シクロプロパンアミノ酸の合成と立体制約因子としての生理活性ペプチドへの導入

児 玉 浩 明*・下 東 康 幸**

Synthesis of Cyclopropane Amino Acids and Their Incorporation into Bioactive Peptides as Conformational Constraint

Hiroaki KODAMA* and Yasuyuki SHIMOHIGASHI**

Cyclopropane amino acids are the amino acid derivatives which contain the cyclopropane ring in their side chain. Various cyclopropane amino acids were isolated from many different natural sources. Along with many efforts to synthesize these natural compounds, studies on the structure-activity relationships of bioactive peptides have highlighted the usefulness of cyclopropane amino acids. Incorporation of cyclopropane amino acids has been achieved for some neuropeptides, hormones, and enzyme inhibitors and these sterically rigid cyclopropane amino acids were found to be a key constituent not only as conformational constraint but also as a structural element to avoid enzymatic degradations. Several distinct success stories have prompted organic chemists to challenge the asymmetric synthesis of optically active cyclopropane amino acids in these years.

Key words : Cyclopropane amino acids; Amino acids; Asymmetric synthesis; Bioactive peptides; Enkephalin; Enzyme inhibitors.

1. はじめに

シクロプロパンアミノ酸。あまり馴染みのないこのアミノ酸が注目されている。シクロプロパンアミノ酸は、 α -アミノ酸 $\text{NH}_2\text{-CH(R)-COOH}$ の側鎖 R にシクロプロパン環を持つアミノ酸の総称で、2,3 位(あるいは α, β 位)に環が存在するときの一般構造式は 1 で示される。

置換基 R が水素原子 H のアミノ酸は Acc(1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸)と略称され、植物の生長に重要

なホルモン・エチレンの前駆体としてよく知られている。Acc はアミノ酸のメチオニンから生成されるが、この生成系は植物のほとんどの組織に存在し、茎の成長や発芽促進などのためにエチレンに変換される。シクロプロパン環が α 炭素から遠隔の位置に存在するアミノ酸もある。例えば、ハイボグリシンと呼ばれるシクロプロパンアミノ酸は 4,5 位にシクロプロパン環を持つ。ところが、これは熱帯地方に産する果物に含まれ、きわめて有毒で、人命さえ奪う風土病の原因物質である。このように、シクロプロパンアミノ酸がホルモンの前駆体になったり、毒性を示したりする原因はいずれもシクロプロパン環の化学的特性に由来する。3 員環の著しく歪んだ構造のために、炭素-炭素結合に高い p 性が生じ、軌道が重なり、電子は非局在化している。シクロプロパンアミノ酸は、不飽和結合性で反応性のある置換基を側鎖に持っていることになる。

シクロプロパンアミノ酸が注目されるのには、もう 1 つの理由がある。すなわち、3 員環の環状構造から生まれる立体配置異性、しかもそれぞれの異性構造がきわめて堅固(リジッド)であるという、立体構造特性への関心

* 佐賀大学理工学部化学学科 ()

** 九州大学理学部化学科生物化学研究室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Saga University, ()

** Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyushu University ()

である。シクロプロパンアミノ酸をペプチドに組み込むと、このリジッドな部分を核としてペプチド全体も堅い構造となる。ペプチド構造のこのような立体的な制約は、生理活性ペプチドについて生化学的受容体(レセプター、酵素、抗体など)にぴったり適合するコンホメーションを誘導し、特定の応答を強固にすることが期待される。実際、最近になって成功例が報告され始めた。

このようにシクロプロパンアミノ酸はそのユニークな化学反応特性と立体構造特性から、通常のアミノ酸とは全く異なる。そして、アミノ酸自体あるいはペプチドに組み込んだ形にして、生理活性発現の場で解析する、きわめて興味ある対象となってきた。さらにこれと相まって、シクロプロパンアミノ酸の光学異性体の不斉合成が有機合成化学者の新しいターゲットとして注目されるようになってきた。本稿では、こうしたシクロプロパンアミノ酸の化学を紹介する。Accについては最近の Alami らの総説¹⁾やいくつかの解説²⁾があるが、シクロプロパンアミノ酸全般に関しては筆者らの恩師である米国・Stammer 教授の簡単な総説³⁾が唯一のものである。

2. 天然シクロプロパンアミノ酸

2.1. シクロプロパンアミノ酸の命名

天然より単離・構造決定されたシクロプロパンアミノ酸は、例えば Acc のようにそれぞれ固有の名前で呼ばれている。一方、Stammer は「シクロプロパン環を持つアミノ酸」の構造的特徴を重視してシクロプロパンアミノ酸と総称し、タンパク質構成アミノ酸を母体にして「シクロプロピル」を冠して表現した⁴⁾。これによると Acc はアラニンの 2,3-(あるいは α, β -)シクロプロピル誘導体なので、シクロプロピルアラニンとなる。表記は逆三角形を付して ∇ Ala とし、2,3 位に二重結合を持つデヒドロアラニンの Δ Ala と対照させた。このように考えると、 β 位炭素を持たないグリシンを除いて他のすべてのアミノ酸にシクロプロパン誘導体が存在する。しかしながら、 ∇ Ala の Acc 以外に天然物として単離されたものは現在までない。ただし、イソロイシン(Ile)のシクロプロピル誘導体 ∇ Ile は単離されていないが、Ile から生合成的に誘導されたシクロプロピル誘導体は後述するようにコロナミン酸(3)と呼ばれるものが単離されている⁵⁾。

ところで、1988 年になって「2,3 位炭素がメチレン基で橋かけされた」ことを重視して、2,3-methano(メタノ)と表現することが推奨された⁶⁾。これによると、 ∇ Ala は 2,3-メタノアラニンとなる。しかし、アミノ酸がシクロプロパン環を持つ特徴は前者の命名法がより明確で

ある。炭素原子の番号付けに関して、カルボキシル炭素を 1 位とするものと、シクロプロパン環を骨格にして番号を付す場合がある。ここでは基本的に前者の方法に従い、後者の方法が慣例となっているものについては両者を記すことにした。

2.2. 2,3-シクロプロパンアミノ酸

天然から単離された 2,3-シクロプロパンアミノ酸 4 種の構造を下に示す。

Acc(2)は、最も簡単なシクロプロパンアミノ酸である。1957 年、Burroughs は洋なしの発酵飲料ペリー 120 l から 254 mg の未知アミノ酸を単離し、その構造を 2-アミノ-2,3-メタノプロパン酸(1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸)と決定した⁷⁾。洋なしのジュースにはごく少量しか存在しないことから、Acc 生成には発酵が関連していると考えられた。植物における Acc の機能についてはその後詳細に研究され、Acc の酵素分解によりエチレンが生成すること⁸⁾、エチレンがホルモンとして生長と分化に重要な働きをしていることが明らかとなった⁹⁾。

