アルケン型ジペプチドイソスターの合成法の開発と生理活性ペプチドの構造活性相関研究への応用

大石 真也*
 鳴海 哲夫
 大野 浩章
 大高 章
 藤井 信孝*

Synthesis of Highly Functionalized Alkene Dipeptide Isosteres and Its Application to the Structure-Activity Relationship Study on Bioactive Peptides

Shinya Oishi*, Tetsuo Narumi, Hiroaki Ohno, Akira Otaka, and Nobutaka Fujii*

Peptide bonds are one of the essential contributors to overall structure and functions of bioactive peptides. The partial double-bond character derived from the resonance structure restricts the free rotation of the carbon-nitrogen bond and stabilizes the planar conformations. Additionally, the ability to form hydrogen bonds allows the stabilization of characteristic secondary structures such as α -helix and β -turn as well as the association with the receptors.

Alkene dipeptide isosteres, based on the concept of ω -dihedral angle planarity, have been used as amide bond equivalents, which serve as mechanistic probes lacking amide polarity. We have developed a facile methodology for the stereoselective synthesis of highly functional dipeptide isosteres. The key reaction is the alkylation of δ -aminated α,β -enoates having an appropriate leaving group at the γ -position. Organocopper-mediated *anti*- S_N2' alkylation of α,β -enoates afforded multi-substituted olefin-containing isosteres. One-pot reduction-transmetalation-alkylation of γ,γ -difluoro- α,β -enoates provided fluoroalkene dipeptide isosteres. Reduction of these substrates with organocuprate, SmI_2 , or $\text{Pd}/\text{PhSiH}_3/\text{Et}_3\text{N}$ system gave Xaa-Gly-type mimetics. Similar methods were also utilized for the preparation of *cis*-peptide bond mimetics. The resulting isosteres and the key intermediates were studied in structure-activity relationship of bioactive peptides including integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonist, chemokine receptor CXCR 4 antagonist, puberty-related GPR 54 agonist, and peptide transporter PEPT 1 substrate.

Key words: organocopper-mediated alkylation, transmetalation, bioactive peptide, peptidomimetic, alkene dipeptide isostere, structure-activity relationship, integrin, $\alpha_v\beta_3$, chemokine, CXCR 4, kisspeptin, GPR 54, peptide transporter, PEPT 1

はじめに

ペプチド結合は、生体機能をつかさどるタンパク質やペプチドの主鎖骨格を形成する最も普遍的な共通構造であり、連続するアミノ酸間の結合としてだけでなく、その水素結合能により、 α -ヘリックスや β -シート構造をはじめとする二次構造や高次構造の形成に関与している。一般的に、タンパク質やペプチドの特徴的な機能を提供する部分構造として、多様な官能基を有するアミノ酸側鎖が注目されることが多いが、特定のペプチド結合が分子認識に直接関与し、重要な役割を果たしていることが少なくない。

通常、ペプチド結合は、1のように単結合として標記されるが、電子の非局在化に伴う共鳴構造2の寄与により、炭素-窒素結合は二重結合の特性を示す(図1)。このため、ペプチド結合の二面角(ω 角)の回転障壁は一般

的な単結合と比較して大きく、タンパク質やペプチド中の結合の大部分は2つのC α 炭素が同一平面上に位置するトランスアミド配座3で存在し、まれにシスアミド配座4をとることがある。この配座の制限は、各アミノ酸の2つの二面角(ϕ 角および ψ 角)に影響を与えるとともに、タンパク質やペプチドの全体構造やその変化に寄与することが知られている。同様に、有機小分子化合物においても、アミド構造の特定の配座において生物活性を示す例が複数報告されており、ペプチド結合は分子の機能や構造を支配する重要な結合様式の1つと言える。

ペプチド結合に限らず、タンパク質やペプチド中の部分構造がその全体構造に及ぼす影響を見積もることは、X線結晶構造解析やNMRをはじめとする分光学的手法により明らかにされる場合を除いて容易ではない。このため、活性や機能に関わる部分構造を化学修飾して相関をとり、間接的にその影響の評価が行われることが多い。例えば、特定のアミノ酸への修飾基の導入や、ペプチド中の部分構造を模倣した類縁体であるペプチドイソスター(等価体)の利用、一定残基内にまたがった環形成等が試みられ、これまでに、多数の特殊アミノ酸やペプ

* 京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 (606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University (Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan)

チドイソスターがデザインされて酵素阻害剤の開発等にも応用されてきた。

アルケン型ジペプチドイソスター(5および6)は、ペプチド結合の平面性に基いてデザインされたペプチドミメティックである(図1)。ペプチド結合の炭素-窒素結合を炭素-炭素二重結合に置換することにより、ペプチダーゼに対する抵抗性を付与するとともに、ペプチド結合におけるトランス配座3とシス配座4間の相互変換を制限し、特定のペプチド結合をいずれかの配座に固定したタンパク質もしくはペプチドの機能や活性を評価することが可能である。また、ペプチド結合に見られる水素結合形成能がないことから、特定のペプチド結合の分子認識への関与を該当部位のみに着目して評価することができる。

本稿では、多様なアミノ酸側鎖に対応可能なさまざまなアルケン型ジペプチドイソスターの立体選択的合成法の開発研究と、その特性を生かした生理活性ペプチドの構造活性相関研究への応用について概説する。

Fig. 1 Structures of peptide bond and the alkene isosteres.

1. アルケン型ジペプチドイソスターの合成と応用

1.1 二置換アルケン型ジペプチドイソスターの合成

アルケン型ジペプチドイソスターの合成では、ペプチド結合を模倣したオレフィンの幾何異性と、アミノ酸側鎖に相当する α 位および δ 位のアルキル基の立体配置を同時に制御することが求められる。

井深らは、 γ -メシルオキシ- α,β -不飽和エステル7の有機銅試薬によるアルキル化反応が、位置および立体選択的に進行し、*anti*- S_N2' 成績体8のみを与えることを明らかにした(スキーム1)¹⁾。また、 δ 位に保護アミノ基を有する α,β -不飽和エステル9a,bに本反応を応用することにより、アルケン型ジペプチドイソスター10a,bのトランス配置のオレフィンと α 位側鎖に相当するアルキル基の立体化学を同時に制御可能な合成法を開発した²⁾。有機銅試薬によるアルキル化反応での γ 位脱離基

Scheme 1 Synthesis of alkene dipeptide isosteres by organocupper-mediated alkylation of α,β -unsaturated esters having a leaving group at the γ -position.

の立体化学は、原料となるアミノ酸からの誘導の過程において選択的に構築可能であり、原料アミノ酸、有機銅試薬の組み合わせにより、多様な側鎖および立体配置を有するジペプチドイソスターの効率的な合成が可能である。

同様に、アミノ酸から合成される β -アジリジノ- α,β -不飽和エステル11の有機銅試薬によるアルキル化反応では、アジリジン環の開環を伴って α 位選択的に進行し、(L,L)型³⁾のジペプチドイソスター12aが得られた⁴⁾。一方、メタンスルホン酸、塩化水素のようなブレンステッド酸をアジリジン11に作用させると、 γ 位選択的にアジリジン環の開環反応のみが進行し、 S_N2 成績体13が立体選択的に得られた。 γ 位に脱離基を有する不飽和エステル13は、さらに有機銅試薬によるアルキル化反応の基質となり、(L,D)型のジペプチドイソスター12bを与えた⁵⁾。すなわち、同一の基質11からそれぞれ選択的にジアステレオマーの関係にある2種類のイソスターの合成が可能である。

これらのアルキル化反応には、有機リチウム試薬、Grignard試薬、官能基を含む有機亜鉛試薬由来の有機銅試薬が利用可能であり、反応基質に応じて BF_3 のようなLewis酸やリチウム塩が反応を促進する。また、本法は、固相担体上での合成にも応用されるとともに⁶⁾、合成されたイソスターの生理活性ペプチドへの導入例も多数報告されている。

Table 1 Synthesis of tri-substituted alkene dipeptide isosteres by organocopper-mediated alkylation of β -methylated α , β -unsaturated esters.

