デヒドロオリゴペプチドの合成

辛 重 基*・米 沢 養 躬*

Synthesis of Dehydrooligopeptides.

Chung-gi SHIN* and Yasuchika YONEZAWA*

Recently, much attention has been focused on the synthesis of dehydrooligopeptides (DHP), containing one or more α -dehydroamino acid (DHA) residues, and the correlation between the structure and the bioactivity of DHP. The synthetic studies on DHP were reviewed according to the following articles:

1. Introduction.
2. Synthesis of dehydropeptides.
 - 2.1. Synthesis of DHA as carboxy and amine components.
 - 2.2. Stepwise elongation.
 - 2.3. β -Elimination of dipeptide.
 - 2.4. Synthesis of geometric isomer.
 - 2.5. The other elimination methods.
 - 2.6. The other new synthetic methods.
3. Synthesis of Dehydrooligopeptides.
 - 3.1. Fragment condensation.
 - 3.2. Synthesis and reactivity of *N*-carboxy α -dehydroamino acid anhydride (Δ NCA).
 - 3.3 Δ NCA as synthon.
 - 3.4. Application of Δ NCA method.
4. Conclusion.

1. はじめに

近年、 α , β -不飽和 α -アミノ酸 (α -デヒドロアミノ酸, DHA あるいは Δ AA などと略す) を重要な構造ブロックあるいは前駆体としたデヒドロペプチド (DHP と略す) が数多く単離構造決定され, うち幾つかは全合成されている。最近, これらの DHP の構造的, 薬理的興味から, この分野の研究がますます活発になってきた。この構造的に多様なペプチドは, その合成上の興味はもちろん, それらの構造と抗菌, 抗ガン, 植物毒素あるいは酵素作用などの生物活性との相関に多くの関心が寄せられている。特に, 反応性に富む DHA 残基を有するペプチドであるという点で, 生物活性の分子論的機構の解明に極めて適した素材であり, また, 通常のペプチドに比べてさらに複雑な要素を加えた興味ある構造的特徴をい

くつか有している。

一方, DHA や DHP がプロキラルな基質として, ペプチド天然物の合成の重要な原料となり得るほか, 不斉還元や不斉付加反応研究の基質としても有用であろう。特に, DHP の不斉還元は, 原始地球上での蛋白質合成系のモデルとして多くの仮説が提出されている今日, 不斉性発現機構や蛋白構成アミノ酸の存在の必然性の解明に多くの手がかりや示唆を与えるものと期待している。しかし, 今までに DHP の合成やその不斉還元などの総合的, 系統的な研究はほとんどなされていない。

これまでの DHP の合成法としては, Bergmann ら^{1,2)} のアズラクトン法, それを応用した Stammer ら^{3,4)} の方法, 水酸基⁵⁻¹³⁾, チオール基¹⁴⁻¹⁸⁾, あるいはアミノ基^{19,20)}などを有するアミノ酸残基からなるペプチドの β -脱離²⁰⁾, 時にはこの際生成するアジリジン誘導体を開環する²¹⁾などの間接的な合成法が報告されている。一方, 直接的な合成法として, DHA とアミノ酸とのカップリングによるデヒドロジペプチドの合成がわずかに報告されているに過ぎない²²⁻²⁴⁾。

以上いずれの方法からも, 蛋白構成アミノ酸由来の

* 神奈川大学工学部有機化学教室 ()

* Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Technology, Kanagawa University ()

DHA 残基を含有する DHP の合成は不可能であろう。最近、ペプチド鎖に多くの DHA 残基を有する Berninamycin 類²⁵⁾, 同様に特異な抗菌活性を示す Antrimycin 類²⁶⁾ が単離構造決定されている。今後も高度に酸化されたペプチドが発見される可能性があり, ますますこの分野の研究の重要性が高まってゆくものと確信している。

これまで DHP の化学に関する総説についてはわずかに二, 三が報告されているに過ぎず, 泉屋ら²⁷⁾, Stammer²⁸⁾ および Schmidt ら²⁹⁾ が主として彼らの研究成果を中心に報告している。著者らもすでに DHA の合成研究について著わし³⁰⁾, DHP 合成の出発原料である DHA の酸およびアミン成分の有用な合成法も報告した。また, N, C 両端保護基の導入および除去についても, 通常のアミノ酸同様に解決できた。さらに, DHP 合成の新原料と考えられる *N*-カルボキシ α -デヒドロアミノ酸無水物 (Δ NCA と略す) が高収率で合成でき, DHP 合成の重要な Synthone になり得ることもわかった。