Acc の化学合成は、実は Acc が発見される 25 年も以前に Ingold らにより報告されていた¹⁰⁾。マロン酸ジエチルエステルにジブロモエタンを反応させてシクロプロパン化し、ヒダントインを経由して Acc を得た(スキーム 1(i))。ところで、Ingold らは Acc の合成を目的としていた訳ではない。ヒダントインの効率的合成と安定性への置換基効果を検討する過程で、シクロプロピルヒダントインの加水分解産物として Acc を得たのであった。Acc 発見後は、エチレン生合成過程の解明のため、あるいは有機合成化学的な興味から多くの合成法が報告された(約 20 報)。これらは、3 つに大別される。①マロン酸誘導体にジハロゲン化エタンを反応させてシクロプロパン環を形成させる Ingold らの方法の改良法¹¹⁾、②二重結合を持つデヒドロアラニン誘導体のジアゾメタンによる付加環化反応¹²⁾(スキーム 1(ii))、③アミノ酸側鎖に $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ の形で脱離基 X を導入し、脱離と同時にシクロプロパン化するという Acc 生合成の応用反応¹³⁾(スキーム 1(iii))。③の方法で脱離基としては図に示したジメチルスルフィド基のほか、トリメチルアンモニウ

Scheme 1

ム基等が有効である¹⁴⁾。現在 Acc は市販されており、容易に入手することができる。

コロナミン酸(3)は、2-アミノ-2,3-メタノペンタン酸(2-エチル-1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸)の呼び名であり、緑膿菌が産する植物毒コロナチン(6)の構成アミノ酸である⁵⁾。コロナチンはコロナフェニン酸とコロナミン酸がアミド結合したもので、大豆やライ麦

6

の葉緑素生成を阻害し、白化症を起こす。コロナミン酸の絶対配置は(2*S*, 3*S*)である¹⁵⁾。白石らはコロナチンのコロナミン酸をイソロイシンで置換しても、じゃがいもの細胞肥大化で同程度の活性を示すことから、シクロプロパン環が生理活性に必ずしも必須でないと報告している¹⁶⁾。コロナミン酸はイソロイシンから生合成される¹⁷⁾。ただし、前述のようにイソロイシンの2,3-メタノ誘導体はなく、β位メチル基がα位に橋かけした形になっている。シクロプロパン環に結合したエチル基がメチル基に代わった(2*S*, 3*S*)-ノルコロナミン酸(4)を含むコロナチン誘導体も見いだされた¹⁸⁾。最初の化学合成¹⁹⁾は前述の①の方法によるが、ジアゾメタンによる付加環化によるアロ体の合成と光学分割も報告されている²⁰⁾。また、不斉合成により低収率ながら光学的に純粋なものが得られている²¹⁾。

カルノサジン(5)の構造は、2-アミノ-4-グアニジノ-2,3-メタノブタン酸(2-グアニジノ-1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸)であり、若宮らにより海洋産紅藻の一種ニクムカデから単離・構造決定された²²⁾。これについては生合成経路や生理活性はまだ明らかにされていない。カルノサジンの化学合成も若宮らにより報告された²³⁾。

2.3. 3,4-シクロプロパンアミノ酸

3,4-シクロプロピルグルタミン酸(7)は、2種類の植物から単離された²⁴⁾。これらは絶対配置が異なり、(2*S*, 3*S*, 4*R*)と(2*S*, 3*S*, 4*S*)であった。異性体8は別種から発見された²⁵⁾が、いずれも生物活性は不明である。ところで、ヒトの脳内ではグルタミン酸が情報伝達物質として興奮性刺激の伝達に重要な働きをしている。グルタミン酸の受容体に対して(2*S*, 3*S*, 4*S*)異性体が強く結合し、作用機構解明の分子ツールとして期待されている²⁶⁾。化学合成の第1報はジャマイカのLandorらによって報告された²⁷⁾。4,4-ジエトキシ-2-ブテノールを出発原料に、ヨウ化トリメチルスルホニウム/NaHでシクロプロパン化し、以後アミノ酸に誘導した。山野井と大船は(2*S*)-2-アミノ-3-ブテノールから分子間および分子内シクロプロパン化により4つの光学異性体の合成を達成した²⁸⁾。

強い抗ガン作用を持つ抗生物質プレオマイシンと同等

の活性を有する類縁化合物クレオマイシンが単離されたが、構成アミノ酸として3,4-シクロプロピルトレオン(9)が含まれ、クレオニンと命名された²⁹⁾。絶対配置は2*S*と推定されているが、3位については不明である。シクロプロパンシアノヒドリンを原料にしてアミノ酸へ変換する合成法が報告されている³⁰⁾。

3,4-シクロプロピルプロリン(10)はトチノキの実から単離された²⁴⁾が、これは3,4-シクロプロピルグルタミン酸(7)の生合成前駆体であることが判明した。絶対配置は(2*S*, 3*R*, 4*S*)である³¹⁾。合成は(2*S*)-3,4-デヒドロプロリンのジアゾメタン処理により実施された³¹⁾。

2.4. 4,5-シクロプロパンアミノ酸

4,5-シクロプロパンアミノ酸としてハイボグリシンが知られている。ジャマイカで産するクリ科の果実は食用に供されるが、未熟なうちに食べると、激しい嘔吐、けいれん、意識障害などの重篤な症状をきたし、24時間以内に死亡する。この風土病(ジャマイカ嘔吐症)の原因がハイボグリシン A(2-アミノ-4,5-メタノヘキセ-5-ン酸) 11 であることが1954年に突き止められた³²⁾。また、グルタミン酸の結合したハイボグリシン B(12)も単離された。ハイボグリシンの呼び名は通常 A の方をさし、

その他の植物果実にも存在する。ハイボグリシンは血糖異常低下の強力な活性を持ち、強い肝臓障害をもたらす。Black と Landor は1-ブromo-2,3-ブタジエンをマロン酸ジエステルに反応させ、シクロプロパン化させる方法で化学合成に成功した³³⁾。絶対配置は(2*S*, 4*S*)である。最近になって、Baldwin らは不斉合成に成功した³⁴⁾。

3. シクロプロパンアミノ酸の立体化学

3.1. 立体構造異性

2,3-シクロプロパンアミノ酸は、シクロプロパン環について立体配置異性が存在する。置換基 R と NH₂ 基が同じ方向にある *Z* 型(13)、反対方向にある *E* 型(14)が

