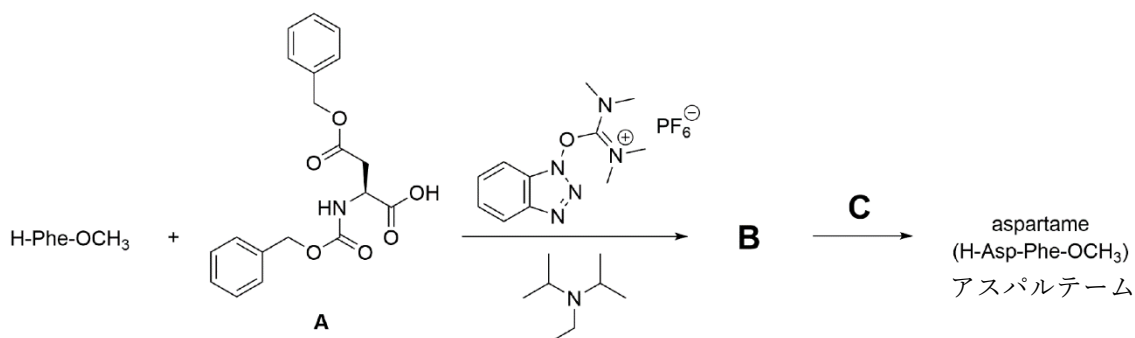


問題23. ペプチドの甘い導入

ペプチドは多岐にわたる生体的特性と工業用途をもつ普遍的な化学物質である。自然界では、ペプチドはホルモン(例: オキシトシン)、神経伝達物質(例: エンケファリン)、防衛機構(例: マンバ属のコブラが分泌するデンドロトキシン)等に現れる。数えきれない種類のペプチドがキログラムからトンのスケールで、医薬品として工業的に生産されている。スイスは世界的にペプチド化学を担う国の一つで、ペプチド化学大手のバクケム社などの企業が牽引している。ペプチド化学を知るために、最も有名な合成ペプチドの一つである、人工甘味料「アスパルテーム」に注目してみよう。

23.1 アスパルテーム(H-Asp-Phe-OCH₃)の構造式を描け。

アスパルテームはH-Phe-OCH₃と保護されたアミノ酸**A**の間にアミド結合を生成し、続いて保護基を外すことで合成することができる。



23.2 H-Phe-OCH₃と化合物**B**の構造を描き、保護されたアミノ酸**A**の3文字のアミノ酸表記のうち正しいものを選ぶことで、上記の反応式を完成させよ。また、試薬**C**に適するものを選び。

アミノ酸**A**の3文字のアミノ酸表記:

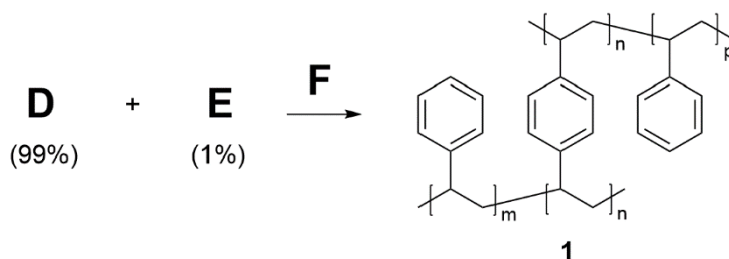
- Boc-Asp(^tBu)-CO₂H
- Boc-Asp(^tBu)-OH
- Boc-Asp(^tBu)-H
- Cbz-Asp(Bn)-CO₂H
- Cbz-Asp(Bn)-OH
- Cbz-Asp(Bn)-H

問題23. ペプチドの甘い導入

試薬C:

- 1% CF₃CO₂HのCH₂Cl₂溶液
- H₂(g), Pd/C
- 塩酸(4M)
- LiOHのTHF溶液
- ピペリジンのDMF溶液(20%)

アスパルテームのようなジペプチドは液相合成で簡単に合成することができるが、より長いペプチドを得ることを考えると、毎回後処理や精製が必要となるので液相合成は現実的ではなくなってしまいます。ペプチド固相合成(SPPS)は液相での長いペプチドの合成に代わる便利な手法である。SPPSは、成長するペプチド鎖を固体の担体に固定し、カップリング、洗浄、脱保護の繰り返しを効率化できる点で優れている。SPPSに用いられる担体は通常、活性化処理により官能基が導入された多孔質の有機ポリマーである。「メリフィールド樹脂」はSPPSの発明者であるロバート・ブルース・メリフィールドによって開発された伝統的な担体で、官能基が導入されたポリスチレンを基に作られている。