著者らは, これまで行ってきた合成研究の結果, DHP の合成法が基本的に確立されたものと考え, 以下にまとめてみた。

ここでは DHA および DHP の表示法を統一するため, 便宜上二重結合の表示であるデルタ (Δ) を用い, その右肩上にシーケンスの *N* 端から α -アミノ酸残基 (AA) も数えて DHA 残基の位置の番号を書き添えることにする。たとえば, (I) のようになるが, さらに幾何異性や光学異性を表わす場合には, Δ の後に (*Z*, *L*, *E*)-を挿入することにする (II)。

(1)

2. デヒドロジペプチドの合成

2.1. 酸およびアミン成分 DHA の合成 酸およびアミン成分 DHA の合成については詳しく報告されているので³⁰⁻³⁶⁾, 要点のみを簡単に記すにとどめたい。

アミン成分の DHA エステル (1) は, α, β -不飽和カルボン酸エステルから得られる α -アジドオレフィン酸エステルをアルミニウム-アマルガムで還元して得る方法が経済的で優れている^{36,37)}。酸成分の *N*-保護-

DHA (2) は 1 のアシル化 [アセチル化 (Ac), トシル化 (Tos), ベンジルオキシカルボニル化 (Cbz), *t*-ブトキシカルボニル化 (Boc) など] 後, エステルの加水分解によって得られる。他方, α -ケト酸あるいはそのエステルを酸触媒の存在で, アミド, トシルアミンあるいはカルバミン酸ベンジルなどと直接縮合しても高収率で得られる³⁸⁻⁴¹⁾。さらに, α -アジドオレフィン酸エステルとトリエチルホスファイトあるいはエトキシジフェニルホスフィンとから, アミノ基の有用な保護基であるジエチル-およびジフェニルホスフィニル基 (Dpp) を有する 2 が高収率で得られる⁴²⁾。この Dpp-DHA をトリフルオロ酢酸で処理すると容易に置換されて, トリフルオロアセチル (Tfa)-DHA が生成することから, アミンによる除去法⁴⁾ を用いれば *N* 端 DHA 残基に結合した保護基の除去の問題は解決できる⁴²⁾。この他に, ポリアミノ酸の原料である *N*-カルボキシ α -アミノ酸無水物 (NCA) に対応する Δ NCA の合成と反応についても検討した。その結果は 3.2. で詳述する。下に α -アミノ酸と α -デヒドロアミノ酸誘導体の対応する構造式を示す。

X=Ac, Tos, Cbz, Boc, Dpp

(2)

Amine component:

Carboxy component:

Acid anhydride:

(4)

2.2. 逐次縮合法による合成 これまで、酸成分の2とアミノ酸エステルとのカップリングについては混合酸無水物(MA)法²³⁾および活性エステル化法¹²⁾についてのわずかな例があるのみである。また、アミノ酸に1を縮合させる例もほとんど知られていない²²⁻²⁴⁾。しかもこの場合、アミン成分の弱求核性のため収率はよくない。

著者らは1あるいは2とアミノ酸との組み合わせによる縮合条件を検討したほか、1と2の間での直接カップリングにも初めて成功した⁴⁰⁻⁴³⁾。

Cbz-(Z)-DHA (2) と (L)-アミノ酸エステルをDCC法あるいはMA法により縮合し、いずれの方法からも高収率で、 Δ^1 -(Z, L)-デヒドロジペプチド(3)を合成できた。

(3) Y=Me, Et

(5)

一方、N-保護(L)-アミノ酸に1を同様の方法で縮合させたところ、アミン成分の求核性の弱さにもかかわらず、目的の Δ^2 -(L, Z)-デヒドロジペプチド(4)の収率

は40%にもなった。中には75%にも達するものもある。この生成物の保護基は常法により除去できるほか、ヨウ化トリメチルシリルによっても容易に除去できる^{44,45)}。

(4) X=Boc, Cbz; Y=Me, Et

(6)

以後、特にことわらない限り、アミノ酸は(L)-体を、DHAは(Z)-体を用いている。

さらに、1と2との縮合では、生成物の収率は極めて低く、今後改良の余地がある。しかし、ラセミ化や幾何異性化の問題のない縮合では、酸クロライド法などやや苛酷な条件を用いても構わないことがわかった。化合物2を五塩化リンと作用させたのち、1のピリジン溶液を加えて反応させると、目的の $\Delta^{1,2}$ -(Z, Z)-デヒドロジペプチド(5)が好収率で得られ、この方法の有用性を示している⁴³⁾。

(5)

(7)

Table 1 Reaction conditions for peptide synthesis.