Entry	Substrate	Reagent ^a	Solvent	Yield (%)	Ratio
1	14a	A	THF	82	15a:16a:17 = 40:51:9
2	14a	B	THF	94	15a:16a:17 = 35:64:1
3	14a	A	Et ₂ O	15	15a:16a:17 = 36:63:1
4	14a	B	Et ₂ O/HMPA	93	15a:16a:17 = 70:27:3
5	14b	A	THF	65	15b:16b:17 = 27:69:4
6	14b	B	THF	87	15b:16b:17 = 41:54:5
7	14b	A	Et ₂ O	-	-
8	14b	B	Et ₂ O	68	15b:16b:15a+16a:17 = 7:41:26:26

^a A: *i*-PrCu(CN)MgCl·BF₃, B: *i*-Pr₂Cu(CN)(MgCl)₂·BF₃

1.2 多置換アルケン型ジペプチドイソスターの合成

二置換アルケン型ジペプチドイソスターは、ペプチド結合の平面性とジペプチド中の2つの α 炭素間の距離を再現することが可能である一方で、ペプチド結合のカルボニル酸素を水素原子で置き換えているため、ジペプチド主鎖骨格の ϕ および ψ 二面角の制御が困難である。GellmanらやWipfらは、ペプチド主鎖骨格のコンフォメーションの制限を可能にするアルキル置換基をオレフィン部位に有するイソスターが、よりすぐれたジペプチド等価体となり、 β -ターン構造を模倣することができると報告した⁷⁾。

筆者らは、前述の有機銅試薬による1,3-不斉転写を伴う δ -アミノ- α,β -不飽和エステルのアルキル化反応を鍵反応とした、 β 位および γ 位にメチル基を有する多置換アルケン型ジペプチドイソスターの合成について検討を行った。 β 位のメチル基は、*N*-メチルアミノ酸由来のメチル基、 γ 位のメチル基はジペプチドのカルボニル酸素の位置にそれぞれ相当する。

まず、 β -メチル- α,β -不飽和エステル14a,bに対する

アルキル化反応による $\psi[(E)-CH=CMe]$ 型イソスター15a,bの合成について検討した(表1)⁸⁾。一般的な条件であるTHF中、*i*-PrCu(CN)MgClでは、*anti*-S_N2'反応が立体選択的に進行し、目的とする*E*体15a,bがそれぞれ得られたものの、*Z*体16a,bが主生成物として得られた(entries 1,5)。通常、還元反応が優先的に進行する高次有機銅試薬*i*-Pr₂Cu(CN)(MgCl)₂では、微量の還元体17の生成が認められるものの、アルキル化体が主生成物として得られ(entries 2,6)、*syn*体14aを基質とする反応では、溶媒をEt₂O-HMPAとすることで*E*選択性が向上した(entry 4)。HPLCにより分離が可能な*Z*体は、シスアミド構造をミミックしたイソスターとして利用可能であるものの、 α 位側鎖構築の際の*E/Z*選択性には課題を残している。

Table 2 Synthesis of γ -methylated alkene dipeptide isosteres by organocopper-mediated alkylation of β -oxazolidinyl- α,β -unsaturated esters.

Entry	Substrate	Reagent ^a	Yield (%)
1	18a	A	20a (68) + 22 (31)
2	18a	B	20a (58) + 22 (27)
3	18b	A	20b (95)
4	18b	B	20b (95)
5	19a	B	21a (75) + 23a (20)
6	19b	B	21b (37) + 23b (11)

^a A: *i*-PrCu(CN)MgCl·BF₃·2LiCl, B: *i*-Pr₂Cu(CN)(MgCl)₂·BF₃·2LiCl

γ 位にメチル基を有する $\psi[(E)-CMe=CH]$ 型イソスター20a,bおよび $\psi[(E)-CMe=CMe]$ 型イソスター21a,bは、D-フェニルアラニンから調製されるオキサゾリジノン誘導体18a,bおよび19a,bのアルキル化反応を経て合成した(表2)⁹⁾。 β 位にメチル基を有しない基質18a,bのアルキル化反応は、*i*-PrCu(CN)MgClおよび*i*-Pr₂Cu(CN)(MgCl)₂のいずれから効率的に進行し、*anti*-S_N2'成績体が得られた。この際、*cis*-オキサゾリ

ジノン 18b からは *E* 体 20b のみが得られたのに対し、*trans*-オキサゾリジノン 18a からは *E* 体 20a と *Z* 体 22 が約 7:3 の比で得られた。一方、 β 位にメチル基を有する基質 19a,b の有機銅試薬によるアルキル化反応は、*i*-Pr₂Cu(CN)(MgCl)₂ によってのみ進行した。トランス体 19a およびシス体 19b のいずれから *anti*-S_N2' 反応が立体選択的に進行したが、*Z* 体 23a,b がそれぞれ副生した。これらの反応における *E/Z* 選択性や有機銅試薬による反応性の違いは、反応点となる不飽和エステル部位とアミノ酸側鎖由来の 4 位置換基との立体障害に起因する基質の立体配座に依存していることが示唆された。

1.3 インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤の構造活性相関研究への応用

インテグリンは、フィブロネクチンやビトロネクチンをはじめとするマトリックスタンパク質と相互作用し、細胞接着や細胞間相互作用に関与する膜タンパク質である。このうち、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンは腫瘍における血管新生や破骨細胞の骨表面への接着等に関与することから、その阻害剤はがんや骨粗鬆症の治療薬として期待されている。1999 年、Kessler らは、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンを認識する環状 RGD ペプチド 24 の構造活性相関研究により、ペプチド 24 に比較して約 5 倍強力な阻害活性を示す誘導体 25 を見出した(表 3)¹⁰⁾。筆者らは、環状 RGD ペプチド 24 におけるバリリンから、*N*-メチルバリリンへの変換に伴う活性と構造の変化について精査する目的で、環状ペプチドの D-Phe-Val 部位に前述の種々アルケン型イソスターを適用した誘導体 26–30 による構造活性相関研究を行った。

二置換アルケン型イソスターを含むペプチド 26 は、Boc 法を用いた液相法により合成した。三置換・四置換アルケン型イソスターを含むペプチド 27–30 は 15a,

20a, 21a, 16b をそれぞれ Fmoc-アミノ酸に変換後、固相法と液相法を組み合わせたペプチド合成法により得られ、これらのイソスターが一般的なペプチド合成法に適用可能であることが確かめられた。得られたペプチド 26–30 について、24, 25 とともにインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 阻害活性を評価したところ、26, 27 は 24 よりも強力な、28, 29 は 25 に匹敵する活性を示した。一方、シスアミド等価型イソスターを含むペプチド 30 では、著しい活性の低下が認められ、ペプチド 25 の D-Phe-MeVal 部位の活性構造がトランスアミド構造であることが確認された。これらのペプチド 24–29 について DMSO 溶液中での ¹H NMR 測定を行い、化合物間のスペクトルデータを比較するとともに、分子動力学計算による構造解析を行ったところ、ペプチド 24–29 は類似したコンフォメーションをとることが示唆された。これにより、ペプチド 24 から 25 への *N*-メチル化に伴う活性上昇は、バリリン残基の水素結合性のアミド水素がなくなり、これがインテグリンとの相互作用に有利に作用したことによることが示唆された。また、ペプチド 28 および 29 のカルボニル酸素に相当する γ -メチル基は、側鎖官能基の適当な配向に寄与していることが示唆された^{8b,11)}。