ある。 $\nabla^Z\text{Phe}$, $\nabla^E\text{Phe}$ のように表記する。また、2,3位が不斉であるとき、*Z*, *E* 型それぞれに光学異性体が存在する。2位の *R*, *S* 配置はどちらかに一義的に決まるが、3位については置換基 R の種類によって表示が異なるので注意する必要がある。いずれにせよ、シクロプロパンアミノ酸には通常 4 つの光学異性体が存在する。

3.2. 立体構造解析

シクロプロパンアミノ酸の立体構造を解析する分光学的研究が報告されている。X 線結晶解析による絶対配置の決定、NMR による *Z/E* 型の決定、CD による *R/S* 異性の決定などが試みられている。しかし、NMR, CD ではスペクトロメトリー法として確立した測定法は現在のところほとんどない。

(a) X 線結晶解析

シクロプロパンアミノ酸の X 線結晶解析は、単離した天然物や不斉合成あるいは光学分割して得た化合物の絶対配置の決定や確認に欠かせない。このような報告は数多いが、ここではコンホメーションに関連した研究を紹介する。Stammer らは一連の Acc 誘導体の構造を解析した³⁵⁾。Cbz-Acc と Cbz-Acc-OCH₃ を比較すると、ねじれ角(torsion angle) $\phi(\text{Ca-NH})$ は約 -70° でほぼ等しいのに対して、 $\Psi(\text{Ca-CO})$ は前者が $+166^\circ$ 、後者が $+1.6^\circ$ と大きく異なっていた。このことは、エステルにして Acc がアミノ基とカルボキシル基の両方とも結合した残基の形になることで、延びた構造から fold された(折りたたまれた)構造にコンホメーション変化することを示している。残基としての Acc の場合、エネルギー計算によると $(\phi, \Psi) = (-90^\circ, +90^\circ)$ と $(+90^\circ, -90^\circ)$ が最も安定で、ついで $(+90^\circ, +90^\circ)$ と $(-90^\circ, -90^\circ)$ である。

Acc 残基は、fold されたコンホメーションで安定化すると予想されるが、実際甘味ペプチドのアスパルテムの誘導体 H-Asp-Acc-OC₃H₇ の X 線解析では、 $\phi = +78.4^\circ$, $\Psi = +0.6^\circ$ であった³⁶⁾。ただ、ここで注目されるのは Ψ 値が異常に小さくなっていることである。これは Acc のときだけでなく、シクロプロパン環に置換基を持つときも同様であり、例えば Cbz-(+)- $\nabla^E\text{Phe-Leu-OMe}$ では $\phi = +88.4^\circ$, $\Psi = +21.5^\circ$ であった³⁷⁾。ちなみに、エネルギー計算では、*E* 型において $(-90^\circ, +90^\circ)$ が最安定で、 $(+90^\circ, +90^\circ)$ がこれに次ぐ。*Z* 型では $(-90^\circ, +90^\circ)$ が最も安定である。 Ψ 値が小さい構造では、シクロプロパン環に結合したカルボニル基が環の下に押し込まれた形になっている。これは計算では見積もることのできない電子的効果(共役)に起因すると考えられている³⁷⁾。このほか、X 線解析でいくつかの構造的特徴が明らかになった。例えば、置換基がベンゼ

ン環のとき、ベンゼン環がシクロプロパン環からねじれた位置に配向し、シクロプロパン環自体が少しねじれる。また、隣接位にアミノ酸が結合してペプチドになっているとき、アミノ酸側鎖の回転角が強く影響を受けることが確認された³⁷⁾。

(b) NMR スペクトル

高分解能 NMR を使用した立体構造研究は数少ない。Zhu らは、3-メチル-Acc(MeAcc)の4つの光学異性体を含むアスパルテーム誘導体 H-Asp-MeAcc-OMe の NMR を測定した³⁸⁾。E 型の MeAcc 残基では H_b と NH 間に NOE が、Z 型では H_x と NH 間に NOE が観察され、NOE が立体配置異性を確認するのに有効なことを示した。King らは ∇ Phe 誘導体のシクロプロパン環の H_A と H_b プロトンの帰属に NOE を利用している³⁹⁾。 H_x を照射すると空間的に近い側の *gem*-プロトン(H_A あるいは H_b)に正の NOE が検出され、それぞれ E 型(15)、Z 型(16)帰属の決め手になる。 H_A と H_b の帰属は H_x の間の

結合定数の比較でも区別できる。一般に、*cis* 位のものが *trans* 位のものより大きくなる⁴⁰⁾。筆者らは ∇ Phe を導入したキモトリプシン阻害剤で、結合定数と NOE 法により E 型配置を確認した⁴¹⁾。

(c) CD スペクトル

CD スペクトルの利用は補助的な考察にとどまっている。E 型の H- ∇ Phe-OH の CD では、214 nm に正のコットン効果を示すものが 2 S 体、負のものが 2 R 体であり⁴²⁾、これは X 線解析から確認された³⁷⁾。しかし、Z 型の場合 214 nm に明確なコットン効果がなく⁴³⁾、一般性に欠けた。一方、 ∇ Phe の4つの光学活性体をそれぞれ導入したジペプチド Asp- ∇ Phe-OMe の CD が報告されている⁴⁴⁾。いずれの異性体も 225-235 nm に特徴的なスペクトルを示し、E 型では 2 R 体が 230 nm に正のコットン効果を、2 S 体は対称的な負のコットン効果を示した。しかも、Z 型でも 230 nm に正(2 R 体)、負(2 S 体)のコットン効果が観察された。このような 214 nm あるいは 230 nm でのコットン効果の正負が RS 配置の帰属に一般的に適用できるかは、さらに多くの観測例を集積する必要がある。

4. シクロプロパンアミノ酸の合成

シクロプロパンアミノ酸の合成は、歴史的に2つの流れがある。1つは、Accなどの天然物が単離・構造解析されると、これらに対する合成的チャレンジの流れである。もう1つは、1980年代初期に Stammer が始めた生理活性ペプチドへの導入とその成果に触発された、多様な非天然型シクロプロパンアミノ酸合成の流れである。特に、1985年以降合成研究は漸増の傾向が顕著であり、最近是不斉合成にも成果が見られるようになってきた。前者については既に例をあげて紹介したので、ここでは後者の流れを系統的に見てみることにする。

4.1. ラセミ体の化学合成と光学分割

シクロプロパンアミノ酸には、4つの光学異性体が存在する。合成に際して立体化学を考慮すると、2つの方法に大別される。すなわち、Z あるいは E 型の立体異性体を選択的に調製して光学分割するか、あるいは特定の光学異性体を不斉合成するか—の2つである。ペプチドに組み込んだのちに分割することもある。合成できる量的な問題から、現状ではラセミ体を合成し、光学分割する方法が主流である。