Method	Reagent	Solvent	Time (h)	Temperature (°C)
MA	<i>i</i> -Boc-Cl Et ₃ N	Dry THF or CH ₂ Cl ₂	24	-15~r. t.
DCC	DCC	CH ₂ Cl ₂	24	-10~r. t.
Acid chloride	PCl ₅ , Et ₃ N or Pyridine	Benzene or THF	3	0~r. t.
Azide	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, HCl, NaNO ₂ , Et ₃ N	DMF	72	-15~0
Activated ester	HOSu or HOBT, DCC	CH ₂ Cl ₂	36	-10~r. t.

r. t. = room temperature.

以上、アミノ酸のカップリング法(DCC法, MA法, アジド法, 酸クロライド法および活性化エステル法)をDHP合成にも適用し, その最適条件を検討した。

表1, 2から, DCC法やMA法が成績が良く, したがって本研究でとくにことわらない限り主として上記二方法のいずれかによった。表2はDHAを酸成分あるいはアミン成分のいずれかに用いた時の各方法の優劣をまとめたものである。これによるとMA法よりDCC法の方が優れ, また, DCC法と酸クロライド法が一見同等に見えるが, きびしい反応条件によるラセミ化や操作の簡便さ, 収率などを考慮すれば, 前者の方がやはり優れている。

Table 2 Coupling of DHA with α -amino acid.

Method	X-AA-OH+1	2+H-AA-OY
Acid chloride	+	+
Azide	—	+
MA	+	+
DCC	+	+
Activated ester	—	+

2.3. β -脱離法による合成 脱離法によるDHP合成の基本的な型式として三通りの場合が考えられる。よく用いられる塩基触媒による β -脱離法のほかに, N -および α -置換- α -アミノ酸残基からの β -脱離も可能であろう。特に, 後者は N -ヒドロキシルアミノ酸を残基とし, 脱水, ついで異性化する, いわゆるDHPの生体内生成仮説の基本骨格として考えられている⁴⁶⁾。この仮説通り, N -ヒドロキシルアミノ酸誘導体からの脱離反応により, 相当するDHA誘導体を合成している⁴⁷⁾。また, α -アルコキシ-およびアセトキシ- α -アミノ酸の酸触媒による脱離も行った⁴⁸⁾。しかし, 脱離によるDHPの合成

は, セリン, スレオニンおよびシスチン残基からか, あるいは α, β -ジアミノプロピオン酸残基のホフマン分解を利用する方法がほとんどである²⁰⁾。

著者らは上記三通りの反応の応用性について検討した。2.2では一般化出来た反応条件を利用して, セリンあるいはスレオニン残基を含有する3および4を合成し, 脱離を行った。すなわち, 1とセリン, スレオニンエステルとから相当するジペプチド(6)を, 同様にCbz-セリンあるいはスレオニンと2とからも相当するジペプチド

(9)

ド(7)を得た。次に, 6をトリエチルアミンの存在下, 塩化メタンсульホニルでメシル化したところ, 6からはそのメシル体(8)を経て, 直接最終の5が高収率で得られた⁴⁹⁾。

(10)

(11)

アミノ酸の水酸基の脱離にはこれまでに, ほとんどがO-トシル化などいくつかの方法が試みられているが, このメシル化による脱離も有効な方法である⁴⁹⁾。

一方、同様の条件で7をメシル化したところ、中間体のメシル体(9)がほぼ定量的に単離できたが、9をさらにトリエチルアミンで処理してもこれ以上反応が進行しない。そこで強塩基のDBUを用いて脱離を行ったと

ころ、短時間で目的の5が得られた⁴⁹⁾。この際、スレオニン残基のメシル誘導体の脱離では、後述する不飽和ヒダントイン誘導体(10)が生成し、5は比較的低収率であった。しかし、セリン残基のメシル誘導体について同様の脱離を行うと、10も混生するが、大部分が5という興味ある結果が得られた⁵⁰⁾。

化合物6および7の脱離にははじめからDBUやナトリウムエトキシドを用いると、いずれからも5や9とは異なる生成物が得られる。また、単離した9や5をDBUと長時間処理して得られる化合物が、6や7から得られたものと全く一致したことから、大川ら^{51,52)}も報告しているヒダントイン誘導体(10)であることがわかった⁵³⁾。

2.4. DHPの幾何異性体の合成 今までに得られた3,4および5は、用いた1および2が(Z)-配置をとっているものではすべて(Z)-幾何異性体である。ところがβ-脱離によるDHA残基の幾何配置は容易には決定できないと考え、対応する異性体の合成を行った。