1.4 シスアミド配座等価型ジペプチドイソスターの合成

シスアミド配座をとるペプチド結合の存在比はタンパク質中において極めて低いものの、タンパク質の構造や機能に重要な役割を果たしていることが多い。このため、シスアミド配座を模倣したペプチドイソスターは、特定の状態におけるタンパク質の構造・機能や該当するペプチド結合の役割を理解するための有用なツールとなる。

筆者らは、前項と同様に多様なアミノ酸に対応した側鎖を有するシスアミド配座等価型イソスターの合成について検討を行った(スキーム 2)¹²⁾。まず、アミノ酸から得られるアミノアルコール誘導体 31 をアクリルアミド誘導体 33 とした後、オレフィンメタセシス反応、 γ 位の水酸基のリン酸エステル化を経て、 α 位置換基導入のための基質となる α,β -不飽和- δ -ラクタム 34 を得た。従来、アルキル化反応の基質の γ 位には脱離能が優れたメシルオキシ基等が用いられてきたが、これらの利用では脱離に伴うピリジノンの生成を抑えることができず、一方、アセトキシ基等では脱離能が不十分で次のアルキル化反応が進行しなかったため、脱離基としてホスホリルオキシ基を利用した。 α -アルキル化反応は、塩化リチウム存在下、等量の有機金属試薬(Grignard 試薬、有機リチウム試薬、有機亜鉛試薬)とシアン化銅(I)もしくはヨウ化銅(I)からなる有機銅試薬により、すみやかに進行し、高収率で目的の *anti*-S_N2' 成績体 35–37 が得

Table 3 Structure-activity relationship study on cyclic RGD peptide mimetics.

Ψ		IC ₅₀ (nM)	
		$\alpha_v\beta_3$	$\alpha_{IIb}\beta_3$
RGDS	-	98 ± 29	270 ± 41
24	-CO-NH-	6.8 ± 2.7	770 ± 120
25	-CO-NMe-	1.4 ± 0.31	280 ± 42
26	- ψ [(<i>E</i>)-CH=CH]-	3.6 ± 1.3	140 ± 18
27	- ψ [(<i>E</i>)-CH=CMe]-	3.3 ± 0.93	100 ± 42
28	- ψ [(<i>E</i>)-CMe=CH]-	2.4 ± 0.33	81 ± 18
29	- ψ [(<i>E</i>)-CMe=CMe]-	1.8 ± 0.51	48 ± 11
30	- ψ [(<i>Z</i>)-CH=CMe]-	18000	370000

Reagents: (a) i) 4 M HCl / 1,4-dioxane; ii) NsCl, 2,4,6-collidine, CHCl₃; iii) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂; iv) DMB-OH, PPh₃, DEAD, THF. (b) i) HSCH₂CO₂H, LiOH, DMF; ii) CH₂=CHCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂; iii) TBAF. (c) i) Grubbs' cat. 2nd generation; ii) (PhO)₂P(O)Cl, pyridine, CH₂Cl₂. (d) BnCuI·MgCl·2LiCl, THF, -78 °C, 20 min. (e) *t*-PrCu(CN)·MgCl·2LiCl, THF, -78 °C, 20 min. (f) BrZnCu(CN)·CH₂CH₂CO₂Et, THF, 0 °C, 60 min.

Scheme 2 Synthesis of (*Z*)-alkene dipeptide isosteres by organocopper-mediated alkylation of α , β -unsaturated lactam having a leaving group at the γ -position.

られた。このアルキル化反応では、主鎖骨格が環構造に固定化されていることから、目的とする *Z* 体のオレフィンのみが得られ、シス体のラクタムからは (*L*,*D*) 体、トランス体のラクタムからは (*L*,*L*) 体のジペプチドに相当するイソスターの前駆体がそれぞれ得られた。ラクタム 35–37 からは、酸処理による脱保護反応と、Boucard らによって報告されたラクタムエーテルを経た開環反応により、シスアミド配座等価型イソスター 38 が得られる¹³⁾。

1.5 ケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニストへの応用

2つの α -アミノ酸が環状構造をとるジケトピペラジン(ピペラジン-2,5-ジオン, DKP)は、最小の環状ペプチドで、中心骨格上に複数のファルマコフォアを提示することが可能であることから、生理活性化合物の創製のための共通構造として利用されている。筆者らは、ラクタム 35–37 がジケトピペラジンの一方のペプチド結合をアルケンに置換したペプチドミメティクスであることに着目し、HIV 感染、腫瘍の転移やさまざまな免疫系疾患に関わることが報告されている、ケモカイン受容体 CXCR4 の選択的アンタゴニスト FC 131¹⁴⁾の低分子化研究に活用した^{12b)}。FC 131[cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Gly-)]；Nal = L-3-(2-naphthyl)alanine]中の活性発現に関与するグアニジノ基やナフチル基を、ラクタムの α 位、 δ 位および窒素原子上に配置した種々誘導体を前述

Fig. 2 Structure of diketopiperazine mimic-based CXCR4 antagonist 39.

の方法により合成し、生物活性の評価を行ったところ、ラクタム 39 において中程度の CXCR4 結合阻害活性が認められた(図 2)。

1.6 Xaa-Pro 型ジペプチドイソスターの合成

プロリン(Pro)の 3 級アミド型ペプチド結合は、他のペプチド結合とは異なる特徴的な特性を示す。すなわち、一般的なペプチド結合ではトランス配座の存在比が著しく多いのに対し、Xaa-Pro 間(Xaa は任意のアミノ酸残基)のペプチド結合では、トランス配座とシス配座の定常状態のエネルギー準位がほぼ同じであるため、無視できない割合のシス配座が存在する。タンパク質中に存在するプロリン残基は、このペプチド結合のトランス-シス異性化に伴うタンパク質全体の構造変化に寄与し、その機能や生物活性に影響を与えている。このため、Xaa-Pro ジペプチドのトランスおよびシス配座を模倣したアルケン型イソスターは、各配座の機能や生物活性への寄与を評価するために有用なプローブとなりうる。筆者らは、前述の有機銅試薬によるアルキル化反応を応用することにより、それぞれの配座に相当するイソスターの合成を行った(スキーム 3)。

trans-Ser-Pro 型イソスター 42a,b は、プロリンの環構造に相当するユニットを含むオキサゾリジノン誘導体 40a,b を L-セリンより合成後、シリルメチル基の導入、玉尾-Fleming 酸化とこれにつづくカルボン酸への変換により合成した¹⁵⁾。化合物 42a,b への有機銅試薬による

Reagents: (a) i) (*t*-PrO)Me₂SiCH₂Cu(CN)MgCl·2LiCl, THF; ii) 30% H₂O₂, KF, DMF. (b) i) Dess-Martin periodinane, CHCl₃; ii) NaClO₂, 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, H₂O.

Scheme 3 Synthesis of *trans*-Ser-Pro-type alkene dipeptide isosteres.