どのように合成するかの方法には3通りの考え方がある。(1)アミノ酸にシクロプロパン環を導入する方法、(2)シクロプロパン誘導体をアミノ酸に変換する方法、(3)シクロプロパン環自体から組み立てアミノ酸に変換する方法。第1の方法では、デヒドロアミノ酸⁴⁵⁾あるいはそのオキサゾロン誘導体⁴⁶⁾を出発原料にする。シクロプロパン化には2通りのやり方があり、ジアゾアルカンを作用させたのち N_2 を除去する方法とジメチルスルホキシニウムメチリドを反応させたのち脱 DMSO 化する方法である⁴⁷⁾。この第1の方法による合成の報告が最も多く、比較的容易である。第2の方法による報告はあまり多くない。Hill らは 2,2-ジクロロ-1-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸から重水素化した Acc を合成した⁴⁸⁾。

シクロプロパン環から作っていく第3の方法は、さらに大まかに3つに分けられる。①既に Acc の合成(スキーム1(i))で示したように、マロン酸誘導体などのグリシン前駆体をタンデムにジアルキル化する⁴⁹⁾、②エポキシドからシクロプロパンを誘導する方法で、スキーム2のようにエポキシドを分子内変位させるか⁴⁸⁾、Gly 前駆体にエポキシドを反応させたのち閉環させる⁵⁰⁾(スキーム3)、③ α -クロロケチミンへのシアナミド付加⁵¹⁾(スキーム4)。①法はかなり広く応用されているが、②、③法は特殊な例しか知られていない。

Scheme 2

Scheme 4

以上述べた合成法のどれが適しているかは、目的とするアミノ酸によってかなり異なるようである。例えば、▽Phe を調製するのに、同じ第 1 の方法であっても、ΔPhe にジアゾメタンを作用しては合成できず、ΔPhe のアズラクトンとジアゾメタンだとうまくいく。表 1 にタンパク性アミノ酸の 2,3-シクロプロパン誘導体の合成について、報告された方法を区別して示した。

4.2. シクロプロパンアミノ酸の不斉合成

1990 年代に入ってシクロプロパンアミノ酸の不斉合成の報告が相次いでいる。シクロプロパンアミノ酸を導入した生理活性ペプチド、特にエンケファリンでの思いがけない成果が、有機合成化学者の不斉合成への挑戦を触発している。現在までに報告された不斉合成反応は、方法的に 3 つに分類できる。

第 1 の方法は、デヒドロアミノ酸を組み込んだ光学活性なラクトンあるいはジケトピペラジンのジアゾアルカンによる立体選択的なシクロプロパン化反応である。Williams と Feglay は⁵⁶⁾、まず市販のキラルなラクトン 17 をリン酸エステル 18 に変換し、これに種々のアルデヒドを反応させて α,β-デヒドロラクトン 19 を得た(ス

Scheme 3

Table 1 Synthesis of 2,3-methanoamino acids.

amino acid	method	reference
Acc (Vala)	ΔAla + CH ₂ N ₂	12
VVal	ΔAla + (CH ₃) ₂ CHN ₂	45, 53
VLeu	ΔAla + (CH ₃) ₂ CHCHN ₂	45
VPro	ΔPro + CH ₂ N ₂	45, 54
VMet	azlactone+CH ₂ N ₂	46
VAsp	ΔAla + RO ₂ CCHN ₂	45
VGlu	ΔGlu + CH ₂ N ₂	45, 55
VZPhe	azlactone+CH ₂ N ₂	39
VFPhe	ΔAla + C ₆ H ₅ CHN ₂	52
VTyr	malonate + (CH ₃) ₃ SOI	47
VHis	azlactone + CH ₂ N ₂	46

キーム 5)。19 を立体選択的にシクロプロパン化するために、種々のカルベンとの反応を試みている。ジアゾメタン、ジメチルオキソスルホニウムメチリドでは、ジアステレオマーの混合物が得られた。[(ジエチルアミノ)フェニル]オキソスルホニウムメチリドを用いて、DMSO 中 18°C (DMSO の凝固点) でいったん凝固させたのちゆっくり融解させる方法(freeze-thaw 法)で反応させたところ、ジアステレオマーの一方だけが得られた(スキーム 5)。この方法によりコロナミン酸をはじめとする各種シクロプロパンアミノ酸が不斉合成された。ラクトン 20 からアミノ酸 21 に開環する方法は、R=フェニルのとき進行しなかったが、最近水酸化リチウム水溶液を用いて開環する改良法で克服された⁵⁷⁾。

Fernandez らは、デヒドロフェニルアラニンと L-プロリンのジケトピペラジンをジアゾメタン処理する方法で(+)-▽Phe の合成を報告している⁵⁸⁾。

第 2 の方法は、光学活性エポキシドをマロン酸ジエステルと反応させてできるシクロプロパンラクトンの双環

Scheme 5

性生成物を、アミノ酸へ変換する方法である。Burgess と Ho は、光学活性なエポキシド・グリシジルトリフレート、(S)-(+)-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]メチル]オキシラン(22)を、マロン酸ジ-*t*-ブチルエステルと反応させ、シクロプロパン環の付いた形のラクトン 23 にした(スキーム 6)⁵⁹。23 はスキーム 6 に示すように、2,3-シクロプロピルホモセリン 24 に変換された。24 はさらに ∇ Met⁵⁹, ∇ Orn⁶⁰, ∇ Arg⁶⁰へ変換されたが、光学的にはほぼ純粋な Z 型異性体であることが確認された。E 型の合成については、Z 型ではカルボキシル基になった 23 における *t*-ブチルエステルを加水分解後に Crutius 転位でアミノ基に変換するというエレガントな方法で達成している⁵⁹。Aitken らは、マロン酸ジエステルの代わりに N-シアノメチル基を持つキラルなオキサゾリジンを経由してグリシジルトリフレートに反応させて、シクロプロパン環を形成させている(スキーム

Scheme 6

7)⁶¹。

第 3 の方法は、第 1 の方法と同様に二重結合にカルベンを反応させてシクロプロパン化する方法であるが、カルベン側に不斉源としてキラルな構造因子を持つこと、立体的にかさばった触媒を使用することに特徴がある。Davies と Cantrell は、(R)-(-)-パントラクトンを結合したカルベンとロジウム(II)塩触媒を用いて、高い光学収率でシクロプロパン誘導体が得られることを報告した⁶²。例えば、スチレンから ∇ Phe の Z 型(2R, 3R)を得ている(スキーム 8)。