梅沢らの方法⁵⁴⁾によって得た、3-アロクロロ-2-アミノブタン酸エステルと1とを縮合して、相当するΔ^{1,2}-デヒドロジペプチド(11)を合成した。これに塩化メチレン中トリエチルアミンを作用させると脱塩化水素して、生成物を高収率で与える。このものは先に6および7か

ら得られた5とは異なり、その明らかな分光学上の相異、特にオレフィン、γ-アルキルおよびメチレンプロトンの化学シフトの差異から、5の幾何異性体、Δ^{1,2}-(Z,E)-デヒドロジペプチド(12)であると決定された⁵⁵⁾。ここで初めてデヒドロジペプチドの幾何異性体の合成に成功し、NMRによる簡単な同定法も確立された^{56,57)}。

あるいはDBUと短時間処理しても収率よく得られ、その際異性化は起らない。ところが、13をトリエチルアミンと長時間処理すると、異性化して対応する10に変換する。しかし、今までのところ、(Z)-体から(E)-体への異性化については成功していない。

次に、12から13への反応と、13から10への異性化とを反応時間および塩基濃度を種々変えて検討した結果、強塩基が高濃度である条件ほど、12から10への反応速度が早くなることがわかった。

これまで得られた、3および4の位置-幾何異性体間、5および12の幾何異性体間、さらに三級エナミンである10および13間、また、一、二、および三級エナミン間の分光学上の相違と同定法を明確にすることができ、特にそれらのNMRスペクトルからはさらに多くの情報

が得られている⁵⁸⁾。

2.5. その他の脱離による合成 脱離法による DHA の合成, α -N-ヒドロキシルおよび α -アルコキシアミノ酸誘導体からも得られることはすでに報告した⁴⁸⁾。しかし, 上記異常アミノ酸を残基とするジペプチドの合成に関しては未だ報告はなく, 著者らの 1,3-転位反応⁵⁹⁾を利用して, α -アルコキシ- α -アミノ酸を得⁶⁰⁾, これとアミ

ノ酸とをカップリングさせ新規ペプチド (14, 15) を収率よく得た⁶¹⁾。次いで 14 および 15 の脱離反応を試みた。 α -アルコキシ基の脱離には酸性条件が効果的であるので⁴⁸⁾, 15 をトリフルオロ酢酸などで処理したが目的の 4¹-デヒドロジペプチドは得られず, 反応がさらに進行して N-アルキルエタンジオイル α -アミノ酸エステル (16) が定量的に得られた。この結果から, 脱離と同時に加水分解されたものと考えられる。

次に, N,O-ジアセチルヒドロキシルアミノ酸⁴⁷⁾とアミノ酸とから相当するジペプチド (17) を得, これを DBU と処理したが, 目的の 3 の収率は低く, 大部分は単に脱アセチル化した N-ヒドロキシルジペプチド (18) であった⁶²⁾。

一方, α -ヒドロキシル- α -アミノ酸をアミン成分としたジペプチド (19) を合成し, この N 位水酸基をアセチル化したのち, DBU で処理すると高収率で 4 が得られ,

この種のペプチド合成には有用な方法である⁶²⁾。

2.6. その他の新規合成法 α -アジドオレフィン酸エステル^{26, 63)} に亜リン酸トリエチルを反応させると, 相当するトリエトキシホスフィノ体 (21) が定量的に得られる。このものは分子内 Arbuzov 反応して, ジエチルホスフィニル-DHA を生成することはすでに報告した⁴²⁾。この 21 に塩化アセチルを反応させると, アセチル化後アミド結合が形成されることがわかった。そこで, 21 に塩化フタルアミノ酸を反応させたと, 予期した通りペプチド形成 (22) と分子内 Arbuzov 反応して, 4²-デヒドロジペプチド (23) を高収率で与えた⁶⁴⁾。さらに, 23 を HBr-酢酸で脱ジエチルホスフィニル化し

(20)

て4を得た。この結果、ホスフィニル基もアミドの有用な保護基として使用できることがわかった⁶²⁾。

その他、アミノ酸と塩化ジクロアセチルとからジクロアセチルアミノ酸(24)を合成し、これを相当する

(21)

アズラクトン(25)とし、つづいて閉環してクロアセチル-DHA(26)を高収率で得た⁶⁵⁾。これにアンモニアを作用させると、遊離の Δ^2 -デヒドロジペプチド(27)が得られる。さらに、26や27は α -ケト酸に酸触媒の存在でクロアセトニトリルやアミドを縮合させとも得られることがわかった^{38,66)}。