シリルメチル基の導入では、目的とする *anti*-S_N2' 反応成績体のみが位置および立体選択的に得られた。

cis-Ala-Pro 型イソスター 50 は、前述のシスアミド配座等価型ジペプチドイソスターの合成にならない、β 位にヨード基を有する α,β-不飽和 δ-ラクタム 46 を鍵合成基質として合成した。有機銅試薬により C3 ユニットの導入し、官能基変換、鈴木-宮浦カップリングにより 5 員環を構築後、脱保護反応とラクタム環の開環反応によってイソスター 50 が得られた(スキーム 4)。有機銅試薬によるアルキル化反応では、目的の *anti*-S_N2' 反応が立体選択的に進行した一方で、最終段階のラクタム開環反応において 無視できない量の α 位のエピ化が認められた¹⁶⁾。

Reagents: (a) i) DIBAL-H, toluene, CH₂Cl₂; ii) CH₂=CHMgCl, ZnCl₂, LiCl, THF; iii) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂; iv) O₃, EtOAc, then Me₂S; v) NaClO₂, 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄, t-BuOH, H₂O; vi) SOCl₂, EtOH. (b) i) HSCH₂CO₂H, LiOH, DMF; ii) Pd(OH)₂, H₂, EtOH; iii) 2,4-dimethoxybenzaldehyde, NaBH(OAc)₃, 1,2-dichloroethane; iv) EtOCOCH₂COCl, t-BuNEt, CH₂Cl₂. (c) i) NaOEt, EtOH; ii) H₂O, MeCN; iii) Tf₂NPh, Et₃N, CH₂Cl₂; iv) (Me₃Sn)₂, PdCl₂(*o*-Tol)₃, LiCl, THF; v) I₂, CH₂Cl₂; vi) TBAF, THF; vii) (PhO)₂P(O)Cl, pyridine, CH₂Cl₂. (d) TBSO(CH₂)₃Cu(CN)Li·2LiCl·LiI, THF. (e) i) H₂SiF₆, H₂O, CH₃CN, MeOH. ii) 2-nitrophenylselenocyanate, PPh₃, pyridine; iii) H₂O₂, H₂O, THF. (f) i) 9-BBN, THF; ii) CsF, PdCl₂(dppf), DMF. (g) i) TFA-H₂O; ii) Me₃O-BF₄, 2,6-di-*t*-butylpyridine, CH₂Cl₂; iii) HCl, THF-H₂O, then Boc₂O, Et₃N.

Scheme 4 Synthesis of *cis*-Ala-Pro-type alkene dipeptide isosteres.

2. フルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成と応用

2.1 有機銅試薬およびヨウ化サマリウムによる還元反応を利用したフルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成

Abraham らはフッ素原子の化学的特性に着目し、フ

Fig. 3 Structure of (Z)-fluoroalkene dipeptide isostere.

ルオロオレフィンがより優れたペプチド結合アナログになり得ることを報告している(図 3)¹⁷⁾。その理由として、全原子中で最大の電気陰性度を有するフッ素原子の存在によりペプチド結合との静電的相同性が高いことや、フッ素原子のファンデルワールス半径(1.47Å)が酸素原子(1.52Å)とほぼ同程度であることから、カルボニル酸素等価体として働きペプチド結合と同様に二面角を制御できるなど、構造的相同性が高いことが挙げられる^{7b,18)}。

Scheme 5 Reductive defluorination of γ,γ -difluoro- α,β -unsaturated ester by organocopper reagent.

筆者らは、リン酸化スレオニンミメティックの合成において、 γ,γ -ジフルオロ- α,β -不飽和エステル 52 に対する有機銅試薬による共役付加反応を試みたところ、予想に反して還元的脱フッ素化反応が進行し、(E)-フルオロアルケン 54 が選択的に得られることを見出した¹⁹⁾。本反応は、有機銅試薬による連続する一電子還元によりジエノレート中間体 57 が生成し、つづくプロトン化によりフルオロアルケン 54 が得られたものと推定される(スキーム 5)。筆者らは、この還元反応の活用によりフルオロアルケン型イソスターの合成ができるものと考え、以下検討を行った。

フェニルアセトアルデヒドから誘導した 58a に対し、有機銅試薬 Me₂Cu(CN)Li₂ を作用させたところ、Phe-Gly 型イソスター 59a を得た(表 4, entry 1)。同様に、δ 位にベンジルオキシメチル基やイソプロピル基を有する基質 58b,c から、それぞれ対応する Ser-Gly, Val-Gly 型イソスター 59b,c が得られた(entry 2 および 3)²⁰⁾。本反応は、一電子還元剤であるヨウ化サマリウムを用いて

Table 4 Synthesis of *trans*-Xaa-Gly-type fluoroalkene dipeptide isosteres.

58a R = Bn
58b R = BnOCH₂
58c R = *i*-Pr

→

59a R = Bn
59b R = BnOCH₂
59c R = *i*-Pr

Entry	Substrate	Reagent	Condition	Product (%) ^b
1	58a	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ^a	-78 °C, 10 min	59a (84)
2	58b	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ^a	-78 °C, 10 min	59b (89)
3	58c	Me ₂ Cu(CN)Li ₂ ^a	-78 °C, 10 min	59c (95)
4	58a	Sml ₂	0 °C, 60 min	59a (92)
5	58b	Sml ₂	0 °C, 60 min	59b (94)

^a In the presence of LiBr and/or LiI. ^b Isolated yield.

も進行し、イソスター 59a および 59b が得られた²¹⁾ (entry 4 および 5)。

続いて、 α 位に置換基を有するイソスターの合成を目指し、一電子還元後生成するジェノレート中間体からの α -アルキル化反応について検討した(式 1)。一電子還元後ヨウ化メチルを作用させたところ、 α -メチル化された Val-Ala 型イソスター 60a が得られた²²⁾。

また、山本らは有機銅試薬による一電子還元機構が I 価または II 価銅中間体を經由することを報告している²³⁾。そこで筆者らは、この中間体を酸化して III 価銅中間体へと誘導することで、還元的脱離に伴いアルキル基が導入されるのではないかと考えた。58c に対し有機銅試薬 Me2Cu(CN)Li2 を THF 溶液中 -78 °C で 4 分間作用させ、その後酸素雰囲気下で 20 分間攪拌することで、 α -メチル体 60a が中程度の収率で得られた(式 2)²²⁾。また *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウムから調製した有機銅試薬でもそれぞれ対応する α -アルキル化体 60b, 60c が得られた。

2.2 パラジウム触媒による還元反応を利用したフルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成

前節にて紹介した一電子還元反応を鍵反応とするフルオロアルケンの合成法では、高立体選択的に (*Z*)-フルオロアルケンを与えるが、量論量の還元剤を必要とするうえ、基質一般性が低い点で改善の余地があった。筆者

らは、Hudlicky らおよび Trost らによる報告²⁴⁾を参考に、アリル *gem*-ジフルオリド 61 に対して 0 価パラジウム錯体を作用させることにより、脱フッ素化を伴う π -アリルパラジウム錯体 62 の形成を経由してフルオロアルケン 63 が得られると考え、(*S*)-58c の求核置換反応について検討を行った(スキーム 6)。

Scheme 6 Pd(0)-mediated reductive defluorination of γ, γ -difluoro- α, β -unsaturated ester.

