヒドのシッフ塩基とアジドケテンの付加反応で生成した β -ラクタム **67** を高速液体クロマトグラフィ (シリカゲルカラム, 酢酸エチル-ヘキサン) でジアステレオマー分離して得た **67 a** をトリフルオロ酢酸で処理して合成した (89%)。一方 **71** は, ジペプチド合成ブロック **69 a** のアジド基の選択的還元, アジドアセチル化を経て得られた **70** (85%) のアジド基を 5% Pd-C で選択的に還元して合成した (100%)。**69 a** は, まず, (L)-ロイシノールを Meyers らのメチルエーテル合成法²²⁾ を応用してベンジルエーテルとし, この *O*-ベンジル-(L)-ロイシノールとベンズアルデヒドのシッフ塩基を調製してアジドケテン付加を行い, 得られた β -ラクタム **69** (86%, **69 a**/**69 b**=56/44) を高速液体クロマトグラフィ (シリカゲルカラム, 酢酸エチル-ヘキサン) でジアステレオマー分離して得た。**68 a** と **71** を DCC-HOBT 法でカップリングさせ, 鍵中間体であるビス- β -ラクタム **72** をシリカゲルカラム (酢酸エチル) 精製後の収率 83% で得た。**72** は, メタノール中 50°C での水素化により, β -ラクタム環の開裂, ベンジル基の切断, アジド基の還元を一挙に行って目的の鎮痛性ペプチド **73** に 81% の収率で導くことができた。

4. おわりに

β -ラクタムを合成中間体として積極的に利用する研究のひとつの例として, パラジウム触媒による β -ラクタム環の水素化開裂を用いる α -アミノ酸, α -ヒドロキシ酸およびそれらの誘導体の合成, オリゴペプチド合成への応用について述べた。オリゴペプチド合成に関しては, 現在のところ芳香族 α -アミノ酸残基の導入にしか用いることができないし, 硫黄を含む化合物は触媒毒となるために使用できないという制限があるが, 標的化合物によっては, エンケファリン誘導体の合成で示したように, 特色あるアプローチが可能であるし,

のデヒドロアミノ酸等価体となっていることが解る。したがって、ポリ- β -ラクタムは、新しいタイプのポリペプチドと考えることが出来る。このような観点から、これらのポリ- β -ラクタムの生理活性について研究してみるのには興味深い。また、規則性のあるキラルなポリ- β -ラクタムは、ポリアミノ酸のような機能性高分子と考えることができ、新しい素材としてユニークな特性を持っているかも知れない。そのような観点から筆者らは、34aのユニットを4個有するテトラ- β -ラクタム76をタンデム型ビス- β -ラクタム74と75の酸無水物法により合成してみた(式21)。

76は規則性が良く、かなり極性構造を有しているにもかかわらずクロロホルムに易溶であり、どのような3次元構造をとっているか、金属イオンとの錯体形成能はどうか、など、さらに高分子量のポリ- β -ラクタムのモデル化合物として興味深い。

以上、 β -ラクタムを合成中間体とする有機合成への筆者らのアプローチを紹介したが、この小論が読者諸兄の研究の展開に何らかのヒントになれば幸いである。

最後に、この研究を行うにあたり、共同研究者として実験に勤んで下さった相模中央化学研究所の安部瑠美子氏、研修生として来所していた日本曹達の菅 繁巳氏に謝意を表する。(昭和56年10月5日受理)

文 献

- 1) e. g. A. K. Mukerjee, R. C. Srivastava, *Synthesis*, **1973**, 327; N. S. Isaaks, *Chem. Soc. Rev.*, **5**, 181 (1976); A. K. Mukerjee, A. K. Singh, *Tetrahedron*, **34**, 1731 (1978)
- 2a) 平井功一, 有合成, **38**, 97 (1980)
- b) 加納慎蔵, *ibid.*, **36**, 581 (1978)
- 3) Th. Wieland in "METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE" (E. Müller ed.), BAND XI/2, pp 518-528 (1958) Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 4) H. H. Wasserman, Haruo Matsuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 461 (1981)
- 5) D. Bormann, *Chem. Ber.*, **103**, 1797 (1970)
- 6) E. Profft, E. J. Becker, *J. Prakt. Chem.* (4), **30**, 18 (1965)
- 7) A. K. Bose, B. Dayal, H. P. S. Chawla, M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2823
- 8) I. Ojima, S. Suga, R. Abe, *Chem. Lett.*, **1980**, 853
- 9) e. g. A. K. Bose, M. S. Manhas, J. C. Chib, H. P. S. Chawla, B. Dayal, *J. Org. Chem.*, **39**, 2877 (1974)
- 10) e. g. E. Erlenmeyer, J. T. Halsey, *Ber.*, **30**, 2981 (1897)
- 11) I. Ojima, S. Suga, R. Abe, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3907 (1980)
- 12) 尾島 巖, 畠中直人, 安部瑠美子, 第39回有機合成化学総合研究発表講演会講演要旨集, pp 61-64 (1981)
- 13) E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides", Vol. I, Academic Press Inc., New York, 1979, Chapter 1.
- 14) 泉屋信夫, 大野素徳, 加藤哲夫, 青柳東彦, ペプチド合成, (1975) 丸善
- 15) N. Hatanaka, I. Ojima, *Chem. Lett.*, **1981**, 231
- 16) N. Hatanaka, I. Ojima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 344
- 17) F. A. Momany, *USP* 4, 288, 155-4, 288, 158 (1980)
- 18) 畠中直人, 安部瑠美子, 尾島 巖, 未発表データ
- 19) N. Hatanaka, R. Abe, I. Ojima, *Chem. Lett.*, **1981**, 1297
- 20) J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergil, B. A. Morgan, H. R. Morris, *Nature*, **258**, 577 (1975)
- 21) "Progress in Medicinal Chemistry" (G. P. Ellis and G. B. West ed.), Vol. 17, pp 1-39 (1980) Elsevier/North-Holland Biochemical Press
- 22) A. I. Meyers, G. S. Poindexter, Z. Brich, *J. Org. Chem.*, **43**, 892 (1978)