以上、簡単に述べた合成法を応用、組み合わせて新しいDHPの合成が可能であることを示した⁶⁷⁾。

3. デヒドロオリゴペプチドの合成

DHPの合成にはラセミ化のほかに、幾何異性化^{9,68)}、イミノ化⁶⁹⁻⁷¹⁾、さらにアジリノ化⁷²⁾などの起こることが考えられる。これらの問題をいかに規制し、選択的に合成するかが重要になってくる。そのためにも多種多様なDHPを合成し、それらの物理的、化学的データを蓄積して、DHPの化学に役立てる必要があろう。

3.1. フラグメント縮合法による合成 ここでは多様な組み合わせによるデヒドロトリペプチドの合成を行い、DHA残基の任意の場所への導入によって、DHPの位置および幾何異性体の選択的合成に初めて成功した⁷³⁾。

化合物2とジペプチドエステルとを常法により反応させ、高収率で Δ^1 -デヒドロトリペプチド(29)を得た⁷³⁾。

(23)

同様に2と4とから、 $\Delta^{1,3}$ -デヒドロトリペプチド(30)を得ることができた。化合物30は3と1とからも得られるが、収率は低い⁷⁰⁾。

以上の結果, より不飽和な DHP の合成の可能性が示されたことになる。 β -脱離法を併用すればさらにその可能性が高まるであろう。

常法により, 2 とスレオニン含有ジペプチドからの生成物 (31) のメシル化後, 単離することなくトリエチルアミンで処理すると, 高収率で 30 が得られた。2, 3 の β -脱離同様, (L)-エリスロスレオニン残基を含むと (Z)-配置をとる。一方, 3-アロクロロ-2-アミノブタン酸を含むペプチド (32) も高収率で得られ, 同様の処理で C 端残基が (E)-配置をとっているものを得た。結局, 前者は $\Delta^{1,3}$ -(Z, L, Z)-デヒドロトリペプチドであり, 後者はその (Z, L, E)-体であると決定できた⁷⁴⁾。

上の脱離で DBU を用いると, ヒダントイン誘導体 (33) が得られる。この時, (Z, L, E)-体からの C 端残基は異性化し, いずれからも同じ幾何配置の生成物が得

られることがわかった⁷⁴⁾。

3.2. Δ NCA の合成とその反応性 アミノ酸化学で NCA がポリアミノ酸の原料として重要であるのはその重合し易さに由来している。したがって, NCA を用いて任意のオリゴペプチドを合成する研究は上の理由からほとんど報告されていない⁷⁵⁾。

Δ NCA (34) については, Cbz-デヒドロアラニンより得る一例が報告されているに過ぎない⁷⁶⁾。著者らはすでに 34 の原料である Cbz-DHA (1) の合成の一般化に成功している^{30, 40, 77)}。化合物 1 を塩化アセチルを溶媒として, 塩化チオニルと処理すると, 34 が定量的に得られる⁷⁸⁾。

化合物 34 は NCA に比べてかなり異った性質を有している。NCA が湿気で急速に分解するのに, 34 は極めて安定である。また, アシル体では単離できないのに, アセチル- Δ NCA (35) は多少不安定ながら単離できる。さらに, 34 および 35 と塩基触媒で水, アルコールと反応し, 34 とアルコールとからは 1 が得られ, その新規合成法になり得ることがわかった⁷⁸⁾。さらに, NCA

はアミンを重合開始剤として開環縮重合するのに、**34**ではただ α -ケト酸アミドのみを与える⁷⁹⁾。また、アミノ酸との反応でもペプチド形成反応が起ることが認められた。

3.3. Δ NCA を Synthon とする合成 化合物 **35** をアミノ酸エステルと反応させると、短時間で**3**を定量的に与える⁸⁰⁾。さらに、**35**とジペプチドエステルある

いは**4**とでもペプチド化し、目的の**29**と**30**を高収率で与える。何らかカップリング試薬を用いずに、室温1時間以内で反応が完結することは、この種のペプチド形成反応としては画期的な意義を持つと思われる⁸⁰⁾。

この結果は従来の縮合法と比較しても格段の有用性をもち、またラセミ化率を比較してもアジド法に次いでいる。しかし、反応条件や収率などを比べると最も優れた

Table 3 The yields and Young test of Ac- Δ^1 -dehydrodipeptides by various coupling methods.

Method	Yield (%)	e. e. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (c=0.2)*
Azide	38	100.0	-36.5°
Δ NCA	95	99.0	-35.8°
WSCl-HOBt	66	97.4	-34.6°
MA	53	97.1	-34.4°
Azlactone	75	96.6	-34.0°
WSCl	43	96.4	-33.9°

* Recorded in MeOH.