触媒量のアリルパラジウムクロリドダイマー錯体 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{PdCl}$)₂ および 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)配位子存在下、(*S*)-58c に対しマロン酸ジメチルのナトリウム塩を作用させたが目的の求核置換反応は全く進行しなかった。一方、フッ素原子の脱離促進を目的としたフェニルシラン共存下、反応を行うと、予想に反して Val-Gly 型イソスター (*S*)-59c が得られた²⁵⁾。このため、マロン酸ジメチルは塩基として働いていると想定し、代わりにトリエチルアミンを用いたところ、収率の改善が認められた。

さらに反応条件について検討を行った結果、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)とエタノールの組み合わせが特に有効であり、反応温度 50 °C において還元体が定量的に得られることを見出した(表 5)。また、アミンを触媒量にまで低減させても (*S*)-59c が高収率で得られ、オレフィンの幾何異性体の選択性が向上した(entry 4)。

Buchwald らは、フェニルシランを用いたチタノセン触媒によるイミン類のヒドロシリル化反応において、触媒量の塩基およびメタノールを共存させることで Ph-(MeO)SiH₂ や Ph(MeO)₂SiH などのアルコキシシラン

Table 5 Pd(0)/Et₃N-cocatalyzed reductive defluorination.

(<i>S</i>)-58c	$\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{[\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl}]_2 (2.5 \text{ mol } \%), \text{ dppp } (5 \text{ mol } \%), \text{ PhSiH}_3 (2.0 \text{ eq.}), \text{ EtOH, } 50^\circ\text{C, } 2 \text{ h}}$	(<i>S</i>)-59c +	64
Entry	Et ₃ N (mol%)	Yield of (<i>S</i>)-59c (%) ^a	<i>E</i> : <i>Z</i> ^b
1	200	96	20:80
2	100	99	17:83
3	10	99	9:91
4	1	87	6:94

^a Isolated yields. ^b Determined by ¹H-NMR

が生成し、触媒系が活性化されることを報告した²⁶⁾。このため、別途調製したフェニルアルコキシラン[Ph-(OEt)_{3-n}SiH_n](n = 1,2)を用いて反応を検討したところ、トリエチルアミンの非存在下、フェニルシランのみを用いた場合には反応が進行しなかったのに対し、フェニルアルコキシランを用いた場合には還元反応が進行した。これらのことから、本反応は、トリエチルアミン存在下で生成するアルコキシフェニルシランが、0価パラジウム錯体生成のための還元剤およびヒドリド源として働くという機構で説明できる。つまり本触媒系は、トリエチルアミン触媒によるエタノールとフェニルシランの水素の発生を伴うカップリング反応、およびパラジウム触媒による還元的脱フッ素化反応の協同触媒系であることが示唆された。

2.3 有機銅試薬による還元反応／トランスメタリゼーション／不斉アルキル化反応を利用したフルオロアルケン型ジペプチドイソスターの合成

近年、田口らはアルキルアルミニウムと銅(I)塩によるS_N2'型アルキル化反応を鍵反応とするフルオロアルケンおよびα位の立体化学を制御できる高立体選択的の合成法を報告している²⁷⁾。一方、筆者らは、分子内にキラル補助基を導入した基質67aを有機銅試薬によって還元後、生成した不斉環境を有するジエノレート中間体68aを求電子剤により捕捉するone-pot反応での還元／不斉アルキル化を計画した(スキーム7)。キラル補助基は、中井らのキラルなジエノレート中間体におけるアルキル化反応の報告²⁸⁾をもとにOppolzer型キラル補助基を利用した。

α,α-ジフルオロ-β-アミノエステル65から誘導したγ,γ-ジフルオロ-α,β-不飽和-(S)-サルタム67aに対し、Gilman試薬による還元後、ヨウ化メチルを作用させた

Scheme 7 One-pot reduction/asymmetric alkylation via transmetalation for the preparation of fluoroalkene dipeptide isosteres.

がα-アルキル化反応は全く進行しなかった。野依らは、有機銅試薬によるエノンへの共役付加後、銅(またはリチウム)エノレートを反応性の良いスズエノレートへとトランスメタリゼーションすることで、連続するα-アルキル化反応が進行することを報告している²⁹⁾。そこで、一電子還元後生成したジエノレート中間体68aに対し、HMPA、塩化トリフェニルスズを作用させることでスズジエノレート中間体へと変換後、求電子剤によるアルキル化反応に付す条件を精査した。ヨウ化メチルを作用させたところ、α-アルキル化反応が効率よく進行し、対応するVal-Ala型イソスター誘導体69aが高収率、高立体選択的に得られた³⁰⁾。

Table 6 Synthesis of Val-Xaa-type fluoroalkene dipeptide isosteres by one-pot reduction-transmetalation-asymmetric alkylation.

a: R = Me
b: R = Bzl
c: R = (2-naphthyl)CH₂
d: R = CH₂CO₂t-Bu
e: R = allyl
f: R = methallyl
g: R = 4-MeO-C₆H₄CH₂
h: R = 4-Br-C₆H₄CH₂

Entry	Substrate	R-X	Product (%) ^a	% de ^b
1	67a	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	69b (93) ^c	95
2	67a	(2-naphthyl)CH ₂ Br	69c (99) ^c	91
3	67a	BrCH ₂ CO ₂ t-Bu	69d (80) ^c	>95
4	67a	allylBr	69e (99) ^c	>95
5	67a	methallylBr	69f (99) ^c	>95
6	67a	BrCH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	— ^d	—
7	67b	Me	70a (69) ^c	95
8	67b	C ₆ H ₅ CH ₂	70b (77) ^c	91
9	67b	BrCH ₂ CO ₂ t-Bu	70d (75) ^c	92
10	67b	allylBr	70e (86) ^c	91
11	67b	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	70g (77) ^c	93
12	67b	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	70h (71) ^c	92

^a Isolated yield. ^b Determined by RP-HPLC of purified products.

^c A trace amount of either γ-alkylated products or E-isomer was detected by RP-HPLC. ^d Reductive defluorinated product was obtained.

ヨウ化メチル以外のさまざまなアルキルハライドを用いてone-pot反応を検討した(表6)。臭化ベンジルなどの活性化された求電子剤を用いた場合にone-pot反応は効率よく進行し、対応する(L,L)の立体配置を有するイソスター69が良好な収率かつ高立体選択的に得られた(entries 1–5)。同様に、逆の立体配置を有する(R)-サルタム誘導体67bに対しても同様に進行し、対応する(L,D)の立体配置を有するイソスター70が得られた(entries 7–12)。また、塩基性条件下、70のキラル補助基を切断することにより、ペプチド合成法に応用可能な誘導体へと変換可能である。

2.4 ケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニストへの応用

これまでにフルオロアルケン型イソスターのペプチド

Fig. 4 Structures of CXCR4 antagonist FC 131 and the mimetics.