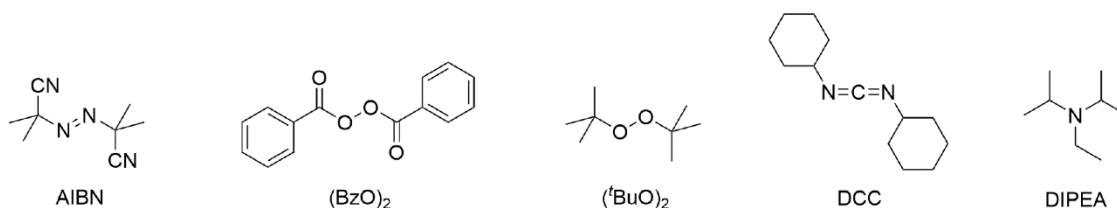


23.3 上記のポリスチレン(1)の合成について、モノマーD及びクロスリンカー(架橋試薬)Eの構造を描け。また、開始剤Fに適切なものを全て選べ。

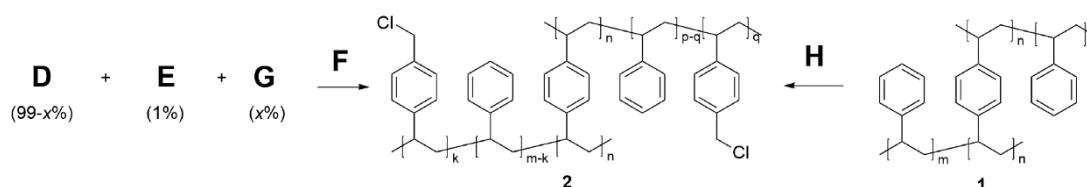
開始剤F:

- アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)
- 過酸化ベンゾイル(BzO)₂
- ジ-*tert*-ブチルペルオキシド(^tBuO)₂
- N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)
- ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)

問題23. ペプチドの甘い導入



メリフィールド樹脂(2)は**活性化部分**としてクロロメチル基をもつ。これらは適切なモノマーを用いた共重合か、ポリスチレンをクロロメチル化試薬で処理することで導入することができる。



23.4 モノマーGの構造を描け。また、クロロメチル化試薬Hに適切なものを全て選べ。

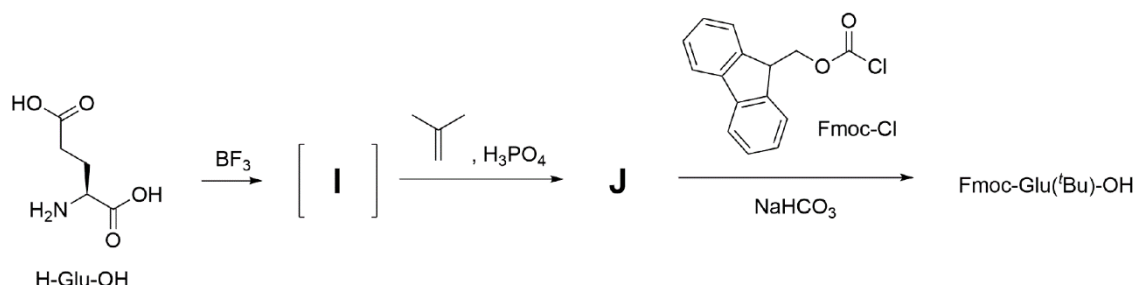
クロロメチル化試薬H:

- CH₃OCH₂Cl, H₂SO₄
- CH₂Cl₂, KOH
- CHCl₃, (tBuO)₂
- Cl₂, hν
- ホルムアルデヒド, HCl, ZnCl₂

SPPSでは、カップリング、洗浄、脱保護の各段階が繰り返し行われる。今日最も一般に用いられている方法は、「Fmoc/tBu法」とよばれており、Fmoc保護されたα-アミノ基、遊離のα-カルボキシ基、酸性条件で分解される保護基(tBuやBocなど)で保護された側鎖の反応性官能基を併せ持つ、アミノ酸のビルディングブロック(訳注:有機合成の基本となるパーツ)が使われる。しかし、一部のアミノ酸のビルディングブロックの合成は簡単なものではない。例えば、Fmoc-Glu(tBu)-OHの合成には、α-カルボキシ基の存在下で側鎖のカルボキシ基への選択的なtBu保護基の導入が必要である。こ