方法であることがわかる⁸¹⁾。(表3)

次に、**34**を塩化フタルアミノ酸でアシル化(**36**)し、ついでアミノ酸エステルとのカップリングを段階的に行った。この場合も反応溶液にアミノ酸エステルを加えるだけで反応は完結する。生成物は Δ^2 -デヒドロトリペプチド(**37**)で新しい位置異性体であり、高収率で得られる⁸⁰⁾。

3.4. Δ NCA 法の応用 Δ NCA を用いるペプチド合成法を Δ NCA法と呼び、さらに多方面への展開と一般化を行った。

現在までDHA残基のN端保護基として、ただ一つアミンで除去できるTfa基が優れており⁴⁾、したがって

この導入が可能かどうか検討した⁸¹⁾。ΔNCA (34) と無水トリフルオロ酢酸の溶液に、ピリジンを加え、これにアミノ酸エステルを加えるだけで *N*-Tfa の 3 が高収率で得られる⁸²⁾。

さらに、Cbz や Boc 保護アミノ酸と 34 との反応でも DCC 存在下でピリジンを加えるだけで 4 が収率よく得られる⁸²⁾。

以上いずれの反応も one-pot で完結させられる優れた経済性を有している。同様にアミン成分にアミノ酸エステルを用いても、1, 34 との三者間で段階的に反応し、予想通り *X*-Δ²-デヒドロトリペプチド (37) を収率よく与える⁸³⁾。

上の結果を 34 と *N*, *C*-両成分のオリゴペプチドあるいはデヒドロオリゴペプチドとのフラグメント縮合にそのまま応用できるかどうか検討し、反応の多面性をさらに高めるのに成功した^{82, 83)}。

まず、34 に保護アミノ酸とジペプチドエステルを反応させても、Δ²-デヒドロテトラペプチド (38) が収率よく得られる。この反応で 4 を用いても Δ^{2,4}-デヒドロテトラペプチド (39) を高収率で与えることがわかった^{82, 83)}。

結局、反応の容易さ、DHA とアミノ酸残基との組み合わせの多様さなどから、著者らが開発した ΔNCA 法は極めて優れた DHP の合成法であると言える。さらに、通常、ペプチド形成反応には側鎖官能基の保護が必要だが、この ΔNCA 法ではかなりの反応例でその必要のないことがわかった⁷⁸⁻⁸⁴⁾。

結論として、34 は DHP 合成の重要な構造ブロック、あるいは不斉合成のプロキラルシントンとして、容易かつ多面的に応用できることがわかった。現在、Berninamycin²⁵⁾ の他に Antrimycin 類^{85, 86)} の合成研究、さ

らにポリデヒドロアミノ酸の合成を目的にした 34 の重縮合反応も合わせて検討していることを付言しておく。

4. おわりに

二十余年にわたって DHA や DHP の合成法を多角的に検討してきたが、この間この分野の研究はほとんど注目されなかった。天然ペプチドに DHA 残基を含有するもの、あるいはそれを前駆体としていと考えられる、複素環ペプチド抗生物質⁸⁷⁾ が多数発見されるに及んで、合成化学的興味を⁸⁸⁾、さらにそれらが特異な生理活性を有することから、他の分野の研究者の興味をも引くようになった。生理的アミノ酸に拮抗する異常アミノ酸、(D)-アミノ酸や DHA を組み込んだペプチド類などは、これがペプチド分解酵素を抑制する性質を発現するとの期待を抱かせる。特に、近年興味と研究の対象になってきた脳内神経ペプチドの研究が多く、成果を上げているが、血液内での分解酵素による阻害の機作すら解明されていない。このような現状で、分解酵素に抵抗する特異な活性基質として、天然物に類似する DHP が利用できるかも知れない。

本稿では、当然この中に入れられてもよい環外不飽和

環状ペプチドについては割愛した。これら合成された光学および幾何異性体、さらにアナログなどを含めるとぼう大な数になり、これだけで優に一稿をなすので他日に期したい。

今後、環状デヒドロペプチドも含めて、DHA および DHP の化学が従来のアミノ酸、ペプチドの化学の中に 1 つの特殊なジャンルを形成するかも知れない。今、ある種の満足感と共に、将来さらに高酸化高分子 DHP を合成し、その溶液物性や構造活性相関に大いなる関心を向けてゆきたい。

最後に、長い間の共同研究者でもあり、御指導もいただいた東京工業大学吉村寿次教授ならびに神奈川大学の共同研究者の方々に深く感謝致します。

(昭和 58 年 7 月 28 日受理)