への応用は数例報告されている。例えば, Wipf らによって抗菌性環状ペプチドであるグラミシジン S への応用が報告され³¹⁾, CD スペクトル測定による構造解析が行われている。筆者らは, ケモカイン受容体 CXCR4 アンタゴニスト FC 131 71¹⁴⁾ の Arg-Arg 間のペプチド結合に, フルオロアルケン型イソスターの導入を検討し, 官能基を有するイソスターの合成とペプチド固相合成における本イソスター合成法の有用性を検証した(図 4)。

1,4-ブタンジオールから誘導した 73 に対し, 求電子剤を臭化アリルとする one-pot 反応により α 位に立体選択的にアリル基を導入した(スキーム 8)。続いて, 官能基変換, 脱保護反応, Fmoc 化により, 側鎖アミノ基が Ns 基で保護された Orn-Orn イソスター 77 を合成した(Orn = L-ornithine)。さらに, クロロトリチル樹脂上で 77 を含む各種 Fmoc アミノ酸を用いてペプチド鎖を構築後, 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)処理により樹脂から保護ペプチド 78 を切り出

Reagents: (a) i) $\text{Me}_2\text{CuLi}\cdot\text{LiI}\cdot 2\text{LiBr}$, THF, -78°C ; ii) HMPA, -78°C , then Ph_3SnCl , -40°C ; iii) allylBr, -40°C . (b) i) Si_2BH , THF, then AcOK aq, H_2O_2 ; ii) TBSCl, imidazole, CH_2Cl_2 . (c) i) H_2SiF_6 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$; ii) DEAD, PPh_3 , NsBocNH, THF. (d) i) LiOH aq, H_2O_2 , THF/ H_2O ; ii) TFA, CH_2Cl_2 ; iii) Fmoc-OSu, Et_3N , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$. (e) i) Fmoc-based SPPS; ii) HFIP, CH_2Cl_2 . (f) i) DPPA, NaHCO_3 , DMF; ii) TFA aq; iii) DBU, 2-mercaptoethanol, DMF, 50°C ; iv) 1*H*-pyrazole-1-carboxamide hydrochloride, Et_3N , DMF.

Scheme 8 Synthesis of fluoroalkene dipeptide isostere-containing cyclic peptide FCN 001 72.

し, 環化, 脱保護反応, グアニド化を経て目的のイソスターを含む FC 131 誘導体 72(FCN 001)を合成した^{30b)}。

得られた FCN 001 (72) および FC 131 (71) について CXCR4 アンタゴニスト活性を評価したところ, FCN 001 は FC 131 に比べ約 1/20 程度ではあるが, 中程度のアンタゴニスト活性($\text{IC}_{50} = 297 \text{ nM}$)を示した。

2.5 シスアミド配座等価型フルオロアルケンジペプチドイソスターの合成

前述の有機銅試薬による一電子還元反応により, (E)-フルオロアルケン含有ジケトピペラジンミメティックの合成も可能である。キラルな β -アミノ酸誘導体 79 から調製した γ,γ -ジフルオロ- α,β -不飽和ラクタム 81 に対し, 高次有機銅試薬 $\text{Me}_3\text{CuLi}_2\cdot\text{LiI}\cdot 3\text{LiBr}$ を作用させることで, (E)-フルオロアルケン含有 DKP ミメティックが得られた³²⁾。また, 前項で述べた one-pot 還元/アルキル化反応により, 3,6-二置換体を得ることができる(スキーム 9)。例えば, THF 溶媒中, 高次有機銅試薬により 81 を還元後, 生成したジエノレート中間体にヨウ化メチルを作用させると, 位置選択的に α -メチル化反応が進行し, 3,6-二置換 DKP ミメティック 82b が中程度の収率で得られた。またこのとき, 反応溶媒を THF から Et_2O に変えることで, 3,6-シス体が主生成物として得られた。一方, この反応条件下, ジエノレート中間体に臭化ベンジルを作用させると, 立体選択性は逆転し, 3,6-トランス体の 82c のみを中程度の収率で与えた。

同様に, フッ素原子を持たない γ -アセトキシ- α,β -不飽和ラクタム 83 を用いて, one-pot 還元/アルキル化反応を検討した(表 7)。その結果, 81 のアルキル化反応

Entry	Electrophile	Solvent	Products (%)	trans/cis
1	H^+	THF/ Et_2O	82a (77)	-
2	MeI	THF/ Et_2O	82b (60)	50 : 50
3	MeI	Et_2O	82b (61)	20 : 80
4	BnBr	THF/ Et_2O	82c (61)	100 : 0
5	BnBr	Et_2O	82c (46)	100 : 0

Reagents: (a) i) DIBAL-H, CH_2Cl_2 -toluene; ii) (o-MePhO) $_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu}$, NaI, DBU, THF. (b) i) 4 M HCl-dioxane; ii) 1-ethyl-3-(dimethylamino)propylcarbodiimide, HOAt, (*i*-Pr) $_2\text{NEt}$, DMF; iii) MeI, NaH, THF.

Scheme 9 Synthesis of cis-D-Phe-Xaa-type fluoroalkene dipeptide isosteres.

Table 7 One-pot reduction/alkylation for the synthesis of *cis*-Phe-Xaa-type alkene dipeptide isosteres.

と同様に、ヨウ化メチルを用いた場合のみ **84a** の 3, 6-シス体が主生成物として得られ、それ以外の臭化ベンジルやヨウ化イソブチルでは 3, 6-トランス体の **84b-d** が優先的に得られた³²⁾。

2.6 ジペプチドトランスポーター PEPT1 の基質認識様式の解明への応用

以上のようなさまざまなアプローチにより、アルケン型・フルオロアルケン型イソスターの合成が実現した。筆者らは、これらペプチド結合の二面角を固定化した種々イソスターを、小腸上皮細胞に発現するペプチドトランスポーター PEPT1 の分子認識能の解明に応用した^{32a)}。PEPT1 は、ジペプチド・トリペプチドやその類似構造を認識し、 β -ラクタム系抗生物質をはじめとする医薬品の消化管吸収や栄養吸収に重要な役割を果たしている。このため、PEPT1 の分子認識様式の理解は、ペプチドやペプチドミメティックを基本骨格とする薬剤の開発において有用なデザインの指針を提供する。

筆者らは、ジペプチド Phe-Gly **85** のトランスアミド配座等価体もしくはシスアミド等価体として、アルケン型イソスター **86**, **88**, フルオロアルケン型イソスター **87**, **89** を合成した(表 8)。トランスアミド配座等価体 **86** および **87** は、いずれも前述の方法を用いて、 γ 位に脱離基を有する α,β -エノエートの還元反応によって得られるイソスターを、脱保護反応に付すことにより合成した。シスアミド配座等価体 **88** および **89** は、ラクタム **92** および **94** を有機銅試薬による還元反応に付した後、ラクタムエーテルを経由する加水分解反応により調製した(スキーム 10)。また、ペプチド結合に相当する部分をエチレン基とした対照化合物 **90**, **91** についても、イソスターの接触還元を経て合成した。

化合物 **85-91** の PEPT1 への親和性は、Caco-2 細胞上に発現した PEPT1 による ³H 標識した Gly-Sar ジペプチドの取り込み阻害活性により評価した。トランスアミド配座等価体 **86** および **87** は、ジペプチド Phe-Gly

Table 8 Inhibitory activity of [³H]Gly-Sar uptake by PEPT1 on Caco-2 cell.

	Ψ	K_i (mM) ^a
85	-CO-NH-	0.205
86	$-\psi[(E)-CH=CH]-$	0.853
87	$-\psi[(Z)-CF=CH]-$	1.34
88	$-\psi[(Z)-CH=CH]-$	> 10.0
89	$-\psi[(E)-CF=CH]-$	> 10.0
90	$-\psi[CH_2CH_2]-$	2.17
91	$-\psi[CF_2CH_2]-$	1.67

^a K_i is inhibition constants of [³H]Gly-Sar uptake in PEPT1-expressing Caco-2 cell. Sar: sarcosine

Reagents: (a) i) $Me_3CuLi_2 \cdot LiI \cdot 3LiBr$, -78 °C, 20 min; ii) TFA. (b) $Me_3CuLi_2 \cdot LiI \cdot 3LiBr$, -78 °C, 1 h. (c) i) $Me_3O \cdot BF_4$, 2,4,6-collidine; ii) 1M aq. HCl.