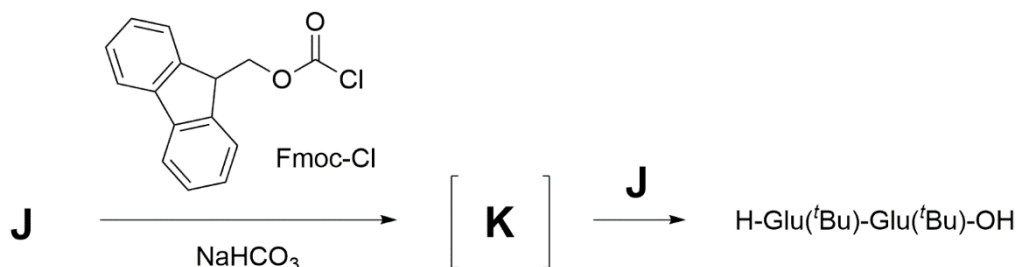
問題23. ペプチドの甘い導入

の問題は、 α -アミノ基と α -カルボキシ基がルイス酸と二座配位子を形成し、効率的に2つの官能基を不活性にすることで解決される。



23.5 中間体I及びJ、そして生成物であるFmoc-Glu(^tBu)-OHの構造を描け。

Fmoc-Clを用いてFmoc保護基を導入する際に生成される主な副生成物はアミノ酸の二量体(ジペプチド)である。

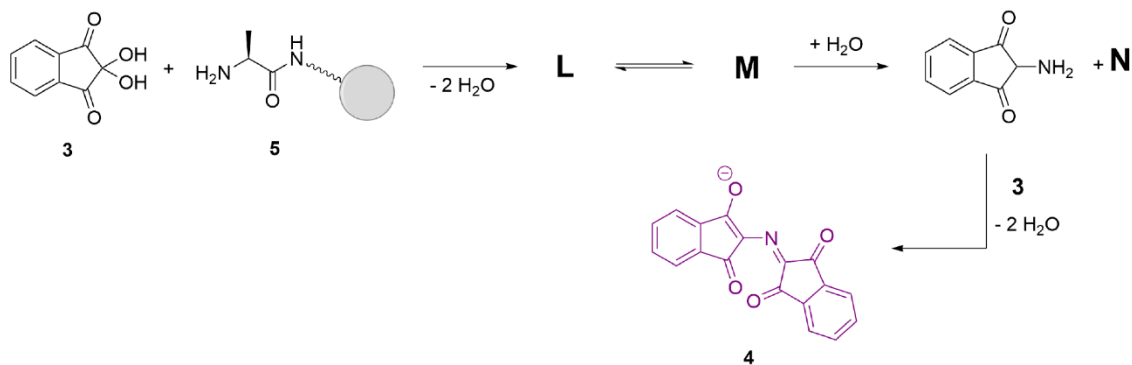


23.6 中間体K及び二量化生成物であるH-Glu(^tBu)-Glu(^tBu)-OHの構造を描け。

問題「チーズの国、スイス」(訳注: Q24)で特定の合成を考える前に、SPPSに関する最後の道具として、樹脂上の反応を可視化する方法が残されている。液相反応と異なり、NMRスペクトルやクロマトグラフィーなどの分析技術では、ペプチドを担体から外すことなく樹脂上での化学反応を追跡することはできない。しかし、呈色試薬を用いれば、樹脂上の物質がもつ官能基を可視化することができる。ニンヒドリン(3)は、カップリングの段階が完了したことを確認するために用いられる最も一般的な試薬で、もし未反応のアミノ基が存在すれば、ニンヒドリンと反応してルーエマン紫(4)

問題23. ペプチドの甘い導入

とよばれる青から紫がかった生成物を与える。つまり、もし樹脂が紫色に呈色すれば、ペプチドのカップリングの段階が不完全であったことを示す。



23.7 未反応のアミノ基をもった樹脂上のアラニン(5)の存在下でニンヒドリン(3)からルーエマン紫(4)が生じる上記の反応において、LからNの構造式を描け。

23.8 上記の反応機構に基づいて、ニンヒドリンが存在してもルーエマン紫が生成されないようなアミノ酸の名称を答えよ。