文 献

- 1) M. Bergmann, F. Stern, C. Wette, *Ann.*, **449**, 277 (1926)
- 2) J. P. Greenstein, M. Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", p. 823 (1961), John Wiley & Sons, Inc.
- 3) E. G. Breitholle, C. H. Stammer, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2381
- 4) E. G. Breitholle, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **41**, 1344 (1976)
- 5) I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1123 (1963)
- 6) Y. Nakagawa, T. Tsuno, K. Nakajima, I. Iwai, H. Kawai, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 1162 (1972)
- 7) U. Schmidt, A. Perco, E. Ohler, *Chem. Ber.*, **107**, 2816 (1974)
- 8) S. Lee, H. Aoyagi, Y. Shimohigashi, M. Izumiya, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 843
- 9) A. Srinivasan, R. W. Stephenson, R. K. Olsen, *J. Org. Chem.*, **42**, 2256 (1977)
- 10) E. Schnabel, J. Stoltefuss, H. A. Offe, E. Klauke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **743**, 57 (1971)
- 11) H. Ako, C. A. Ryan, R. J. Foster, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1639 (1972)
- 12) H. Ogura, O. Sato, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 4817
- 13) R. Andruszkiewicz, A. Czerurnski, *Synthesis*, **1982**, 968
- 14) D. H. Rich, J. P. Tam, P. Methiapparanam, J. A. Grant, C. Mokuni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 897
- 15) D. H. Rich, P. Methiapparanam, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4037
- 16) D. H. Rich, J. P. Tam, *ibid.* **1975**, 211 ; **1977**, 749
- 17) M. Sokolovsky, T. Sadel, A. Patchomik, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1212 (1964)
- 18) E. Ohler, U. Schmidt, *Chem. Ber.*, **110**, 921 (1977)
- 19) T. Teshima, S. Nomoto, T. Wakamiya, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2343
- 20) S. Nomoto, A. Sano, T. Shiba, *ibid.*, **1979**, 521
- 21) K. Okawa, K. Nakajima, T. Tanaka, M. Neta, *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **55**, 174 (1982)
- 22) C. H. Stammer, E. G. Breitholle, "Peptide Chemistry, Structure, Biology", R. Walter, J. Meienhofer, ed., p. 357 (1975); *Ann. Arbor, Sci. Pub.*
- 23) H. Poisel, *Chem. Ber.*, **110**, 942 (1977); **110**, 948 (1977)
- 24) M. Kakimoto, M. Kai, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1982**, 527
- 25) J. M. Liesch, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1645 (1977)
- 26) K. Morimoto, N. Shimada, H. Naganawa, T. Takita, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **34**, 1615 (1981)
- 27) 下東康幸, 泉屋信夫, 有合化, **36**, 1023 (1978)
- 28) C. H. Stammer, "Chemistry and Biochemistry of Amino Acid, Peptide and Proteins", **6**, 34 (1981)
- 29) U. Schmidt, J. Hausler, E. Ohler, H. Poisel, *Fortschritte Chem. Org. Naturst.*, **37**, 300 (1979)
- 30) 辛 重基, 有合化, **37**, 830 (1979)
- 31) U. Schmidt, E. Ohler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 294 (1976); **16**, 327 (1977)
- 32) C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3219 (1970)
- 33) C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, *J. Org. Chem.*, **32**, 1860 (1967)
- 34) S. Tatsuoka, M. Murakami, T. Tamura, 薬学誌, **70**, 230 (1950)
- 35) T. Moriya, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Synthesis*, **1981**, 915
- 36a) C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *Chem. Lett.*, **1976**, 1095
- b) C. Shin, Y. Yonezawa, K. Unoki, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1657 (1979)
- 37) M. Kakimoto, M. Kai, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1982**, 525
- 38) C. Shin, M. Fujii, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2499
- 39) C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *ibid.*, **1979**, 1049
- 40) Y. Yonezawa, C. Shin, Y. Ono, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2905 (1980)
- 41) C. Shin, Y. Yonezawa, K. Unoki, Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1049