Scheme 10 Synthesis of *cis*-Phe-Gly-type dipeptide isosteres.

85 に近い阻害活性を示した一方で、シスアミド等価体 **88** および **89** は、10 mM においても阻害活性を示さず、PEPT1 は Phe-Gly ジペプチドのトランスアミド構造を認識して基質の取り込みに関与していることが示唆された。フレキシブルな構造をとる **90** および **91** もまた、中程度の阻害活性を示し、トランスアミド構造に類似したコンフォメーションをとることにより、ペプチド結合がない基質であっても PEPT1 により認識されることが示された。

2.7 GPR54 リガンドの構造活性相関研究への応用

Kisspeptin/metastatin は、G タンパク共役型受容体 GPR 54 への結合を介してがん転移抑制活性を示し、ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone : GnRH) の分泌調節に関与する 54 残基のペプチドである。筆者らは、kisspeptin の活性発現部位である C 末端側ペプチド kisspeptin-10 (KP-10) の構造活性

相関研究により, kisspeptin と同等以上の GPR 54 アゴニスト活性を示す短鎖ペプチドを見出した³³⁾。これらは, いずれも kisspeptin から誘導された Phe-Gly-Leu-Arg-Trp-NH₂ の共通構造を有し, N 末端側に修飾基を有する。

Table 9 Structures and bioactivity of GPR 54 agonist analogues.

H-Amb-Phe-ψ-Gly-Leu-Arg-Trp-NH₂

97 X = H
98 X = F

99 X = H
100 X = F

	ψ	% activity ^a	EC ₅₀ (nM) ^b
96	-CO-NH-	96.5 ± 0.3	3.1
97	-ψ[(E)-CH=CH]-	75.8 ± 1.6	7.6
98	-ψ[(Z)-CF=CH]-	2.6 ± 0.1	ND
99	-ψ[(Z)-CH=CH]-	2.0 ± 0.3	ND
100	-ψ[(E)-CF=CH]-	5.4 ± 0.1	ND

^a % activity is based on the relative maximum agonistic activity at 10 nM of a compound to 1 μM kisspeptin-10. ^b EC₅₀ means the concentration needed for 50% of the full agonistic activity induced by 1 μM kisspeptin. ND: Not determined. Amb: *p*-(aminomethyl)-benzoic acid.

筆者らは, 生体内でより安定な誘導体の創製と誘導体の活性コンフォメーションを同定する目的で, Phe-Gly 部位に種々アルケン型イソスターを導入した誘導体により構造活性相関研究を行った(表 9)³⁴⁾。ψ[(E)-CH=CH] 型イソスターを含むペプチド 97 は, リードペプチド 96 に匹敵する GPR 54 アゴニスト活性を示したのに対し, ψ[(Z)-CH=CH] 型イソスターを含むペプチド 99 では著しい活性の低減が認められ, Phe-Gly 部位はトランスアミド構造により生物活性を示していることが示唆された。また, ペプチド 96 と同等の活性を示すことが期待された ψ[(Z)-CF=CH] 型イソスターを含むペプチド 98 は, 予想に反してアゴニスト活性を示さず, カルボニル酸素等価体としてのフッ素原子の役割が普遍的なものではない可能性が示唆された。

おわりに

近年の我が国の創薬研究では, 化合物の経口吸収性が重視され, ハイスループットスクリーニングから得られる小分子化合物を取り扱う研究が精力的に行われてきた。一方で, 抗体医薬をはじめとする多くのタンパク製剤が上市され, その開発成功率は小分子化合物に比較して高いと報告されている。こうした中, 小分子化合物とタンパク製剤(高分子)の分子サイズの間に対応するオリゴヌクレオチドやペプチドをはじめとする化合物が, 最近のドラッグデリバリーシステム技術の進歩やナノテクノロジーを駆使した新技術の導入により, 今後新しい

医薬品のカテゴリーを作るものと期待されている。本稿で紹介したペプチドミメティックをはじめとするさまざまな生体分子の誘導体が, 基礎研究領域だけでなく, すぐれた活性プロファイルを示す中程度の分子サイズの医薬品の構成要素として利用されることを期待したい。

謝 辞 本稿で紹介した研究成果は, 京都大学大学院薬学研究科・薬品有機製造学分野および徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・機能分子合成薬学分野において行われたものであり, 多くの共同研究者の皆様にご感謝いたします。また, 生物活性の評価実験は, 明治製菓株式会社, ジョージア医科大学, 京都大学医学部附属病院, 武田薬品工業株式会社の共同研究者の諸氏のご協力により行われたものであり, 深謝いたします。本研究は, 文部科学省, 日本学術振興会および厚生労働省の科学研究費補助金による助成を受けて行われたものであり, 関係諸機関に感謝いたします。

(2008 年 6 月 9 日受理)

文 献

- (a) T. Ibuka, T. Nakao, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 7420 (1986); (b) T. Ibuka, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1596; (c) T. Ibuka, N. Akimoto, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 54, 4055 (1989); (d) T. Ibuka, M. Tanaka, S. Nishii, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 4864 (1989)
- (a) T. Ibuka, H. Habashita, S. Funakoshi, N. Fujii, Y. Oguchi, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 801 (1990); (b) T. Ibuka, H. Habashita, A. Otaka, N. Fujii, Y. Oguchi, T. Uyehara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 56, 4370 (1991)
- (L, L)型は L-アミノ酸-L-アミノ酸からなるジペプチドに相当するイソスターの立体化学を, (L, D)型は L-アミノ酸-D-アミノ酸からなるジペプチドに相当するイソスターの立体化学を示す。
- (a) T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, N. Fujii, N. Mimura, Y. Miwa, T. Taga, Y. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 652 (1994); (b) P. Wipf, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.*, 59, 4875 (1994); (c) N. Fujii, K. Nakai, H. Tamamura, A. Otaka, N. Mimura, Y. Miwa, T. Taga, Y. Yamamoto, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 1359
- (a) H. Tamamura, M. Yamashita, H. Muramatsu, H. Ohno, T. Ibuka, A. Otaka, N. Fujii, *Chem. Commun.*, 1997, 2327; (b) H. Tamamura, M. Yamashita, Y. Nakajima, K. Sakano, A. Otaka, H. Ohno, T. Ibuka, N. Fujii, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 2983; (c) S. Oishi, H. Tamamura, M. Yamashita, Y. Odagaki, N. Hamanaka, A. Otaka, N. Fujii, *ibid.*, 2001, 2445
- P. Wipf, T. C. Henninger, *J. Org. Chem.*, 62, 1586 (1997)
- (a) R. R. Gardner, G.-B. Liang, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 3280 (1995); (b) P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, *J. Org. Chem.*, 63, 6088 (1998)
- (a) S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, Y. Odagaki, H. Tamamura, A. Otaka, N. Hamanaka, N. Fujii, *Org. Lett.*, 4, 1051 (2002); (b) S. Oishi, T. Kamano, A. Niida, Y. Odagaki, H. Hamanaka, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, 67, 6162 (2002)
- (a) S. Oishi, A. Niida, T. Kamano, Y. Odagaki, H. Tamamura, A. Otaka, H. Hamanaka, N. Fujii, *Org. Lett.*, 4, 1055 (2002); (b) S. Oishi, A. Niida, T. Kamano, Y. Odagaki, N. Hamanaka, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, N. Fujii, *J.*

Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 1786

- 10) M. A. Dechantsreiter, E. Planker, B. Mathä, E. Lohof, G. Hölzemann, A. Jonczyk, S. L. Goodman, H. Kessler, *J. Med. Chem.*, 42, 3033 (1999)
- 11) S. Oishi, K. Miyamoto, A. Niida, M. Yamamoto, K. Ajito, H. Tamamura, A. Otaka, Y. Kuroda, A. Asai, N. Fujii, *Tetrahedron*, 62, 1416 (2006)
- 12) (a) A. Niida, S. Oishi, Y. Sasaki, M. Mizumoto, H. Tamamura, N. Fujii, A. Otaka, *Tetrahedron Lett.*, 46, 4183 (2005); (b) A. Niida, H. Tanigaki, E. Inokuchi, Y. Sasaki, S. Oishi, H. Ohno, H. Tamamura, Z. X. Wang, S. C. Peiper, K. Kitaura, A. Otaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, 71, 3942 (2006)
- 13) V. Boucard, H. Sauriat-Dorizon, F. Guibé, *Tetrahedron*, 58, 7275 (2002)
- 14) N. Fujii, S. Oishi, K. Hiramatsu, T. Araki, S. Ueda, H. Tamamura, A. Otaka, S. Kusano, S. Terakubo, H. Nakashima, J. A. Broach, J. O. Trent, Z. Wang, S. C. Peiper, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 42, 3251 (2003)
- 15) A. Otaka, F. Katagiri, T. Kinoshita, Y. Odagaki, S. Oishi, H. Tamamura, N. Hamanaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, 67, 6152 (2002)
- 16) Y. Sasaki, A. Niida, T. Tsuji, A. Shigenaga, N. Fujii, A. Otaka, *J. Org. Chem.*, 71, 4969 (2006)
- 17) R. J. Abraham, S. L. R. Ellison, P. Schonholzer, W. A. Thomas, *Tetrahedron*, 42, 2101 (1986)
- 18) A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, 68, 441 (1964)
- 19) A. Otaka, E. Mitsuyama, H. Watanabe, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *Chem. Commun.*, 2000, 1081
- 20) A. Otaka, H. Watanabe, E. Mitsuyama, A. Yukimasa, H. Tamamura, N. Fujii, *Tetrahedron Lett.*, 42, 285 (2001)
- 21) A. Otaka, J. Watanabe, A. Yukimasa, Y. Sasaki, H. Watanabe, T. Kinoshita, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, 69, 1634 (2004)
- 22) A. Otaka, H. Watanabe, A. Yukimasa, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *Tetrahedron Lett.*, 42, 5443 (2001)
- 23) (a) Y. Chounan, T. Ibuka, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2003; (b) Y. Chounan, H. Horino, T. Ibuka, Y. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 70, 1953 (1997)
- 24) (a) M. Hudlicky, *J. Fluorine Chem.*, 44, 345 (1989); (b) B. M. Trost, C. B. Lee, J. M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 7247 (1995)
- 25) T. Narumi, K. Tomita, E. Inokuchi, K. Kobayashi, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Org. Lett.*, 9, 3465 (2007)
- 26) X. Verdager, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6784 (1996)
- 27) (a) M. Okada, Y. Nakamura, A. Saito, A. Sato, H. Horikawa, T. Taguchi, *Chem. Lett.*, 2002, 28; (b) Y. Nakamura, M. Okada, H. Horikawa, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, 117, 143 (2002); (c) M. Okada, Y. Nakamura, A. Saito, A. Sato, H. Horikawa, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, 43, 5845 (2002); (d) Y. Nakamura, M. Okada, A. Sato, H. Horikawa, M. Koura, A. Saito, T. Taguchi, *Tetrahedron*, 61, 5741 (2005); (e) Y. Nakamura, M. Okada, M. Koura, M. Tojo, A. Saito, A. Sato, T. Taguchi, *J. Fluorine Chem.*, 127, 627 (2007)
- 28) K. Tomooka, A. Nagasawa, T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1998, 1049
- 29) (a) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3348 (1985); (b) *idem, ibid.*, 110, 4718 (1988)
- 30) (a) T. Narumi, A. Niida, K. Tomita, S. Oishi, A. Otaka, H. Ohno, N. Fujii, *Chem. Commun.*, 2006, 4720; (b) T. Narumi, K. Tomita, E. Inokuchi, K. Kobayashi, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Tetrahedron*, 64, 4332 (2008)
- 31) P. Wipf, T. H. Graham, J. B. Xiao, *Pure Appl. Chem.*, 79, 753 (2007)
- 32) (a) A. Niida, K. Tomita, M. Mizumoto, H. Tanigaki, T. Terada, S. Oishi, A. Otaka, K. Inui, N. Fujii, *Org. Lett.*, 8, 613 (2006); (b) A. Niida, M. Mizumoto, T. Narumi, E. Inokuchi, S. Oishi, H. Ohno, A. Otaka, K. Kitaura, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, 71, 4118 (2006)
- 33) (a) A. Niida, Z. Wang, K. Tomita, S. Oishi, H. Tamamura, A. Otaka, J. M. Navenot, J. R. Broach, S. C. Peiper, N. Fujii, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 134 (2006); (b) K. Tomita, A. Niida, S. Oishi, H. Ohno, J. Cluzeau, J. M. Navenot, Z.-x. Wang, S. C. Peiper, N. Fujii, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 7595 (2006); (c) K. Tomita, S. Oishi, J. Cluzeau, H. Ohno, J.-M. Navenot, Z. Wang, S. C. Peiper, M. Akamatsu, N. Fujii, *J. Med. Chem.*, 50, 3222 (2007)
- 34) K. Tomita, T. Narumi, A. Niida, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *Biopolymers*, 88, 272 (2007)

PROFILE

大石真也 京都大学大学院薬学研究科・助教
博士(薬学)

〔経歴〕2003年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了,同年米国国立癌研究所(NCI/NIH)博士研究員,2004年静岡県立大学大学院薬学研究科・講師,2006年京都大学大学院薬学研究科・助手,2007年より現職。〔専門〕医薬品化学,創薬化学。〔連絡先〕e-mail: soishi@pharm.kyoto-u.ac.jp

鳴海哲夫 ペンシルバニア大学・博士研究員
博士(薬学)

〔経歴〕2008年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了,同年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: tenarumi@sas.upenn.edu

大野浩章 京都大学大学院薬学研究科・准教授
博士(薬学)

〔経歴〕1999年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学,同年大阪大学大学院薬学研究科・助手,2005年京都大学大学院薬学研究科・助教授,2007年より現職。〔専門〕有機合成化学,有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: hohno@pharm.kyoto-u.ac.jp

大高 章 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授 薬学博士

〔経歴〕1989年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了,同年京都大学薬学部助手,1992-93年米国国立癌研究所(NCI/NIH)博士研究員,1995年同大学助教授,2005年より現職。〔専門〕有機合成化学,ペプチド化学。〔連絡先〕e-mail: aotaka@ph.tokushima-u.ac.jp

藤井信孝 京都大学大学院薬学研究科・教授
薬学博士

〔経歴〕1975年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程中途退学,同年京都大学薬学部助手,1980年同大学助教授,1989年より現職。1984-85/1998年米国医薬品食品局(FDA)客員研究員,2001年University of Louisville招聘教授,2003年Medical College of Georgia招聘教授。〔専門〕ペプチド化学,医薬品化学,生物有機化学。〔連絡先〕e-mail: nfujii@pharm.kyoto-u.ac.jp