Scheme 8

以上紹介した現在までの合成法は、ラセミ体の合成方法を基本とし、いかにうまく立体選択的に反応させるかの工夫が主流のようである。今後、こうした工夫のみならず、全く新規な方法による不斉合成が試みられるかもしれない。

5. シクロプロパンアミノ酸の生理活性ペプチドへの応用

5.1. シクロプロパンアミノ酸導入の指針

生体内において受容体、酵素あるいは生体膜と相互作用して、特有な反応・応答を引き起こす物質に生理活性ペプチドがある。生理活性ペプチドにシクロプロパンアミノ酸を導入する意義は 2 つある。1 つの意義は、通常

ペプチドを生体に与えると素早く酵素分解されて急激に活性を失うのに対して、シクロプロパンアミノ酸を導入することで分解されない、あるいは酵素を逆に不活性化してしまう可能性への期待である。ペプチド中のシクロプロパンアミノ酸は、その前後で酵素分解をきわめて受けにくくなる^{43,63)}。これにはシクロプロパン環の存在による立体障害や環と α -カルボニルの共役による電子的な効果などが考えられる。ペプチドにシクロプロパンアミノ酸を導入して、もし活性が保持されると、ペプチドの生体内寿命が延びる分だけその活性は増強されることになる。

もう1つの意義は、ペプチドが受容体と相互作用するときの生理活性コンホメーションをそのまま堅固に固定化できる可能性への期待である。シクロプロパンアミノ酸はそのリジッドな構造のため、ペプチドにある固有の立体構造に固定化する立体制約因子(conformational constraint)となり得る。

5.2. ペプチドホルモン

数多くのペプチドホルモンにシクロプロパンアミノ酸が導入されている。例えば、サブスタンス P⁶⁴⁾、オキシトシン⁶⁵⁾、FMRFamide⁶⁶⁾などがあるが、ここでは、導入により興味ある結果の得られた例を取り上げて紹介する。

(a) エンケファリン

神経ペプチドの一種、鎮痛性エンケファリン(enkephalin)はアミノ酸5個からなる Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu の構造を持つ。酵素分解を避けるため2位 Gly を D-Ala にしたアナログの4位 Phe を ∇ Phe に置換した(25)^{43,63)}。この合成は Stammer の研究室で実施された

25

26

が、筆者(下東)はこれらの生物活性について詳細な検討を加えた。その結果いくつかの新事実が明らかになった。痛みを和らげる鎮痛レセプターには、エンケファリンが結合する δ 型とモルヒネが結合する μ 型のサブタイプ

がある。(2R, 3S)- ∇ ⁶Phe を導入したエンケファリンは、 μ 型には結合しない。 δ 型に対しては、中枢(脳)の δ 型には強く結合するものの、末梢では非常に弱くしか結合しなかった。したがって、この(2R, 3S)- ∇ ⁶Phe-エンケファリンは中枢と末梢の δ 型レセプターを識別できることが判明した⁶⁷⁾。この種のエンケファリンとしては現在まで唯一のものである。

さて、中枢での働きが何かが問題となったが、この脳内 δ 型に結合するペプチドに鎮痛作用はなかった。しかし、驚くべきことに、 μ 型を介するモルヒネの作用を抑制したのである⁶⁸⁾。そして、①中枢の δ 型には、 μ 型をアロステリックに制御する δ_1 型と鎮痛作用を伝える δ_2 型の2つのタイプが存在すること、② μ 型のない末梢組織には δ_1 型は存在しないこと、③ μ 型にもモルヒネが結合できるタイプとできないタイプが存在すること—の new事実が次々と明らかになった。この発見は、(2R, 3S)- ∇ ⁶Phe-エンケファリンの厳正な δ_1 垂型の識別認識の賜物である。ちなみに、(2S, 3R)-E型を導入したものは、どのレセプターにも結合しなかった。また、Z型のどちらの異性体とも δ 型、 μ 型両方のレセプターに結合した⁶⁹⁾。

(b) TRH

甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンのTRH(Glp-His-Pro-NH₂)は、中枢では抗神経作用があり、最近注目されている。TRHでは、2位 His のイミダゾール環とピログルタミン酸(Glp)のピロリドン環が接近した Y_{1,2}型構造が生理活性コンホメーションといわれ⁷⁰⁾、Stammerはこのコンホメーションの固定化を目指して、ラセミ体ではあるが2,3-シクロプロピルピログルタミン酸(∇ ²Glp)を導入した(26)⁷¹⁾。この ∇ ²Glp-TRHは天然物の10倍も活性が強いことがわかった。そして、NMRによる解析から Y_{1,2}型構造に近いコンホメーションを強固に取っていることが明らかになった。

(c) fMLP

fMLP(HCO-Met-Leu-Phe-OH)は、白血球に存在する好中球遊走因子であり、好中球を活性化して様々な免疫応答の引き金となる。TonioloらはfMLPの2位 Leu を Acc に置換したアナログを合成したが、全く不活性であった⁷²⁾。一方、fMLPの活性発現には3位 Phe が重要であり、筆者(児玉)らはここに(±)- ∇ ⁶Phe を導入した⁷³⁾。このアナログは強い遊走活性を示し、その程度は天然のfMLPに匹敵した。しかし、興味あることに活性酸素生成の活性はfMLPの1/10程度しかなく、したがって遊走活性と活性酸素生成活性とを識別することが判明した⁷³⁾。

5.3. 酵素阻害剤

シクロプロパンアミノ酸を導入したペプチドが酵素に対して阻害剤として働くとき、2つの違う相互作用様式が考えられる。1つは、酵素の活性中心でシクロプロパン環が求核攻撃を受けて、酵素-ペプチド間に共有結合が形成されて不可逆的に阻害する様式である。もう1つは、シクロプロパンアミノ酸残基を核として堅固な阻害コンホメーションが形成されて、酵素の活性中心に強く非共有結合し、可逆的に阻害する様式である。

(a) カルボキシペプチターゼ A

Suckling らは、Bz-Acc-Phe-OH がカルボキシペプチターゼ A の不可逆阻害剤として働くことを見いだした⁷⁴⁾。この酵素の活性中心には Zn^{2+} が存在し、これに Acc のカルボニルが配向する。このカルボニルの分極のためにシクロプロパン環が酵素の求核攻撃を受けやすくなり、実際 Glu-270 の側鎖カルボニルと共有結合し、結果として不可逆阻害を示した。しかし、このペプチドは Acc のカルボニル側での加水分解反応も起こり、基質でもあった。Phe を Pro に置換した Bz-Acc-Pro-OH では、Pro 側鎖による立体障害のためこの加水分解が全く起こらず、阻害剤としても強くなった。