- 42) C. Shin, Y. Yonezawa, K. Watanabe, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3811 (1981)
- 43) C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4085
- 44) R. S. Lott, U. S. Chauhan, C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 495
- 45) S. W. King, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **46**, 4780 (1981)
- 46) H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.*, **108**, 2547 (1975)
- 47) C. Shin, K. Nanjo, E. Ando, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 3109 (1974)
- 48) 辛 重基, 佐藤芳昭, 杉崎邦次, 南条勝美, 吉村寿次, 日化第33秋季年会要旨集, Vol. II, p. 910 (1975)
- 49) C. Shin, Y. Yonezawa, M. Takahashi, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1132 (1981)
- 50) 辛 重基, 米沢養躬, 吉村寿次, 第37回有機合成化学総合研究発表講演会, 要旨集, p. 87 (1980)
- 51) K. Nakajima, H. Kawai, M. Takai, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 917 (1977); **55**, 3232 (1982)
- 52) R. D. Campbell, F. E. Behr, *J. Org. Chem.*, **38**, 1183 (1973)
- 53) 辛 重基, 米沢養躬, 小越恵次, 大塚 明, 吉村寿次, 日化第42秋季年会要旨集, 2 I 20, p. 451 (1980)
- 54) M. Kinoshita, S. Umezawa, 日化誌, **72**, 382 (1951)
- 55) 辛 重基, 米沢養躬, 山田豊文, 平野幸一, 吉村寿次, 日化第43春季年会要旨集, 1 G 16, p. 800 (1981)
- 56) A. Srinivasan, K. D. Richards, R. K. Olsen, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 891
- 57) C. Shin, M. Hayakawa, T. Suzuki, A. Ohtsuka, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 550 (1978)
- 58) C. Shin, Y. Yonezawa, T. Yamada, J. Yoshimura, *ibid.*, **55**, 2147 (1982)
- 59) C. Shin, K. Nanjo, T. Nishino, Y. Sato, J. Yoshimura, *ibid.*, **48**, 2492 (1975)
- 60) C. Shin, Y. Sato, J. Yoshimura, *ibid.*, **49**, 1909 (1976)
- 61) 辛 重基, 大松久雄, 和田人司, 仁科行康, 吉村寿次, 日化第43春季年会要旨集, 1 G 17, p. 800 (1981)
- 62) Unpublished data
- 63) C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *Chem. Lett.*, **1976**, 1063
- 64) Y. Yonezawa, C. Shin, M. Kiyohara, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3851
- 65) C. Shin, Y. Chigira, M. Masaki, M. Ohta, *ibid.*, **1967**, 4601
- 66) C. Shin, Y. Chigira, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 191 (1969)
- 67) 辛 重基, 東京工業大学博士論文 (1968)
- 68) P. H. Rich, P. Bhatnager, P. Methiapparanam, T. A. Grant, J. P. Tam, *J. Org. Chem.*, **43**, 296 (1978)
- 69) M. Masaki, C. Shin, H. Kurita, M. Ohta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1447
- 70) C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1657 (1971)
- 71) C. Shin, H. Ando, J. Yoshimura, *ibid.*, **44**, 474 (1971)
- 72) K. Okawa, K. Nakajima, T. Tanaka, Y. Kawana, *Chem. Lett.*, **1975**, 591
- 73) 辛 重基, 米沢養躬, 山田豊文, 吉村寿次, 日化第44秋季年会要旨集, 3 D 15, p. 349 (1981)
- 74) 山田豊文, 神奈川大学修士論文 (1983)
- 75) M. Oya, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2705 (1981)
- 76) S. Sakakibara, *ibid.*, **32**, 814 (1959)
- 77) C. Shin, K. Watanabe, H. Ohmatsu, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4535
- 78) C. Shin, Y. Yonezawa, J. Yoshimura, *Chem. Lett.*, **1981**, 1635
- 79) 辛 重基, 米沢養躬, 山田豊文, 吉村寿次, 日化第46秋季年会要旨集, 3 N 20, p. 706 (1982)
- 80) Y. Yonezawa, T. Yamada, C. Shin, *Chem. Lett.*, **1982**, 1567
- 81) 辛 重基, 山田豊文, 高岡尚美, 中島義春, 吉村寿次, 日化第47春季年会要旨集, 4 H 13, p. 1165 (1983)
- 82) C. Shin, T. Yamada, Y. Yonezawa, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2175 (1983)
- 83) 辛 重基, 米沢養躬, 山田豊文, 中野俊隆, 稲川稔, 吉村寿次, 日化第47春季年会要旨集, 4 H 14, p. 1165 (1983)
- 84) 辛 重基, 米沢養躬, 第43回有機合成化学総合研究発表講演会 (生物活性を目的とする化合物の合成), 要旨集, p. 86 (1983)
- 85) N. Shimada, K. Morimoto, H. Naganawa, T. Takita, M. Hamada, K. Maeda, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiotics*, **1981**, 1613
- 86) T. Takeuchi, H. Inuma, S. Kunimoto, T. Masuda, M. Ishizuka, M. Takeuchi, M. Hamada, H. Naganawa, S. Kondo, H. Umezawa, *ibid.*, **1981**, 1619
- 87) B. W. Bycroft, *Nature*, **224**, 595 (1969)
- 88) H. Umezawa, T. Takita, T. Shiba, "Bioactive Peptides Produced by Microorganisms", Kodansha, Tokyo (1978)