

研究紹介

■ 環状ジペプチド：ジケトピペラジンの多様な特性



分子創薬化学分野 助教

中尾 允泰

Michiyasu Nakao

2 分子の α -アミノ酸がペプチド縮合した化合物がジペプチドですが、このジペプチドがさらに分子内環化した環状ジペプチドをジケトピペラジン (DKP) といいます (図-1)。DKP は古くはペプチド合成における副産物とみなされてきましたが、近年様々な生物活性天然物や機能性分子の共通化学構造として注目されるようになりました。ここでは、筆者らが明らかにしてきた DKP の興味深い特性について紹介させていただきます。

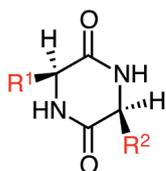
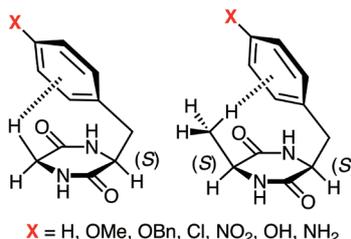


図-1 ジケトピペラジン (DKP)

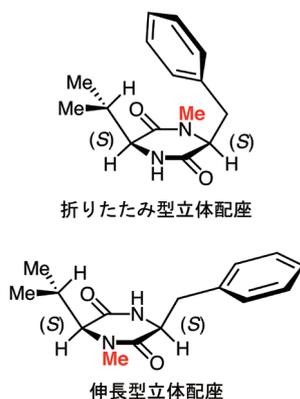
形の制御

筆者らは、ベンゼン環のパラ位に種々の置換基を有するフェニルアラニン由来 DKP のプロトン核磁気共鳴分光 (^1H NMR) スペクトルを詳細に解析しました。その結果、溶液中でベンゼン環と DKP 環が近づいた形 (折りたたみ型立体配座) をとっているため、DKP 環に対してベンジル基とシスに位置する水素のシグナルがベンゼン環の磁気異方性効果により高磁場に観

測されることを見いだしました。当該水素の化学シフトはベンゼン環の電子密度に依存して変化することから、折りたたみ型立体配座の要因として弱い相互作用である分子内 CH/ π 相互作用の関与が示唆されました (図-2)。

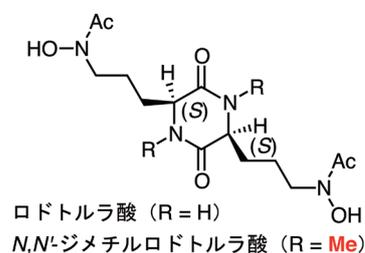
X = H, OMe, OBn, Cl, NO₂, OH, NH₂図-2 分子内 CH/ π 相互作用による折りたたみ型立体配座

また、フェニルアラニン由来 DKP の窒素原子の一方をメチル化した *N*-メチル DKP は、*N*-メチル化の位置の違いで形 (折りたたみ型あるいは伸長型立体配座) が異なることから、*N*-メチル化が立体配座制御のための重要な化学構造修飾であることを明らかにしました (図-3)。DKP が示す一連の興味深い構造特性を生かして、筆者らはフェニルアラニンと絶対配置未知の α -アミノ酸から構成される DKP の ^1H NMR スペクトルを活用した α -アミノ酸の絶対配置決定法 (DKP 法) を開発し、本法の実用化を目指しています。

図-3 位置選択的 *N*-メチル化による立体配座制御

溶解性の制御

DKP 類の特徴のひとつに有機溶媒に対して極めて難溶であることが挙げられます。例えば、鉄キレート化合物 (シデロフォア) であるロドトルラ酸は DKP 構造を有しており、ジメチルスルホキシド以外の有機溶媒にはほとんど溶解ませんが、筆者らは *N*-メチル化することによりロドトルラ酸の有機溶媒への可溶化を達成しました (図-4)。

図-4 *N*-メチル化による可溶化

反応の制御

近年、環境調和型の分子変換反応として有機分子触媒による不斉反応が注目されています。筆者らが合成した 1 級アミノ基を有するフェニルアラニン由来 *N*-メチル DKP も不斉アルドール反応を触媒することから、現在 DKP を基盤とした不斉有機触媒の開発研究を精力的に進めています。

環状ジペプチドである DKP は多様な特性を有しており、それらを有効に活用することで、不斉有機触媒をはじめとする様々な機能性分子としての応用展開が大きく期待されます。