(b) キモトリプシン

キモトリプシンは疎水性アミノ酸残基を特異的に切断する消化酵素であるが、その阻害剤に優れたものは少ない。筆者らは (2R, 3S)- ∇^9 Phe-Phe-OMe がかなり強くキモトリプシンを阻害することを見いだした⁷⁵⁾。ただし、この阻害は可逆的な拮抗型阻害であり、シクロプロパン環の酵素との反応はなかった。NMR による構造解析の結果、 ∇^9 Phe のフェニル基とエステルメチル基が疎水相互作用し、分子全体が折りたたまれたコンホメーションであることがわかった⁴¹⁾。このコンホメーションの構築が阻害作用を生み出し、その後の阻害剤設計の基礎構造となった⁷⁶⁾。

5.4. 甘味ペプチド

アスパルテム H-Asp-Phe-OMe は強い甘味を持つペプチドである。Goodman らは Acc を導入した H-Asp-Acc-OMe が甘味を持つことを報告した⁷⁷⁾。Acc が開環した形の α, α -ジメチルグリシンを導入しても同様の甘味を持つことから、2位の比較的小さな疎水性側鎖がコンパクトに折り込まれた構造が必要とした。しかしながら、本来この位置には Phe が存在するため、Stammer は ∇ Phe を導入した⁴⁴⁾。分割された光学活性な4つの ∇ Phe をそれぞれ導入して調べたが、残念なことにも甘味を示さなかった。これは、固定化された構造がどれもレセプターに受容されないことを意味しており、

シクロプロパンアミノ酸導入が成功・不成功と表裏一体であることを示す好例である。しかし、甘みの遮断など他の効果は検討されておらず、活性評価の点で多少心残りする。

6. おわりに

シクロプロパンアミノ酸の生理活性ペプチドの応用は、エンケファリンなどの成果により、きわめてユニークな構造-活性相関(SAR)研究の展開が可能なことを示した。そして、不斉合成が1990年代に登場して、シクロプロパンアミノ酸の化学は一気に盛況を呈し始めた。しかしながら、Acc 以外はどのシクロプロパンアミノ酸も市販されておらず、また簡単に合成することも叶わない。ましてや、4つの光学異性体をそろって使えるのは至難に近い。ペプチド性薬剤が、生体内での酵素分解や脳関門通過の困難性のため実用になかなか適さないという現実がある。シクロプロパンアミノ酸は、これらの問題を打開する素子として大いに期待される。必要は発明の母と言われるが、こうした期待が新しい合成法の開拓を呼び、各種シクロプロパンアミノ酸が量的に提供されるようになることを願ってやまない。

最後に、筆者らをシクロプロパンアミノ酸化学の分野にいざなってくれた恩師 Stammer 教授に深く感謝します。本総説を書くに当たり、ご協力いただいた佐賀大学理工学部近藤道男教授、宮崎真佐也氏、山崎由美子氏に感謝します。

(平成6年2月3日受理)

文 献

- 1) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 130, 5 (1993)
- 2) S.F. Yang, "Ethylene, *An Int. Symp.*", "(1984) Nijhoff, The Hague, Neth.; Z. Prochazka, *Chem. Listy*, 79, 1042 (1985)
- 3) C.H. Stammer, *Tetrahedron*, 46, 2231 (1990)
- 4) J.W. Hines, Jr., E.G. Breitholle, M. Sato, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, 41, 1466 (1976)
- 5) A. Ichihara, K. Shiraishi, H. Sato, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 636 (1977)
- 6) J. Bland, A. Shah, A. Bortolussi, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, 53, 992 (1988)
- 7) L.F. Burroughs, *Nature*, 179, 360 (1957)
- 8) D.O. Adams, S.F. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 170 (1979); N.E. Hoffman, S.F. Yang, A. Ichihara, S. Sakamura, *Plant Physiol.*, 70, 195 (1982)
- 9) R.M. Adlington, J.E. Baldwin, B.J. Rawlings, *J.*

- Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 290
- 10) C.K. Ingold, S. Sako, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, 121, 1177 (1922)
 - 11) M.J. O'Donnel, W.A. Bruder, T.M. Eckrich, D.F. Shullenberger, G.S. Staten, *Synthesis*, 1984, 127; U. Schollkopf, R. Harms, D. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.*, 1973, 611
 - 12) I. Bregovec, T. Jakovcic, *Monatsh. Chem.*, 103, 288 (1972)
 - 13) D.H. Rich, J.P. Tam, *Synthesis*, 1978, 46
 - 14) H. Rinderknecht, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4259 (1951); Z. Prochazka, M. Budesinski, J. Smolikova, P. Trska, K. Jost, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 47, 2291 (1982); G.E. DuBois, G.A. Crosby, G.V. McGarraugh, S.Y.-W. Ng, R.A. Stephenson, P.C. Wang, R.E. Wingard, Jr. *J. Org. Chem.*, 47, 1319 (1982); E.W. Logusch, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5935 (1986); P. Strazewski, C. Tamm, *Synthesis*, 1986, 298
 - 15) A. Ichihara, K. Shiraishi, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 365
 - 16) K. Shiraishi, K. Konoma, H. Sato, A. Ichihara, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, *Agric. Biol. Chem.*, 43, 1753 (1979)
 - 17) R.J. Parry, R. Mafoti, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4681 (1986)
 - 18) R.E. Michell, M.C. Pirrung, G.M. McGeehan, *Phytochemistry*, 26, 2695 (1987)
 - 19) A. Ichihara, K. Shiraishi, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 269
 - 20) K. Shiraishi, A. Ichihara, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.*, 41, 2497 (1977)
 - 21) J.L. Marco, *Heterocycles*, 26, 2579 (1987)
 - 22) T. Wakamiya, H. Nakamoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4411 (1984)
 - 23) T. Wakamiya, Y. Oda, H. Fujita, T. Shiba, *ibid.*, 27, 2143 (1986)
 - 24) L. Fowden, A. Smith, W. Anderson, D.S. Millington, R.C. Sheppard, *Phytochemistry*, 8, 437 (1969)
 - 25) L. Fowden, C.M. MacGibbon, F.A. Mellon, R.C. Sheppard, *ibid.*, 11, 1105 (1972)
 - 26) Y. Nakagawa, K. Saitoh, T. Ishihara, M. Ishida, H. Shinozaki, *Eur. J. Pharmacol.*, 184, 205 (1990)
 - 27) S.R. Landor, P.D. Landor, M. Kalli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 2921
 - 28) K. Yamanoi, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1181 (1988)
 - 29) H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 33, 1079 (1979)
 - 30) K. Kato, T. Takita, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4925 (1980)
 - 31) Y. Fujimoto, F. Irreverre, J.M. Karle, I.L. Karle, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 3471 (1971)
 - 32) C.H. Hassall, K. Reyle, P. Feng, *Nature*, 173, 356 (1954)
 - 33) D.K. Black, S.R. Landor, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 1065; *idem*, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 288
 - 34) J.E. Baldwin, R.M. Adlington, D. Bebbington, A.T. Russel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1249
 - 35) G. Valle, M. Crisma, C. Toniolo, E.M. Holt, M. Tamura, J. Bland, C.H. Stammer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 34, 56 (1989)
 - 36) C. Mapelli, M.G. Newton, C.E. Ringold, C.H. Stammer, *ibid.*, 30, 498 (1987)
 - 37) K.I. Varughese, C.H. Wang, H. Kimura, C.H. Stammer, *ibid.*, 31, 299 (1988)
 - 38) Y.-F. Zhu, T. Yamazaki, J.W. Tsang, S. Lok, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 57, 1074 (1992)
 - 39) S.W. King, J.M. Riordan, E.M. Holt, C.H. Stammer, *ibid.*, 47, 3270 (1982)
 - 40) L.M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1972, p.286; A. Goudemer, "Stereochemistry: Fundamentals and Methods", Vol.1, ed. by H.B. Kagan, Thieme, Stuttgart, 1977, p.77
 - 41) T. Ogawa, H. Kodama, K. Yoshioka, Y. Shimohigashi, *Pept. Res.*, 3, 35 (1990)
 - 42) H. Kimura, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, 48, 2440 (1983)
 - 43) C. Mapelli, H. Kimura, C.H. Stammer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 28, 347 (1986)
 - 44) C. Mapelli, C.H. Stammer, S. Lok, D.F. Mierke, M. Goodman, *ibid.*, 32, 484 (1988)
 - 45) T. Hiyama, M. Kai, *Tetrahedron Lett.*, 23, 2103 (1982); L.F. Elrod, E.M. Holt, C. Mapelli, C.H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 252; M. Tamura, J.-A. Park, C.H. Stammer, "Peptide Chemistry 1987", 1988, p.705; F.L. Switzer, H. Van Halbeek, E.M. Holt, C.H. Stammer, *Tetrahedron*, 45, 6091 (1989); V.P. Srivastava, M. Roberts, T. Holmes, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, 54, 5866 (1989); C. Mapelli, L.F. Elrod, E.M. Holt, C.H. Stammer, *Tetrahedron*, 45, 4377 (1989); J.T. Slama, R.K. Satsange, A. Simmons, V. Lynch, R.E. Bolger, J. Suttie, *J. Med. Chem.*, 33, 824 (1990)
 - 46) W.I. Awad, A.K. Fateen, M.A. Zayd, *Tetrahedron*, 20, 891 (1964); A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash, A.M. Fleifel, *ibid.*, 21, 2215 (1965); R.A. Pages, A. Burger, *J. Med. Chem.*, 9, 766 (1966); R. Pages, A. Burger, *ibid.*, 10, 435 (1974); M.A.-F. Elkashef, F.M.E. Abdel-Megeid, S.M.A. Yassin, *J. Prakt. Chem.*, 316, 363

- (1974); M. Suzuki, S.D. Kumar, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **48**, 4769 (1983); I. Arenal, M. Bernabe, E. Fernandez-Alvarez, M.L. Izquierdo, S. Penades, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 607 (1983); J.M. Bland, C.H. Stammer, K.I. Varughese, *J. Org. Chem.*, **49**, 1634 (1984); I. Arenal, M. Bernabe, E. Fernandez-Alvarez, S. Penades, *Synthesis*, **1985**, 773
- 47) C. Mapelli, G. Turocy, F.L. Switzer, C.H. Stammer, *J. Org. Chem.*, **54**, 145 (1989)
 - 48) R.K. Hill, S.R. Prakash, R. Wiesendanger, W. Angst, B. Martinoni, D. Arigoni, H.-W. Liu, C.T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 795 (1984)
 - 49) J.E. Baldwin, R.M. Adlington, B.J. Rawlings, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 481 (1985); M.C. Pirrung, G.M. McGeehan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 1044 (1985); *idem*, *J. Org. Chem.*, **51**, 2103 (1986); P.K. Subramanian, R.W. Woodard, *ibid*, **52**, 15 (1987); P.K. Subramanian, D.M. Kalvin, K. Ramalingam, R.W. Woodard, *ibid*, **54**, 270 (1989)
 - 50) U. Schollop, B. Hupfeld, R. Gull, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 754 (1986)
 - 51) N. De Kimpe, P. Sulmon, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp, *J. Org. Chem.*, **48**, 4320 (1983); N. De Kimpe, P. Sulmon, P. Brunet, F. Lambein, N. Schamp, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1863 (1989); N. De Kimpe, P. Sulmon, P. Brunet, *J. Org. Chem.*, **55**, 5777 (1990); N. De Kimpe, P. Sulmon, M. Boeykens, *Tetrahedron*, **47**, 3389 (1991); N. De Kimpe, P. Sulmon, C. Stevens, *ibid*, **47**, 4723 (1991)
 - 52) M. Suzuki, E.E. Gooch, C.H. Stammer, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3839 (1983)
 - 53) M. Kirihaata, A. Sakamoto, I. Ichimoto, H. Ueda, M. Honma, *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 1845 (1990)
 - 54) S. Matsui, V.P. Srivastava, E.M. Holt, E.W. Taylor, C.H. Stammer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **37**, 306 (1991)
 - 55) H. Kodama, S. Matsui, M. Kondo, C.H. Stammer, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **65**, 2668 (1992)
 - 56) R.M. Williams, G.J. Fegley, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8796 (1991)
 - 57) *idem*, *J. Org. Chem.*, **58**, 6933 (1993)
 - 58) M.D. Fernandez, M.P. de Frutos, J.L. Marco, E. Fernandez-Alvarez, M. Bernabe, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3101 (1989)
 - 59) K. Burgess, K.-K. Ho, *J. Org. Chem.*, **57**, 5931 (1992)
 - 60) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5677 (1992)
 - 61) D.J. Aitken, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.*, **55**, 2814 (1990)
 - 62) H.M.L. Davies, W.R. Cantrell, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6509 (1991)
 - 63) H. Kimura, C.H. Stammer, Y. Shimohigashi, R.L. Cui, J.M. Stewart, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **115**, 112 (1983); H. Kimura, C.H. Stammer, J.M. Stewart, R.L. Cui, Y. Shimohigashi, *"Peptides: Structure and Function"*, 1983, p.287
 - 64) H. Yoshitomi, Y. Shimohigashi, H. Matsumoto, M. Waki, Y. Takano, H. Kamiya, C.H. Stammer, *"Peptide Chemistry 1988"*, 1989, p.43
 - 65) Z. Prochazka, M. Lebl, T. Barth, J. Hlavacek, A. Trka, M. Budesinsky, J. Jost, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **49**, 642 (1984)
 - 66) D.H. Malin, K. Payza, J.R. Lake, L.S. Corriere, T.M. Benson, D.A. Smith, R.S. Kelley, K.-K. Ho, K. Burgess, *Peptides*, **14**, 4 (1993)
 - 67) Y. Shimohigashi, T. Costa, A. Pfeiffer, A. Herz, H. Kimura, C.H. Stammer, *FEBS Lett.*, **222**, 71 (1987); Y. Shimohigashi, Y. Takano, H. Kamiya, A. Pfeiffer, T. Costa, A. Herz, T. Oka, H. Kimura, C.H. Stammer, *"Peptide Chemistry 1986"*, 1987, p.27
 - 68) Y. Shimohigashi, Y. Takano, H. Kamiya, T. Costa, A. Herz, C.H. Stammer, *FEBS Lett.*, **233**, 289 (1988); Y. Shimohigashi, T. Costa, A. Herz, C.H. Stammer, *"Peptide Chemistry 1987"*, 1988, p.569
 - 69) C.H. Stammer, C. Mapelli, V.P. Srivastava, *"Peptides: Chemistry, Structure, and Biology"*, 1989, p.344
 - 70) D.J. Ward, P.W. Finn, E.C. Griffiths, B. Robson, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 263 (1987)
 - 71) C. Mapelli, L.F. Elrod, F.L. Switzer, C.H. Stammer, *Biopolymers*, **28**, 123 (1989)
 - 72) C. Toniolo, M. Crisma, G. Valle, G.M. Bonora, S. Polinelli, E.L. Becker, R.J. Freer, Sudhanand, R.B. Rao, P. Balaram, M. Sukumar, *Pept. Res.*, **2**, 275 (1989)
 - 73) H. Kodama, M. Miyazaki, M. Kondo, K. Sakaguchi, C.H. Stammer, H.-C. Chen, *"Peptides: Chemistry and Biology"*, 1992, p.423
 - 74) R.J. Breckenridge, C.J. Suckling, *Tetrahedron*, **42**, 5665 (1986); S.K. Ner, C.J. Suckling, A.R. Bell, R. Wigglesworth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 480; A. Kemp, S.K. Ner, L. Rees, C.J. Suckling, M.C. Tedford, A.R. Bell, R. Wigglesworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 741
 - 75) T. Ogawa, Y. Shimohigashi, H. Yoshitomi, H. Sakamoto, H. Kodama, M. Waki, C.H. Stammer, *"Peptide Chemistry 1988"*, 1989, p.25; T. Ogawa, H. Yoshitomi, H. Kodama, M. Waki, C.H. Stam-

- mer, Y. Shimohigashi, *FEBS Lett.*, 250, 227 (1989); T. Ogawa, Y. Shimohigashi, M. Shiota, M. Waki, C.H. Stammer, M. Ohno, "Peptide Chemistry 1989", 1990, p.379
- 76) Y. Shimohigashi, T. Ogawa, H. Kodama, H. Sakamoto, H. Yoshitomi, M. Waki, M. Ohno, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 1460 (1990); H. Sakamoto, Y. Shimohigashi, T. Ogawa, K. Kawano, M. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 64, 2519 (1991); I. Maeda, Y. Shimohigashi, I. Nakamura, H. Sakamoto, K. Kawano, M. Ohno, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 193, 428 (1993); H. Sakamoto, Y. Shimohigashi, I. Maeda, T. Nose, K. Nakashima, I. Nakamura, T. Ogawa, K. Kawano, M. Ohno, *J. Mol. Recogn.*, 6, 95 (1993)
- 77) J.W. Tsang, B. Schmied, R. Nyfeler, M. Goodman, *J. Med. Chem.*, 27, 1663 (1984)

書 評

Chemical Abstracts の使い方とデータベース利用

笹本光雄著

地人書館 277 ページ 定価 4,635 円

現在, Chemical Abstracts(以下 CA と略す)に収録される情報量は 1 年間に 50 万件を越えている。これらの情報に対し, CA の抄録誌は 10 種類以上の索引を用意し, 利用者の便を図っている。一方, CA のもうひとつの顔とも言うべきオンライン・システムでは化学物質名や著者名はもとより雑誌名, 発行年, 研究場所等のように抄録誌にはない項目からも, あるいはいくつかの項目の組み合わせによっても簡単に検索できる仕組みになっている。しかし, 編集された年代により, 登録のルール, 索引の種類, 化学物質名が異なっており, この辺の事情をよく把握していないとおかしな検索結果になってしまう。例えば, 化学物質の Registry Number(RN)は天然界からの抽出, ラセミ体, エナンチオマーでそれぞれ異なっている, 後になって化学構造が変更され消滅した RN もある, Col. Vol.8 と 9 を境にして CA 独自の化学物質命名法が変更され, 一方, Subject Index は Chemical Substance Index と General Subject Index に分割された等々。

本書は複雑に構成されている CA の抄録誌ならびにオンライン・システムについて, CA を利用する立場でま

とめた解説書であり, 4 部で構成されている。第 I 部, 第 II 部では, 索引語の構成, 索引作成の原則, 化学物質命名法や検索を行う際に役立つことがら等について具体例を多数挙げて説明している。これらの内容は CA の基本原則であり, オンライン検索を行う場合にも必要な知識である。アイソトープ, 塩, 混合物, ポリマー, 付加化合物についてもかなりのページを割り当てており, それぞれの研究者にとって馴染みのない分野での検索も容易に行えるよう配慮されている。第 III 部, 第 IV 部ではオンライン検索のための CA のファイルの種類とその構成内容, DIALOG で使用するコマンド, 検索の具体例が詳細に解説されている。オンライン・システムには, DIALOG の他に, STN International, ORBIT, DARC 等があり, それぞれのシステムでコマンド形態が異なっているが, オンライン・システムを理解するにはこの本で十分であろう。

CA は研究のツールである。ここで得られる知識は確実に情報収集の効率を高める。初めて CA を利用する人も第一線で活躍している研究者もぜひ一読してほしい本である。
(小林雄一)